

REUNIÓN CIENTÍFICA: VACUNAS Y SU IMPACTO EN SALUD PÚBLICA. DESDE LA CREACIÓN DEL PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIONES (PNI) A LA ACTUALIDAD^a

COORDINADORES:

DRA. MARÍA ELENA SANTOLAYA^b, DR. MARCELO WOLFF^b

Temas tratados en el seminario^c:

Aspectos históricos de la creación del Programa Nacional de Inmunizaciones en Chile.

Dra. María Teresa Valenzuela, Universidad San Sebastián

Importancia de mantener adecuadas coberturas de vacunación.

Dr. Rodolfo Villena, Universidad de Chile

Virus respiratorio sincicial y sus estrategias de prevención

¿Terminaremos con la campaña de invierno?

Dr. Juan Pablo Torres, Universidad de Chile

Vacunas contra el cáncer: Impacto de la vacuna frente al virus papiloma humano.

Dra. Andrea Schilling, Universidad del Desarrollo

Enfermedad meningocócica: ¿Tenemos una adecuada prevención o podemos mejorar?

Dra. María Elena Santolaya, Academia Chilena de Medicina, Universidad de Chile

Vacunación en embarazadas ¿Cuál es su aplicabilidad actual?

Dr. Jaime Rodríguez, Universidad del Desarrollo

Vacunación del adulto mayor. ¿Estamos al día?

Dra. Luisa Durán, Universidad Austral

^a Seminario Web plataforma Reuna/Zoom, realizado por la Academia Chilena de Medicina, 15 de mayo de 2024.

^b Académicos de Número de la Academia Chilena de Medicina.

^c Todos las ponencias del Seminario disponible en: <https://www.academiachilenademedicina.cl/2024/04/11/seminario-web-vacunas-y-su-impacto-en-salud-publica-desde-la-creacion-del-programa-nacional-de-inmunizaciones-pni-a-la-actualidad/> o en https://www.youtube.com/watch?v=_ivoR0h014c

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA: ¿TENEMOS UNA ADECUADA PREVENCIÓN O PODEMOS MEJORAR?^a

DRS. MARÍA ELENA SANTOLAYA DE P.^b,
RODOLFO VILLENA M.^c, CINDY ARTETA-ACOSTA^d

MENINGOCOCCAL DISEASE: DO WE HAVE ADEQUATE PREVENTION OR CAN WE IMPROVE?

Abstract

Meningococcal disease is characterized by epidemiological variability and unpredictable behavior in different regions of the world. Vaccination has proven to be one of the most effective strategies to reduce the incidence of the disease. Currently, various meningococcal vaccine platforms are available, including polysaccharide, conjugate, and outer membrane protein-based vaccines. Among them, the tetravalent conjugate vaccines MenACWY have shown high effectiveness, not only providing direct protection to vaccinated groups but also indirect protection by reducing nasopharyngeal carriage, particularly in adolescents. In Chile, a reduction of up to 92% in MD incidence was observed after the introduction of this vaccine. Regarding vaccines against serogroup B, two formulations have been developed: 4CMenB and MenB-FHbp, both effective against this serogroup. However, these vaccines do not eliminate nasopharyngeal carriage. Additionally, studies have demonstrated that 4CMenB can induce bactericidal antibodies with cross-protection against other serogroups and up to 46% cross-species protection against *Neisseria gonorrhoeae*. More recently, pentavalent vaccines (MenABCWY and MenACWXY) have been developed, offering broader coverage against multiple serogroups, which promises a greater global impact on MD prevention and improved adherence to immunization programs. The implementation of vaccination schedules depends on local epidemiology, the coverage achieved, the characteristics of the immunization program, and the available resources. Strengthening epidemiological surveillance is essential to dynamically adjust vaccination strategies and detect early changes in serogroup circulation.

Key words: Meningococcal infections; Meningococcal vaccines; Vaccination, Immunization Programs; Chile.

^a Conferencia del Seminario Vacunas y su impacto en Salud Pública. Desde la creación del Programa Nacional de Inmunizaciones a la actualidad. Academia Chilena de Medicina, 15 de mayo de 2024.

