

Prevención de la Enfermedad Meningocócica

MARCO AURELIO PALAZZI SÁFADI

Prevención de la Enfermedad Meningocócica

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi MD, PhD

Facultad de Ciencias Médicas Santa Casa de Sao Paulo. Sao Paulo, Brasil

Introducción

La enfermedad meningocócica es un problema importante de la salud pública y continúa siendo la causa principal de meningitis y septicemia en varios países de América Latina. Son pocas las enfermedades con tanto poder de provocar pánico en la población como la enfermedad meningocócica, principalmente por su potencial naturaleza epidémica, el comienzo rápido de la enfermedad y tasas altas de letalidad (entre el 10% y el 20%) y morbilidad sustancial. Hasta el 20% de los supervivientes de la enfermedad meningocócica presentan secuelas a largo plazo, como sordera, daño neurológico, convulsiones o amputación de extremidades^{1,2}.

Etiología y patogenia

El agente causal de la enfermedad meningocócica, *Neisseria meningitidis*, es un diplococo gramnegativo, aeróbico, encapsulado, inmóvil, perteneciente a la familia *Neisseriaceae*. La composición antigénica de la cápsula de polisacáridos permite la clasificación de *N. meningitidis* en 12 serogrupos diferentes: A, B, C, H, I, K, L, W, X, Y, Z y E³. Actualmente, los serogrupos A, B, C, Y, W y X son responsables de prácticamente todos los casos de enfermedad notificados a nivel mundial, los cuales afectan a las personas exclusivamente¹⁻³. Los meningococos se clasifican también en serotipos y serosubtipos de acuerdo con la composición antigénica de las proteínas de la membrana externa PorB y PorA, respectivamente. Los meningococos han demostrado la capacidad de intercambiar el material genético responsable de producir la cápsula y, de ese modo, modificar el serogrupo. La tipificación genética por secuencias multilocus (MLST, por sus siglas en inglés), la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y la secuenciación hologenómica (WGS, por sus siglas en inglés) son actualmente los métodos más específicos para detectar y caracterizar las cepas meningocócicas^{4,5}.

Los meningococos se transmiten entre las personas por medio de la aerolización o el contacto con secreciones respiratorias o saliva. La adquisición de meningococos puede ser provisional, resultar en la colonización (portación) o provocar una enfermedad invasiva. En la mayoría de los individuos *N. meningitidis* se aloja en la garganta, de manera asintomática, durante toda la vida. Si bien la portación meningocócica es común en muchas poblaciones humanas o en la mayoría de ellas, la enfermedad invasiva es un desenlace relativamente inusual de la infección meningocócica. Para la mayoría de las personas, la portación es un proceso inmunizante que se traduce en anticuerpos protectores^{6,7}.

En entornos no epidémicos, los estudios de portación realizados en todo el mundo mostraron que entre el 5 y el 10% aproximadamente de la población porta meningococos. Se llegó a la conclusión que las tasas de portación son muy bajas en los primeros años de vida, aumentan en adolescentes y adultos jóvenes y luego disminuyen en la vida adulta^{6,7}. Las tasas de portación de meningococos pueden ser considerablemente

superiores en situaciones de brotes, el contacto de los integrantes del hogar con personas enfermas y en instituciones, en particular en personal militar o en otras comunidades cerradas o semicerradas^{6,7}.

Cuando se presenta la enfermedad invasiva, por lo general se manifiesta dentro de 1 a 14 días de la adquisición. En hogares en los que se manifestó un caso de enfermedad meningocócica, el riesgo de enfermedad invasiva en los integrantes de la familia aumenta en un factor de 500 a 800⁸.

Epidemiología

La enfermedad meningocócica afecta a individuos de todos los grupos etarios, pero la incidencia más alta se observa en menores de 5 años de edad y, en particular, en lactantes. En algunas poblaciones, los picos de incidencia también se observan en otros dos grupos etarios: adolescentes y adultos jóvenes, así como en adultos de 65 años de edad y más. Durante los brotes y las epidemias, se observa una modificación en la distribución etaria de la enfermedad, con un mayor número de casos en adolescentes y adultos jóvenes. La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica son esporádicos con un alza durante el invierno en el número de casos^{2,3}.

La enfermedad meningocócica se presenta en todo el mundo pero hay diferencias geográficas marcadas en cuanto a la incidencia y distribución de los distintos serogrupos que provocan la enfermedad. En América del Norte, B, C e Y son los serogrupos principales causantes de la enfermedad meningocócica, mientras que, en África, la enfermedad epidémica se asocia más comúnmente con el serogrupo A y, últimamente, con los serogrupos C, W y X^{3,8,9}. En los países europeos, los serogrupos B, W e Y son causas importantes de enfermedad meningocócica invasiva, mientras que el serogrupo C aún prevalece en países sin programas de vacunación antimeningocócica C³.

En América Latina, durante la última década, las tasas de incidencia de la enfermedad meningocócica oscilaron ampliamente, de menos de 0,1 casos por 100.000 en México, Perú, Paraguay y Bolivia a 2 casos por 100.000 en el Brasil, con la incidencia más alta observada generalmente en lactantes¹⁰. En relación con la distribución de los serogrupos, los serogrupos B y C son responsables de la mayoría de los casos notificados en la región. Sin embargo, en Argentina y Chile, se notificó recientemente un mayor número de casos de la enfermedad del serogrupo W, relacionados con el complejo ST-11^{10,11}.

