

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE LA INCORPORACIÓN DE VACUNA TETRAVALENTE CONJUGADA CONTRA MENINGOCOCO EN LACTANTES Y ADOLESCENTES

Introducción

La enfermedad meningocócica invasora es causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* (Nm), es un cuadro grave, de baja ocurrencia y con alta letalidad, que generalmente afecta a población sana. Su epidemiología es variable e impredecible, se presenta en brotes epidémicos cada 8 a 12 años. Se caracteriza por un cuadro agudo, de aparición repentina, considerado urgencia médica. La forma invasora se caracteriza por uno o varios cuadros clínicos como meningitis, bacteriemia o septicemia, entre otros (1). Las medidas de control se basan en el uso de vacunas como prevención primaria y de antibióticos como prevención secundaria.

En los últimos años, la epidemiología y dinámica de circulación de los diferentes serogrupos de Nm ha cambiado. Es así como en el año 2010 se observó un aumento de serogrupo W en cepas aisladas de enfermedad meningocócica (10%), llegando a 58% el 2012. Este aumento se asocia a enfermedad invasora y alta letalidad (31,7%), especialmente en los menores de 5 años, desplazando al segundo lugar al serogrupo B, históricamente el más importante (1,2).

Con estos antecedentes, el Ministerio de Salud inició una campaña de vacunación a fines del 2012 dirigida a los menores de 5 años. A partir del año 2014, se incorporó la vacunación anti-meningocócica en forma programática al año de edad, alcanzando 94,3% de cobertura el 2016 (3).

Epidemiología e impacto de la vacunación

Las tasas de incidencia se han mantenido estables desde el año 2013 en adelante, con una cifra inferior a 1,0 por cien mil habitantes (2), con alta carga de enfermedad en lactantes– 25% del total– y adultos (1,2). El rango de edad oscila entre 0 y 87 años, con una mediana de 33 años con predominio de casos en mujeres (57%).

Al analizar el riesgo por edad, el grupo de menores de 1 año ha presentado históricamente las tasas de incidencia más altas (9,7 por cien mil niños nacidos vivos año 2017), la que se ha mantenido estable los últimos tres años (2,4).

En relación a la caracterización por serogrupos, el W comenzó a predominar a partir del año 2012 y en la actualidad es el más prevalente en población no vacunada, alcanzando el 58,8% de los

casos confirmados el 2017, seguido del serogrupo B con 32,5%, serogrupo C con 1,3%, serogrupo Y con 1,3% y 6,3% no tipificables (4).

Por su parte, el aumento de la letalidad desde el año 2012 se asocia a la mayor virulencia del serogrupo prevalente, en especial la cepa hipervirulenta ST-11, y actualmente se mantiene en un 25%. En adultos, la letalidad alcanza cifras sobre el 40% en mayores de 40 años y de hasta un 50% en el grupo de 45-64 años (2).

El grupo de niños entre 1 y 5 años y adolescentes hasta 19 años presentan las tasas más bajas de enfermedad invasora. Las cohortes vacunadas mostraron un 92% de reducción de la incidencia de enfermedad por meningococo W y ningún caso fatal (5). Estos datos concuerdan con los de los años anteriores en que se han analizado los casos presentados en edades que deberían de haber recibido vacuna tetravalente conjugada, lo que indica que la vacunación es una medida efectiva de control de la enfermedad causada por los serotipos contenidos en la vacuna.

Estudios de portación nasofaringea en Chile mostraron, a diferencia de estudios internacionales, una baja tasa de portación en el grupo de adolescentes con estudios Universitarios (6). Por otra parte, el clon hipervirulento ST-11 de meningococo W se caracteriza por no colonizar nasofaringe y por ser rápidamente invasor, por lo que la tasa de portación en adolescentes podría no ser un buen indicador de la necesidad de vacunar a este segmento de la población.

En consideración de los siguientes antecedentes:

1) Epidemiología

- Luego de la incorporación de vacunación universal con vacuna conjugada tetravalente, se logró una disminución significativa de casos en el grupo objetivo. En la actualidad el grupo de menores de 1 año representa la incidencia más alta, concentrándose especialmente en menores de 9 meses. El segundo grupo más afectado es el de adultos sobre los 40 años.
- La tasa de letalidad general se mantiene sobre el 25%.
- No se ha demostrado inmunidad de rebaño con el esquema actual de vacuna.
- El serotipo B es causa de cerca de 1/3 de los casos de enfermedad invasiva. En el 2017, este serotipo fue causa del 46% de los casos en el menor de 1 año, después del serotipo W con 54%.
- En Chile, la vacunación de adolescentes/universitarios no sería prioritaria como grupo de riesgo.
- A la fecha, no hay información disponible suficiente para recomendar la inmunización programática de adolescentes o adultos jóvenes como medida de prevención de la enfermedad en adultos mayores de 40 años.

2) Disponibilidad de la vacuna

- En Chile, existen 2 vacunas conjugadas tetravalentes licenciadas por el ISP con cobertura para serotipo W que se pueden aplicar en esquema 2+1 en lactantes.
- Evidencia actual de estudios realizados en varios países de Europa, América del Norte y Latinoamérica demuestran la no inferioridad de la vacuna conjugada tetravalente en esquemas de 2 dosis a partir de los dos meses de edad, más un refuerzo después del año de vida (7,8).
- Estudios realizados en el Reino Unido y África muestran que la vacuna para serotipo B presenta protección cruzada con algunos clones hipervirulentos (ST-11) de serotipo W (9-11).