^b Departamento de Pediatría, Hospital de niños Dr. Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Autora a cargo de la correspondencia Email: msantola@uchile.cl

^c Departamento de Pediatría, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

^d Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Resumen

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) se caracteriza por variabilidad epidemiológica y comportamiento impredecible en distintas regiones del mundo. La vacunación ha demostrado ser una de las estrategias más efectivas para reducir la incidencia de la enfermedad. Actualmente, se dispone de diversas plataformas de vacunas antimeningocócicas, como las vacunas polisacáridas, conjugadas y basadas en proteínas de membrana externa. Entre ellas, las vacunas conjugadas tetravalentes MenACWY han demostrado una alta efectividad, no solo brindando protección directa a los grupos vacunados, sino también protección indirecta al disminuir la portación nasofaríngea, particularmente, en adolescentes. En Chile, se introdujo vacuna conjugada tetravalente en el programa Nacional de inmunizaciones (PNI) el año 2014, posterior a lo cual se ha observado una disminución de la incidencia de la EM hasta 92%. En cuanto a las vacunas contra el serogrupo B, se han desarrollado dos formulaciones: 4CMenB y MenB-FHbp, ambas efectivas contra este serogrupo, sin efecto en la eliminación de la portación nasofaríngea. Adicionalmente, se ha demostrado que 4CMenB puede inducir anticuerpos bactericidas con capacidad de protección cruzada hacia otros serogrupos de *Neisseriameningitidis*, como también contra otras *Neisserias*, incluida *Neisseria gonorrhoeae*. Más recientemente, se han desarrollado vacunas pentavalentes (MenABCWY y MenACWXY), que ofrecen una cobertura más amplia frente a múltiples serogrupos, lo que promete un mayor impacto global en la prevención de la EM, mejorando la adherencia a los programas de inmunización. La implementación de esquemas de vacunación depende de la epidemiología local, la cobertura alcanzada, las características del programa de inmunización y los recursos disponibles. Fortalecer la vigilancia epidemiológica es esencial para ajustar de forma dinámica las estrategias de vacunación y detectar precozmente cambios en la circulación de los serogrupos.

Palabras clave: Infección meningocócica; Vacunas antimeningocócicas; Vacunación; Programas de inmunización; Chile.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) es una enfermedad infecciosa, de curso imprevisible y muchas veces de carácter fatal, que puede presentarse en niños, adolescentes y adultos previamente sanos⁽¹⁾. La presentación clínica puede variar desde una bacteriemia oculta hasta un *shock* séptico por meningococcemia, con o sin meningitis. A pesar de los avances en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a esta enfermedad, así como el desarrollo y la disponibilidad de nuevas herramientas diagnósticas y el manejo oportuno en unidades de cuidados intensivos, la letalidad sigue siendo una de las más altas entre las enfermedades infecciosas, fluctuando entre 10% y 25%, con secuelas que afectan hasta el 60% de los sobrevivientes^(2,3). Por estos motivos, sumado a su amplia distribución y perfil epidémico, la EMI continúa representando un problema de salud pública. En consecuencia, el desarrollo científico orientado a su prevención a través de vacunas ha sido considerado un tema prioritario a nivel internacional, lo que ha llevado a que muchos países hayan incorporado vacunas anti meningocócicas en sus programas nacionales de inmunizaciones (PNI) o las utilicen en campañas de vacunación masiva⁽⁴⁻⁶⁾.

1. Características microbiológicas y moleculares de *Neisseriameningitidis*

Neisseriameningitidis es un diplococo Gram negativo. Dentro de este género se encuentra otra especie patógena para el ser humano que es *Neisseriagonorrhoeae*, así como varias especies comensales, entre ellas *N. lactamica*, *N. sicca*, *N. flava*, *N. subflava* y *N. perflava*^(7,8).

La estructura de la pared de *N. meningitidis* está compuesta por una membrana interna o citoplasmática, un espacio periplásmico con una capa delgada de peptidoglicano, y una membrana externa rica en lipoligosacáridos (LOS) y proteínas asociadas a la inmunopatogenicidad como la porina A, la proteína de unión al factor H (Fhbp), la adhesina de *Neisseria* (NadA) y la adhesina de unión a heparina de *Neisseria* (NHBA). Por encima de esta membrana se encuentra una cápsula de polisacáridos, presente en la mayoría de los meningococos invasores⁽⁹⁾. La cápsula es fundamental para la supervivencia del meningococo en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo (LCR), resistiendo la opsonofagocitosis al dificultar la formación de anticuerpos efectivos y reducir la activación del complemento. Bioquímicamente, está conformada por repeticiones de polisacáridos que permiten identificar y clasificar la bacteria en doce serogrupos, siendo seis los más importantes por su rol patogénico (A, B, C, W, X e Y)⁽⁶⁾. En el caso particular de MenB y MenC, sus cápsulas están formadas por repeticiones de ácido siálico unidos con enlaces $\alpha(2-8)$ y $\alpha(2-9)$, respectivamente⁽¹⁰⁾. Esta similitud estructural representó una limitación importante para el desarrollo de vacunas basadas en la cápsula contra MenB, debido a su alta homología con las moléculas de adhesión celular neural. Estas moléculas se expresan, principalmente, en las neuronas del sistema nervioso central y periférico, donde median la adhesión, migración y conexión celular durante el desarrollo, regeneración y plasticidad sináptica. Por este motivo, una vacuna basada en la cápsula de MenB podría inducir autoanticuerpos o generar una respuesta inmunitaria débil⁽¹¹⁾ (Figura 1).