La disponibilidad y la calidad de los datos publicados para la enfermedad meningocócica en América Latina no son uniformes en los países dado que algunos notifican datos limitados y tasas sumamente bajas de enfermedad meningocócica. Brasil, Uruguay, Argentina y Chile son los países con la carga más alta de enfermedad meningocócica en América Latina, lo cual refleja probablemente un sistema de vigilancia vigente más robusto y una infraestructura laboratorial bien establecida para la enfermedad meningocócica¹⁰.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones invasivas por *N. meningitidis* se traducen en un espectro clínico amplio caracterizado por uno o más síndromes clínicos, como meningitis, bacteriemia o septicemia, donde la meningitis es la manifestación clínica más común. Neumonía, pericarditis, miocarditis, conjuntivitis o artritis son manifestaciones menos comunes de la infección por *N. meningitidis*. Con este telón de fondo, el término "enfermedad meningocócica" es adecuado y ha sido incorporado a nivel internacional. En menos del 10% de los pacientes con enfermedad meningocócica se presenta un síndrome inflamatorio postinfeccioso autolimitante, caracterizado más usualmente por fiebre, artritis o vasculitis².

Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad meningocócica invasiva se basa en la presentación clínica, así como en una variedad de análisis de laboratorio. La prueba de referencia para el diagnóstico de laboratorio de la enfermedad meningocócica es el aislamiento de *N. meningitidis* por medio del cultivo de líquidos corporales generalmente estériles, como sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o, con menor frecuencia, líquido sinovial, pericardial o pleural y raspado de lesión petequial o purpúrica. Puede ser útil una tinción de Gram de raspado petequial o purpúrico, LCR y frotis de capa leucocitaria de sangre. Los análisis de aglutinación en látex utilizan microesferas de látex recubiertas con anticuerpos para los antígenos capsulares meningocócicos en los líquidos corporales, como el LCR, la sangre y la orina. Estos análisis pueden detectar la aglutinación de cinco grupos capsulares: A, B, C, Y y W².

Un análisis rápido y sensible para diagnosticar la infección meningocócica es la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). La ventaja principal de la RCP en relación con métodos de cultivo es que permite la detección de *N. meningitidis* en muestras clínicas, incluso cuando los organismos son inviables después del tratamiento antibiótico².

Tratamiento

El diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento antibiótico, la transferencia a un hospital con una unidad de cuidados intensivos y el tratamiento radical del choque son esenciales para reducir las tasas de letalidad de la enfermedad meningocócica. Son varias las opciones aceptables para el tratamiento de la enfermedad meningocócica con antibióticos, incluso penicilina G (250. 000–400. 000 U/kg/día divididas cada 4 a 6 horas por vía intravenosa), o cefalosporinas de tercera generación como cefotaxima (200 mg/kg/día por vía intravenosa) o ceftriaxona (100 mg/kg/día por vía intravenosa). Para los pacientes con antecedentes de alergia grave a los antibióticos betalactámicos, se recomienda el tratamiento antibiótico con cloranfenicol (75–100 mg/kg/día divididos cada 6 horas por vía intravenosa)². Si bien en países de América Latina se notificaron cepas aisladas de *N. meningitidis* con resistencia relativa a la penicilina (concentración inhibitoria mínima de penicilina de 0,1 a 1,0 mg/ml)¹², este grado de resistencia a la penicilina (atribuida a una mutación genética que provoca la modificación de la proteína de unión a la penicilina 2) no parece repercutir en la respuesta al tratamiento. En las pautas se recomienda tratamiento durante 5 a 7 días. El tratamiento de apoyo óptimo es esencial. Sin embargo, la administración de esteroides en niños que padecen de choque provocado por *N. meningitidis* es polémico dado que ningún estudio pediátrico documentó beneficios. Los intensivistas pediátricos pueden tratar con esteroides a niños con enfermedad meningocócica que sufren choque refractario e insuficiencia de la glándula suprarrenal¹³. Los datos respaldan el tratamiento con dexametasona antes de la administración de antibióticos para reducir la morbilidad en niños con meningitis por Hib². Sin embargo, no se recomienda la administración sistemática de dexametasona para el tratamiento de la meningitis meningocócica según los datos actuales. Tratamientos complementarios utilizados en niños no mostraron efectos beneficiosos en las tasas de supervivencia.

Prevención

Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis se debe ofrecer a todos los contactos hogareños de un caso inicial de enfermedad meningocócica, como personas que residen y duermen en el mismo hogar, individuos a cargo de la atención del niño y los contactos del jardín de infantes y a personas que han estado expuestas directamente a las secreciones orales de un paciente mediante el contacto estrecho, por ejemplo si se besaron o compartieron cepillos dentales y otras cosas, durante los diez días previos al comienzo de los síntomas de enfermedad en el caso inicial. La profilaxis sistemática no es recomendable para los profesionales sanitarios, excepto en casos en que se realizó respiración boca a boca, intubación endotraqueal o aspiración de secreciones sin tomar recaudos para la protección de las vías respiratorias. A fin de erradicar la portación nasofaríngea de la *N. meningitidis*, el caso inicial se debe tratar también con quimioprofilaxis antes del alta hospitalaria, a menos que se use ceftriaxona o cefotaxima como agentes antimicrobianos para el tratamiento de la enfermedad meningocócica. La rifampicina es el medicamento elegido para la quimioprofilaxis de niños y adultos. La ceftriaxona administrada en forma de inyección intramuscular en dosis única y la ciprofloxacina administrada en una dosis oral única probaron ser opciones efectivas para erradicar la portación faríngea de los meningococos. La ciprofloxacina sólo se debe administrar a mayores de 18 años de edad².