3) Recomendación de la OMS

En su documento de posición del 2011, La OMS recomienda que los países con tasas de endemia alta (>10 casos/100.000 habitantes/año) o intermedia (2-10 casos/100.000 habitantes/año) y los países con brotes frecuentes, introduzcan la vacunación programática a gran escala (12).

El CAVEI recomienda la incorporación de vacuna antimeningocócica conjugada con cobertura para serotipo W a partir de los dos meses de edad en un esquema de dosis de 2+1 para lograr la protección directa del grupo al más vulnerable, a pesar de presentar baja endemia a nivel nacional.

La incorporación de vacuna conjugada en lactantes contra serotipo W obliga a mantener una vigilancia epidemiológica activa frente a la posible aparición de nuevos serotipos.

No se recomienda, por el momento, la incorporación de vacunación sistemática en el grupo de adolescentes. En ellos no se ha demostrado un aumento del número de casos ni de la portación faríngea (reservorio) de *Neisseria meningitidis* incluso en períodos de brote (6,13). Esta recomendación debe ser evaluada según la dinámica de la infección invasora en los próximos años.

La nueva vacuna proteica para protección contra serotipo B ha demostrado protección cruzada contra algunos clones hipervirulentos de serotipo W, lo que la hace una valiosa herramienta a considerar una vez que se encuentre disponible en nuestro país, momento en que esta recomendación debe ser evaluada.

Se recomienda el uso de vacuna antimeningocócica en poblaciones de mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva como:

- Deficit de complemento
- Asplenia anatómica o funcional (anemia de células falciformes)
- Niños y/o adultos sanos residentes o viajeros a comunidades con alta tasa de EM o con riesgo de brote

*Comité Asesor en Vacunas e Inmunizaciones de Chile
Santiago, 18 de abril de 2018*

Referencias

1. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Enfermedad Meningocócica. [online] disponible desde: <http://epi.minsal.cl/enfermedad-meningococcica>
2. Doris Gallegos Ulloa. Boletín Epidemiológico Trimestral Enfermedad Meningocócica (CIE 10: A39) Semana epidemiológica 1-26 (1 de enero al 1 de julio) Chile, 2017. Departamento de Epidemiología <http://epi.minsal.cl> División de Planificación Sanitaria, Ministerio de Salud de Chile.
3. Departamento de Inmunizaciones, Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Cobertura vacunación programática año 2016.
4. Instituto de Salud Pública, Gobierno de Chile. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio Enfermedad Invasora Neisseria meningitidis 2017. [online] disponible desde: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informe%20Neisseria%20meningitidis%20%20SE%201-52%202017%20v2.pdf>
5. Villena R, Santolaya M. Chilean experience with serogroup W outbreak and meningococcal ACWY vaccines. Resumen Congress abstract 14th Congress of the EMGM The European Meningococcal and Haemophilus Disease Society, Prague, sept 2017 [online] disponible desde: <http://emgm.eu/meetings/emgm2017/emgm-2017-book-of-abstracts.pdf>
6. Rodriguez P, Alvarez I, Torres MT, Diaz J, Bertoglia MP, Carcamo M, Seoane M, Araya P, Russo M, Santolaya ME. Meningococcal carriage prevalence in university students, 18–24 years of age in Santiago, Chile. Vaccine. 2014 Sep 29;32(43):5677-80. 5.
7. Stan L. Block et al. Immunogenicity and safety of a 3- and 4- dose vaccination series of a meningococcal ACWY

- conjugate vaccine in infants. Results of a Phase 3b, randomized, open-label trial. *The Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2016; 35:2: e48-e59
8. Tregnaghi M, Lopez P, Stamboulian D, Graña G, Odrjlin T, Bedell L, Dull M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal polysaccharide CRM conjugate vaccine in infants and toddlers. *International Journal of Infectious Diseases*. 26 (2014) 22-30
 9. Hong E, Giuliani MM, Deghmane AE, et al. Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa? *Vaccine* 2013; 31: 1113–16.
 10. Ladhani S, Giuliani M, Biolchi A, Pizza M, Beebeejaun K, Lucidarme J, Findlow J, Ramsay M, Borrow R. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerging Infectious Diseases*; (22)2. February 2016.
 11. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, Heath PT, Lewis DJ, Pollard AJ, Turner DP, Bazaz R, Ganguli A, Havelock T, Neal KR, Okike IO, Morales-Aza B, Patel K, Snape MD, Williams J, Gilchrist S, Gray SJ, Maiden MC, Toneatto D, Wang H, McCarthy M, Dull PM, Borrow R. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014 Dec 13;384(9960):2123-31
 12. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. [online] disponible desde: <http://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf?ua=1>
 13. Díaz J, Cárcamo M, Seoane M, Pidal P, Cavada G, Puentes R, Terrazas S, Araya P, Ibarz-Pavon A, Manríquez M, Hormazábal J, Ayala S, Valenzuela M. Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10–19 years in Chile in 2013. *Journal of Infection and Public Health* (2016) 9, 506—515