2. Vacunas disponibles en la prevención de la enfermedad meningocócica

El desarrollo de las vacunas antimeningocócicas se inició alrededor de 1916, utilizando modelos de células enteras inactivadas por calor. Sin embargo, el advenimiento de la penicilina y las sulfas interrumpieron su progreso, retomándose la investigación en la década del 60, con importantes avances durante los últimos 20 años (Figura 2). Se han utilizado distintas plataformas tecnológicas para lograr obtener productos inmunogénicos, eficaces y seguros. En general, se cuenta con vacunas basadas en polisacáridos capsulares purificados, vacunas conjugadas monovalentes y polivalentes, vacunas de proteínas de membrana externa y de proteínas subcapsulares⁽¹²⁾. Debido a la relativa baja incidencia de la EMI, no ha sido posible realizar estudios clínicos de eficacia preregistro para ninguno de los productos mencionados, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha consensuado licenciar las distintas vacunas anti meningocócicas con

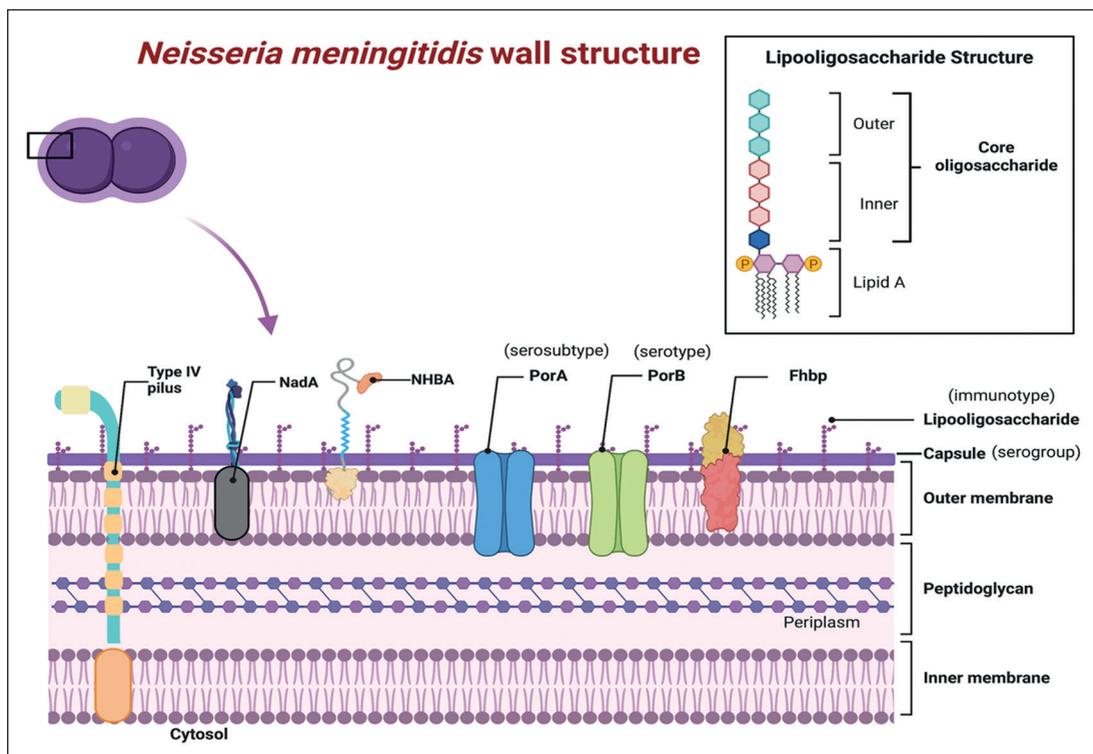


Figura 1. Estructura de la pared de *Neisseria meningitidis*. Diseñado por CAA con Biorender.

base en la inducción de actividad sérica bactericida (ASB), la que se correlacionaría con la protección inmunológica⁽¹³⁾.