Vacunas

Tabla 1 . Vacunas antimeningocócicas en el mercado mundial en 2016

Vacunas de polisacáridos		Polisacárido
Meningo A+C [®]		MenAC
Mencevax [®]		MenACWY
Menomune [®]		MenACWY
Vacunas conjugadas		Proteína transportadora
Menjugate [®]	MenC	CRM ₁₉₇
Meningitec [®]	MenC	CRM ₁₉₇
NeisVac-C [®]	MenC	TT
Menitorix [®]	MenC-Hib	TT
MenHibrix [®]	MenC-Y-Hib	TT
MenAfriVac [®]	MenA	TT
Menactra [®]	MenACYW	DT
Menveo [®]	MenACYW	CRM ₁₉₇
Nimenrix [®]	MenACYW	TT
Vacunas de subunidades proteicas		Componentes antigénicos
Bexsero [®]		fHbp, NadA, NHBA y PorA del serosubtipo P1. 4
Trumenba [®]		fHbp de las subfamilias 1 y 2

Fuente: Datos compilados por el autor

Vacunas de polisacáridos

Las vacunas de polisacáridos actualmente en el mercado ofrecen protección de los serogrupos A, C, W e Y. Estas vacunas, al igual que otras vacunas de polisacáridos no conjugados, no generan la respuesta inmunitaria adecuada en menores de 2 años de edad debido a la falta de respuesta a antígenos timoindependientes a esta edad. Otra característica de estas vacunas es que, incluso en pacientes mayores de 2 años de edad, la protección ofrecida es limitada dado que no inducen la memoria inmunitaria. Por otra parte, son capaces de inducir la hiporreactividad al cabo de dosis subsiguientes. Estas características, combinadas con el hecho de que estas vacunas tienen efecto transitorio e incompleto en la reducción de la colonización y el contagio de los meningococos en la población vacunada, han limitado la administración de las vacunas de polisacáridos¹⁴⁻¹⁷.

Vacunas de polisacáridos conjugados

La conjugación de los polisacáridos con transportadores de proteínas (el toxoide diftérico mutante atóxico [CRM₁₉₇] o el toxoide tetánico) modifica la naturaleza de la respuesta a los polisacáridos e incluye una respuesta timodependiente. Cuando los linfocitos B reconocen el polisacárido, procesan la proteína transportadora conjugada y presentan epítomos peptídicos a los linfocitos CD4+. Este complejo antigénico induce la producción de niveles elevados de anticuerpos, como en lactantes de corta edad, aumenta la avidéz de los anticuerpos y de la actividad bactericida en el suero. Asimismo, induce la formación de poblaciones de linfocitos B de memoria prolongada, causantes de una respuesta amnésica (efecto de refuerzo) ante la reexposición. Por otra parte, estas vacunas evitan la adquisición de la colonización nasofaríngea, reducen el número de portadores entre los vacunados y así interrumpen la transmisión del patógeno en la población ("protección colectiva")¹⁵⁻¹⁷.

A finales de los 90, las empresas farmacéuticas inicialmente formularon vacunas antimeningocócicas conjugadas monovalentes contra el tipo C que contenían un polisacárido, conjugado con el toxoide diftérico mutante (MCC-CRM₁₉₇) o el toxoide tetánico (MCC-TT). Se comprobó que estas vacunas son inmunogénicas en lactantes, niños de corta edad, niños mayores, adolescentes y adultos. Más adelante, se autorizó también como una vacuna combinada contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), MenC, conjugada con el toxoide tetánico¹⁶⁻¹⁸. Los ensayos clásicos aleatorizados de fase III, en los que se evalúa la eficacia de una vacuna en una población específica, no son viables debido a la baja incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C. De este modo, los marcadores serológicos de inmunidad contra la infección meningocócica del tipo C se usan para inferir la eficacia de estas vacunas y se utilizaron como base para su autorización¹⁶. El indicador de protección aceptado (es decir el valor de anticuerpos más bajo necesario para considerar que el individuo vacunado está protegido) es la presencia de anticuerpo bactericida sérico (SBA) ≥ 4 con complemento humano, o valores de SBA ≥ 8 cuando se usa un complemento obtenido de conejos pequeños¹⁶⁻¹⁷. En los ensayos previos y posteriores a la autorización, se mostró buena inmunogenia en el corto plazo y memoria inmunológica asociada con las vacunas conjugadas en el mercado, además de tolerabilidad y reactogenia adecuadas¹⁴⁻¹⁷. En 1999, las vacunas fueron autorizadas inicialmente en Europa, con tres dosis para la vacunación primaria de lactantes de 2 meses de vida. Sin embargo, los ensayos posteriores de inmunogenia demostraron que el calendario de vacunación primaria podría reducirse a incluir dos o solamente una dosis en este grupo etario¹⁹.

Experiencia con la vacunación colectiva de la población con la vacuna antimeningocócica conjugada del tipo C

En 1999, el Reino Unido fue el primer país en introducir la vacuna MCC en el calendario de vacunación infantil sistemático, con la vacunación de más de 15.000.000 de menores de 17 años en menos de un año. Los resultados iniciales fueron alentadores, con una reducción del 81% en la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C de 1998–1999 a 2000–2001. La eficacia de la vacuna de una sola dosis para reducir la enfermedad meningocócica en condiciones sistemáticas en el terreno llegó al 97% en adolescentes y al 92% en niños de corta edad. Se concluyó una eficacia del 91% en lactantes a quienes se les administraron tres dosis de la vacuna a los 2, 3 y 4 meses de vida. El número de muertes atribuidas a la enfermedad meningocócica del serogrupo C se redujo de 67, en 1999, a cinco, en 2001¹⁸. Disminuyó marcadamente la incidencia de la enfermedad meningocócica incluso en grupos etarios no vacunados, lo cual demuestra que las vacunas conjugadas protegen no sólo a los individuos vacunados, sino también a la población en general, seguramente debido a la reducción del número de portadores de la bacteria en la nasofaringe¹⁸⁻²¹. El éxito del programa de vacunación colectiva se atribuyó tanto a la alta eficacia de la vacuna (protección directa) como al efecto colectivo (protección indirecta).

Sin embargo, unos cuantos años después de la introducción de la vacuna en el Reino Unido, en 2004, se observó una caída en la eficacia para todos los grupos etarios, en especial en el grupo de lactantes que fue vacunado a los 2, 3 y 4 meses²³. Entre 2000 y 2003, se registraron 53 casos de enfermedad meningocócica del serogrupo C y la investigación de estos casos no mostró rastros de inmunodeficiencia. En España, se observó un fenómeno similar, con una pérdida de la protección en niños que fueron vacunados a los 2, 4 y 6 meses de vida²⁴⁻²⁵.

El control de la incidencia de la enfermedad provocada por el serogrupo C sugirió la disminución de la eficacia vacunal al cabo de unos cuantos años, principalmente en niños vacunados durante el primer año de vida, con dos o tres dosis de la vacuna. Como resultado, el Reino Unido agregó una dosis de refuerzo después del primer año de vida para garantizar una protección más duradera para los lactantes vacunados en el primer año de vida¹⁹.

En el Reino Unido, un estudio del efecto de la vacunación colectiva en las tasas de portación en 16.000 adolescentes de entre 15 y 17 años, mostró una reducción del 66% en las tasas de portación meningocócica nasofaríngea del serogrupo C, en comparación con las tasas previas a la introducción de las vacunas antimeningocócicas conjugadas²¹. En este estudio, las tasas de portación de otros serogrupos en la población vacunada se mantuvieron relativamente sin modificaciones. Una inquietud hipotética es que tras la reducción drástica en la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C en países que incorporaron la vacunación colectiva, otros serogrupos podrían "sustituir" la brecha en la incidencia de la enfermedad que dejó la enfermedad del serogrupo C²⁶. A la fecha, los datos de la vigilancia en el Reino Unido no demostraron un efecto de sustitución²⁶⁻²⁷.

En 2002, los Países Bajos comenzaron un programa de vacunación sistemático con sólo una dosis de la vacuna MCC conjugada con el toxoide tetánico a los 14 meses de vida. Por otra parte, se introdujo una campaña de rescate orientada a vacunar con la misma vacuna a todos los niños y adolescentes de 1 a 18 años de edad. Los datos de los Países Bajos revelaron una reducción rápida y drástica de la incidencia de la enfermedad meningocócica tanto en grupos etarios vacunados como no vacunados, con la mayor reducción verificada (99%) en grupos etarios vacunados²⁸. Otros países europeos obtuvieron reducciones marcadas en la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C tras la introducción de las vacunas MCC en los programas de vacunación²⁹⁻³² (figura 2). Estas vacunas también han logrado controlar satisfactoriamente los brotes de la enfermedad meningocócica del serogrupo C. En Quebec, Canadá, las autoridades sanitarias vacunaron con la vacuna MCC a todos los individuos de

entre 2 meses y 20 años. La eficacia vacunal, verificada más de un año después del brote, fue superior al 96%, lo cual demuestra una vez más su uso potencial en el control de epidemias³³.

Los estudios en el Reino Unido³⁴ en los que se analizó la persistencia de los valores protectores de anticuerpos en niños y adolescentes vacunados a diferentes edades y con calendarios distintos, demostraron que sólo el 25% de los niños vacunados entre los 2 meses y los 6 años de edad tuvo valores de anticuerpos protectores seis a siete años después de la vacunación. Por el contrario, los niños que habían sido vacunados a edades mayores, entre los 6 y los 15 años, mantuvieron tasas altas de persistencia de los valores protectores de los anticuerpos. Cuatro a cinco años después de recibir la vacuna, el 79% de los niños vacunados entre 6 y 9 años de edad y el 88% de los niños vacunados entre 10 y 15 años de edad mantuvieron $rSBA \geq 8$ ³⁵. Estos datos confirman que la respuesta inmunitaria suministrada por las vacunas MCC depende de la edad. Los sujetos vacunados a edades más avanzadas presentan respuestas más congruentes y de mayor duración. Estos últimos datos de la pérdida rápida de los valores protectores de los anticuerpos para los niños vacunados en los primeros seis años de vida sugieren que cerca del 75% de estos niños son susceptibles al riesgo de contraer el estado de portador y a padecer la enfermedad al comienzo de la adolescencia.

La clave para mantener el éxito del programa de vacunación parece ser la prevención de la adquisición del estado de portador con el mantenimiento de niveles altos de anticuerpos en los adolescentes. Por ello, varios países, entre ellos el Reino Unido y Canadá, han introducido la vacunación de refuerzo en la adolescencia. El Reino Unido recientemente decidió reemplazar el refuerzo con MenC en adolescentes por un refuerzo con MenACWY y realizar una campaña de rescate para los alumnos a fin de evitar adquirir el estado de portador e inducir la protección colectiva³⁶.

En 2010, Brasil fue el primer país de América Latina en introducir la vacuna MCC en el calendario sistemático de vacunación para lactantes, como un calendario con dos dosis, a los 3 y a los 5 meses de vida y una dosis de refuerzo a los 12 meses. Los niños de corta edad de entre 12 y 23 meses de vida recibieron una dosis de la vacuna, sin campaña de rescate para los grupos etarios mayores. La introducción de la vacuna MCC en el programa sistemático en el Brasil redujo las tasas de incidencia de la enfermedad en los grupos etarios destinatarios de la vacuna. Sin embargo, a pesar de la disminución drástica en las tasas de incidencia de la enfermedad meningocócica entre los grupos etarios que fueron vacunados, no se observó ningún efecto temprano en otros grupos etarios, lo cual refleja probablemente la ausencia de una campaña de rescate en adolescentes (por lo general, el grupo etario responsable de la portación y transmisión)¹¹. Brasil está analizando actualmente la introducción de una dosis de la MCC en adolescentes a fin de optimizar el efecto del programa de vacunación. Actualmente, Brasil es el único país de América Latina que introdujo la vacuna MC sistemáticamente.

Nuevas vacunas antimeningocócicas conjugadas

En la actualidad, tres vacunas antimeningocócicas conjugadas cuadrivalentes (A, C, W y Y) que usan transportadores de proteínas diferentes (toxoides tetánico [TT], toxoide diftérico [DT] y toxoide diftérico atóxico [CRM]) están autorizadas sobre la base de datos de inocuidad e inmunogenia. En América Latina, la vacuna MenACWY-DT está autorizada para administración a niños mayores de 9 meses de vida, adolescentes y a adultos de hasta 55 años de edad. La vacuna MenACWY-CRM₁₉₇ está autorizada para niños de más de 2 meses de vida, adolescentes y adultos. La vacuna MenACWY-TT está autorizada para niños mayores de 1 año de edad, adolescentes y adultos³⁷.

Los datos de eficacia sobre las vacunas MenACWY son limitados. En un estudio realizado en los Estados Unidos, la eficacia de la MenACWY-DT contra la enfermedad meningocócica de los serogrupos C e Y en adolescentes osciló aproximadamente entre el 80% y el 85% en el primer año después de la vacunación, con datos indicativos de una disminución en la eficacia cuando se evaluaron al cabo de 3 a 5 años⁸.

En Chile, en 2012, después del aumento continuo en la notificación y la proporción de casos del serogrupo W, el Ministerio de Salud respondió con la puesta en marcha de una campaña de vacunación en la que se utilizaron dos vacunas conjugadas cuadrivalentes diferentes (Men ACWY-DT y Men ACWY-CRM₁₉₇) destinadas a niños de entre 9 meses y 5 años de edad y, en 2014, un programa de vacunación contra la enfermedad meningocócica con la aplicación de la vacuna conjugada MenACWY-TT se incluyó en el programa nacional de vacunación para todos los niños de 12 meses de vida¹¹. La campaña de vacunación comenzó en octubre de 2012 y se expandió a todo el país en los primeros meses de 2013. La cobertura para la primera dosis de la vacuna fue casi del 100% para el grupo etario destinatario. El análisis preliminar de los datos en Chile mostró que tras la campaña de vacunación con Men ACWY, se observó protección vacunal sólo en los grupos etarios destinatarios de la vacuna. No hubo efectos indirectos tempranos. Las tasas de incidencia generales de la enfermedad meningocócica del serogrupo W en 2013, 2014 y 2015 fueron similares a las de 2012³⁸. En consecuencia, se están analizando posibles estrategias nuevas, incluso la vacunación de lactantes de corta edad y una campaña de rescate dirigida a adolescentes y adultos jóvenes, con el objetivo de optimizar el efecto del programa de vacunación en Chile.

En los Estados Unidos, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (CAPI) recomienda actualmente la vacuna antimeningocócica conjugada cuadrivalente para los serogrupos ACWY para todos los adolescentes de entre 11 y 12 años de edad, con una dosis de refuerzo al cabo de 5 años. También se deben vacunar los adolescentes anteriormente no vacunados, de entre 13 y 18 años de edad.

En los EE. UU. la recomendación es administrar una vacuna antimeningocócica conjugada apropiada para la edad y con la formulación correcta para los lactantes, los niños, los adolescentes y los adultos más vulnerables a la enfermedad meningocócica²:

- Individuos que padecen deficiencias persistentes de componentes complementarios (C3, C5–C9, properdina, factor D y factor H),
- Individuos que padecen asplenia funcional o anatómica (incluso anemia drepanocítica),
- Niños mayores de 2 años, adolescentes y adultos infectados por el VIH, si existe otra indicación para vacunación
- Individuos en comunidades con brote de enfermedad meningocócica para la cual se recomienda la vacunación. y
- Viajeros o residentes de zonas en las que la enfermedad meningocócica es hiperendémica o epidémica.

Los niños que siguen siendo vulnerables deben recibir una dosis de refuerzo de las vacunas antimeningocócicas conjugadas contra los serogrupos ACWY tres años después de la serie primaria (si esta fue administrada después de los siete años de edad) y, en adelante, cada cinco años. Si la serie primaria fue administrada después de cumplir los siete años de edad, la dosis de refuerzo se debe administrar cinco años después y, en adelante, cada cinco años². La administración de estas vacunas es recomendable también ante una epidemia o para el control de brotes.

En respuesta a los niveles persistentemente altos de enfermedad meningocócica del serogrupo A en el cinturón de la meningitis en África, se introdujo una vacuna antimeningocócica del serogrupo A conjugada con el TT (MenA-TT) en una campaña de vacunación colectiva dirigida a más de 150 millones de personas de 1 a 29 años de edad en los países africanos con la carga de morbilidad más alta. La incidencia de la enfermedad

meningocócica del serogrupo A disminuyó drásticamente en los países vacunados y la vacuna también redujo marcadamente la portación³⁹⁻⁴⁰.

En junio de 2012, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó en los Estados Unidos el uso de la Hib-MenCY-TT, vacuna que contiene polisacáridos capsulares antimeningocócicos de los serogrupos C e Y conjugados con el toxoide tetánico y polisacáridos capsulares de *Haemophilus influenzae* tipo b también conjugados con el toxoide tetánico. Hib-MenCY-TT está aprobada por la FDA como una serie en cuatro dosis para niños de seis semanas a 18 meses de vida y actualmente se usa exclusivamente en los EE. UU.

La vacunación con las vacunas antimeningocócicas conjugadas está contraindicada en personas con una reacción alérgica grave establecida a cualquiera de los componentes de las vacunas, como el toxoide diftérico o tetánico. El CAPI no considera que haber padecido el síndrome de Guillain-Barré (SGB) sea una contraindicación o precaución para la vacunación antimeningocócica. Toda vez que se considere que las embarazadas son vulnerables a la enfermedad, pueden ser inmunizadas con vacunas antimeningocócicas conjugadas^{2,16}. Los lactantes prematuros pueden recibir la vacunación a la edad cronológica correcta, de acuerdo con el calendario de vacunación de lactantes.

Todas las vacunas antimeningocócicas conjugadas están inactivadas, de manera que se pueden administrar a personas inmunodeprimidas como resultado de una enfermedad o de medicamentos. Sin embargo, la respuesta a la vacuna tal vez no llegue a ser óptima^{2,16}.

En términos generales, las características de inocuidad y reactividad de las vacunas antimeningocócicas son adecuadas. Los eventos adversos notificados más frecuentemente son dolor, eritema e induración en el sitio de inyección, dolor de cabeza, fiebre y fatiga. En los adolescentes se puede manifestar un síncope inmediatamente después de la vacunación. Las reacciones anafilácticas posvacunales son inusuales^{2,16}.

Vacunas de subunidades proteicas

El polisacárido capsular del meningococo B tiene una estructura antigénica (ácido acetilneuramínico a-2-8-N) similar a la encontrada en los tejidos neurales embrionarios. Esta característica peculiar, además de imposibilitar la inmunogenia de las vacunas de polisacáridos que contienen el serogrupo B, se traduce también en un riesgo de reacciones autoinmunes^{14,16}. Como resultado, ninguna vacuna conjugada de polisacáridos formulada contra el meningococo B probó ser inmunogénica o estar libre de riesgo. En un intento por superar este problema se crearon vacunas con componentes no capsulares del meningococo B. Se usaron satisfactoriamente vacunas basadas en las proteínas de la membrana exterior, formuladas en Cuba y Noruega, para el control de brotes. Sin embargo, la respuesta inmunitaria a estas vacunas es específica a los serosubtipos de meningococo B incluidos en la vacuna. No se brinda protección de los demás serosubtipos del meningococo B excluidos de la vacuna^{14,16}.

En los últimos tiempos, se autorizaron dos vacunas de subunidades de proteínas dirigidas al meningococo del serogrupo B. La vacuna 4CMenB (*Bexsero*[®] de GSK), está compuesta de una variante de la proteína de fijación al factor H (FHbp), NadA, antígeno de Neisseria de unión a heparina (NHBA), y vesículas de la membrana exterior que contienen la cepa del brote neozelandés PorA del serosubtipo P1. 4. La vacuna está autorizada en los EE. UU. para un calendario con dos dosis en adolescentes y adultos jóvenes, de entre 10 y 25 años de edad. Esta vacuna está autorizada también en Europa, Australia, Canadá y en algunos países de América del Sur a partir de los 2 meses de vida^{41,42}. Para los lactantes que comienzan con la vacunación entre los 2 y los 5 meses de vida, se recomiendan tres

dosis, con la primera dosis administrada partir de los 2 meses, al menos con dos meses de espaciamiento. Se puede administrar una dosis de refuerzo a los 12 meses de vida. Para los lactantes que comienzan la vacunación entre los 6 y los 11 meses, se recomiendan dos dosis de la vacuna, con dos meses de espaciamiento y una dosis de refuerzo después de los 12 meses. Para los niños que comienzan la vacunación entre uno y 10 años de edad, se recomiendan dos dosis, con un intervalo de al menos dos meses. Finalmente, para los adolescentes y los adultos de hasta 50 años de edad, se recomiendan dos dosis, con un intervalo mínimo de un mes.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más comunes observadas después de la vacunación con 4CMenB fueron dolor y eritema en el sitio de inyección, malestar y dolor de cabeza. En los lactantes, se observaron con frecuencia reacciones en el sitio de inyección, fiebre e irritabilidad⁴¹.

La otra vacuna de subunidades proteicas es la rLP2086 (*Trumenba*TM® de Pfizer) que utiliza una variante de FHbp modificada con extensiones lipídicas de cada una de las dos subfamilias de FHbp. En la actualidad, la vacuna está autorizada únicamente en los EE. UU., o bien como parte de un calendario con dos dosis (a los 0 y 6 meses de vida) o bien como parte de un calendario con tres dosis (0, 2 y 6 meses) en adolescentes y adultos jóvenes, de 10 a 25 años de edad⁴¹.

Ambas vacunas contra el meningococo del serogrupo B inducen actividad bactericida sérica contra cepas específicas del meningococo del serogrupo B en poblaciones de adolescentes. Actualmente no se cuenta con datos robustos de eficacia para ninguna de las dos vacunas. En un estudio realizado en alumnos universitarios no se mostró efecto de la 4CMenB en la portación del meningococo del serogrupo B, si bien hubo reducciones del orden del 30% en otros grupos de serogrupos (CWY)⁴³. Se ha creado un sistema de tipificación de los antígenos meningocócicos (MATS, según sus siglas en inglés) para predecir el nivel de protección en relación con una cepa específica. Los datos preliminares para la 4CMenB en Canadá, EE. UU., varios países europeos y el Brasil calculan la cobertura de las cepas del meningococo del serogrupo B en el orden del 66 al 91%⁴⁴. Aún se desconoce la eficacia de ambas vacunas contra las cepas del grupo B así como contra las cepas que no pertenecen al serogrupo B y la duración de la protección.

En los EE. UU., los individuos ≥ 10 años de edad que son más susceptibles de padecer la enfermedad meningocócica deben ser vacunados con la MenB. Ambas vacunas contra el meningococo del serogrupo B están aprobadas para la administración en personas de 10 a 25 años de edad. Sin embargo, CAPI respaldó el uso sistemático de las vacunas contra el meningococo del serogrupo B en personas ≥ 10 años de edad que son más susceptibles de padecer la enfermedad meningocócica del serogrupo B dado que no hay diferencias teóricas en la inocuidad para las personas > 25 años, en comparación con las que tienen entre 10 y 25 años⁴¹. Las personas vulnerables son las que tienen deficiencias persistentes de componentes complementarios, personas con asplenia anatómica o funcional, microbiólogos expuestos sistemáticamente a cepas aisladas de *N. meningitidis*, así como personas identificadas como más vulnerables debido a un brote de enfermedad meningocócica del serogrupo B.

La serie de vacunas antimeningocócicas contra el serogrupo B se puede administrar también a adolescentes y adultos jóvenes de entre 16 y 23 años para suministrar protección a corto plazo en relación con la mayoría de las cepas de la enfermedad meningocócica del serogrupo B. La edad preferida para vacunación contra el meningococo B es entre los 16 y los 18 años.

El Reino Unido fue el primer país en incorporar la vacuna genotecnológica contra el meningococo B para la vacunación sistemática de lactantes, con un calendario reducido: dos dosis en el primer año de vida, a los dos y cuatro meses, con una dosis de refuerzo a los 12 meses de vida⁴⁵.

Conclusiones

La enfermedad meningocócica es un problema importante de la salud pública y continúa siendo la causa principal de meningitis y septicemia en los países. Su alta tasa de letalidad suele provocar pánico en la población cada vez que ocurre un brote. La enfermedad meningocócica afecta a individuos de todas las edades, pero la incidencia más alta es en menores de 5 años de edad, en particular, en lactantes. A diferencia del carácter inusual de la enfermedad meningocócica, la portación de *N. meningitidis* en la nasofaringe humana es frecuente, en especial en adolescentes y adultos jóvenes. Se comprobó que estos grupos etarios son fundamentales en la transmisión de los meningococos. La vacunación se considera la mejor estrategia para la prevención de la enfermedad. Las vacunas más antiguas de polisacáridos no conjugados presentan varias limitaciones, como el riesgo de hiporreactividad en dosis repetidas, la corta duración de la protección y la imposibilidad de prevenir la adquisición del estado de portador en individuos vacunados. En consecuencia, toda vez que sea posible, estas vacunas deben ser sustituidas por las vacunas antimeningocócicas conjugadas. La experiencia con las vacunas antimeningocócicas conjugadas del tipo C y, más recientemente, con la vacuna antimeningocócica conjugada del tipo A, han probado que estas vacunas son inocuas, inmunogénicas y efectivas, inducen la protección colectiva de usarse en programas de vacunación dirigidos a los responsables de las tasas más altas de portación meningocócica. La experiencia con el uso de vacunas conjugadas cuadrivalentes es promisoria, pero siguen siendo limitadas las pruebas de que ofrecen la misma magnitud de efectos indirectos.

Los datos indican que el mayor efecto de las vacunas antimeningocócicas conjugadas ocurre cuando se introducen en el programa de vacunación sistemático para lactantes, con una campaña de vacunación única para un grupo etario ampliado que incluye a adolescentes y adultos jóvenes, los grupos etarios usualmente responsables de la portación y la transmisión. Las dosis de refuerzo en la adolescencia son cruciales para mantener la protección de la población.

Finalmente, la autorización y disponibilidad recientes de dos vacunas antimeningocócicas del tipo B con componentes múltiples que contienen proteínas genotecnológicas expuestas en superficie prevén la posibilidad de una protección más amplia contra la enfermedad meningocócica. En los próximos años, la experiencia con el uso de estas vacunas antimeningocócicas del tipo B en los programas de vacunación será de suma importancia para comprender mejor la eficacia contra el meningococo del serogrupo B, así como en la enfermedad no meningocócica del serogrupo B, la duración de la protección y el efecto en la portación.

Referencias

1. Academia Estadounidense de Pediatría. Meningococcal infections. En: Kimberlin DW., Brady M., Jackson MA., Long SS., autores de la edición. Red Book: Informe de 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas. XXX edición, Elk Grove Village, IL: Academia Estadounidense de Pediatría; 2015; pp. 547–557.
2. Halperin SA., Bettinger JA., Greenwood B, y colegas. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30 (Supl. 2): B26e36.
3. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, y colegas. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 566–73.
4. Jeppesen CA., Snape MD, Robinson H. y colegas. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *J Infect* 2015; 71(1): 43–52.
5. Lucidarme J., y colegas, Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015;71(5): 544–52.

6. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect* 2006; 134:556–566.
7. Christensen H, May M, Bowen L, y colegas. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 853–861.
8. CDC. Meningococcal disease. En: Atkinson W HJ, Wolfe S, autot de la edición. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. The Pink Book: Course Textbook. XII edición, Washington DC: Public Health Foundation; 2012.
9. OMS. Africa risks large meningitis outbreak [citado el 21 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/meningitis-africa/en/>.
10. Sáfadi MA, O’Ryan M, Valenzuela Bravo MT y colegas. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine* 2015; 33(48): 6529–36.
11. Sáfadi MAP, Berezin E & Arlant LHF. Meningococcal disease. *Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs*. *J Ped Infect Dis* 2014; 3: 91–93.
12. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional SIREVA II 2013: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasivos. Washington, D. C.: OPS, 2015 (consultado el 7 de agosto de 2016).
13. Stephens D, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 2007; 369: 2196–2210.
14. Danzig I. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: S285-92
15. Cohn A, MacNeil J, Clark T. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (CAPI). Recomendaciones e informes de MMWR, 22 de marzo de 2013/62 (RR02); 1–22.
16. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, autores de la edición. *Vaccines*. V edición Filadelfia: Saunders/Elsevier; 2008; p. 399–434.
17. Sáfadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: Efficacy and new combinations. *J Pediatr* (Rio J) 2006; 82 (3 Supl.): S35–S44.
18. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51:717–22.
19. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 851–61.
20. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003; 326:365–6.
21. Maiden MC, Stuart JM; UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002; 359: 1829–31.
22. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, y colegas. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004; 364: 365–367.
23. Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, y colegas. Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2006; 194: 1745–52.
24. Salleras L, Domínguez A, Cardeñosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine* 2003; 21: 725–8.
25. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004; 9: 11–5.
26. Trotter CL, Ramsay ME, Gray S, y colegas. No evidence for capsule replacement following mass immunisation with meningococcal serogroup C conjugate vaccines in England and Wales. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 616–617.
27. Fifteen Years of Protection by Meningococcal C Conjugate Vaccines: Lessons From Disease Surveillance Maiden M & MacLennan J *Clin Infect Dis* 1º de nov. de 2014; 59(9): 1222–4.
28. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:79–80.

29. de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, van Gageldonk PG, de Melker HE, y colegas. Immunity against *Neisseria meningitidis* serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine. *PLoS One* 2010; 5: e12144.
30. Kafetzis DA, Stamboulidis KN, Tzanakaki G, Kourea Kremastinou J, Skevaki CL, Konstantopoulos A, y colegas. Meningococcal group C disease in Greece during 1993–2006: the impact of an unofficial single-dose vaccination scheme adopted by most paediatricians. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13:550–2.
31. Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2007; 31: 101–7.
32. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005; 23: 4097–100.
33. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004; 292: 2491–4.
34. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, Jin C, John TM, Yu LM, y colegas. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999–2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1601–10.
35. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE, y colegas. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008; 336: 1487–91.
36. Campbell H, Saliba V, Borrow R, y colegas. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), Reino Unido 2015. *Euro Surveill Bull* 2015; 20(28):pii=21188.
37. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, Enwere G, Borrow R; Global Meningococcal Initiative. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. Abril de 2015; 14(4): 505–17.
38. Chile Ministerio de Salud. Boletín de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedad Invasora. *Neisseria meningitidis* 2011–2015. (Evaluado el 30 de agosto de 2016). Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/Boletin_NeisseriaMeningitidis.pdf
39. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, y colegas. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet* 2014; 383: 40–7.
40. Kristiansen PA, Diomande F, Ba AK, y colegas. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 354–63.
41. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recomendaciones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización, 2015. Informe semanal de MMWR sobre morbilidad y mortalidad. 2015; 64(22): 608–612.
42. Vetter V, Baxter R, Denizer G, Sáfadi MA, Silfverdal SA, Vyse A, Borrow R. Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccines*. Mayo de 2016; 15(5): 641–58.
43. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn, Gordon SB, y colegas. Effect of the quadrivalent brass-thectheccal theCWY glycoconjugate or the serogroup B brass-thectheccal vaccine on brass-thectheccal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet* 2011; 384 (9960): 2123–2131.
44. Medini D, Stella M, Wassil J. MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine* 33; 33(2015): 2629–2636.
45. Comité Conjunto sobre Vacunación e Inmunización. Gobierno del Reino Unido. [Evaluado el 20 de julio de 2016]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation#minutes>.