Tipos y composición de las vacunas

a) Vacunas polisacáridas

Datan de la década del 70, contra los serogrupos A, C, W e Y. En presentaciones bi y tetravalentes demostraron eficacia y seguridad tanto para prevenir casos esporádicos como para controlar brotes epidémicos en niños y adultos. Sin embargo, tienen una baja inmunogenicidad en lactantes, aumentando hasta un 85% en adultos jóvenes. La duración máxima de los niveles adecuados de anticuerpos es entre 3 y 5 años, no inducen memoria inmunológica ni protección cruzada frente a otros serogrupos meningocócicos. Además, no reducen el estado de portador nasofaríngeo y se ha descrito para ellas un fenómeno de hipo-respuesta cuando se administraban en dosis repetidas (Tabla 1). No poseen adyuvantes. Su principal indicación sería frente a un brote epidémico, como alternativa de inmunización para mayores de dos años. Actualmente, estas vacunas han sido, progresivamente, reemplazadas por las formulaciones de vacunas conjugadas^(11,14).

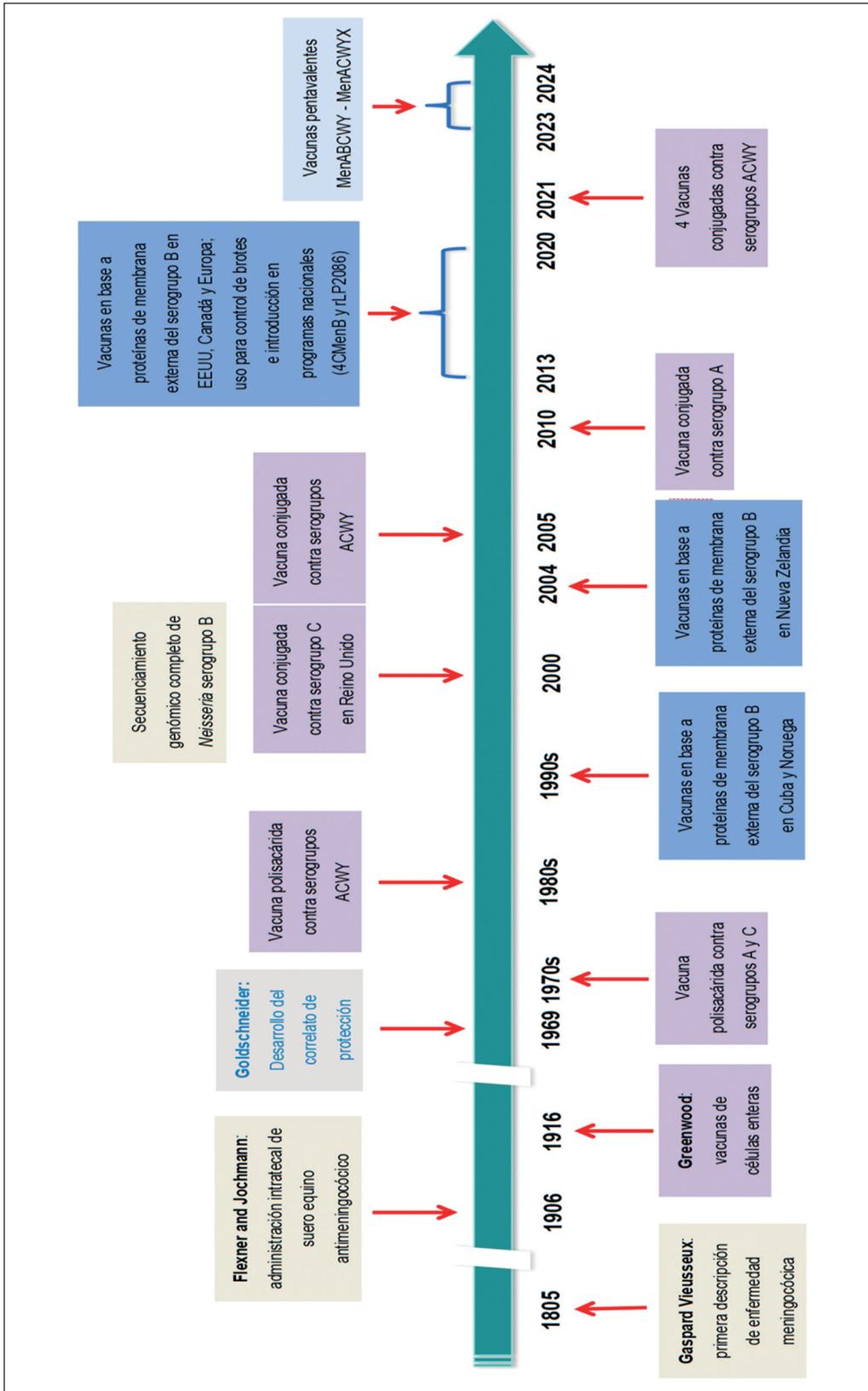


Figura 2. Eventos relevantes en la historia del desarrollo de vacunas para la prevención de la enfermedad meningocócica invasora. Adaptado desde Villena R., et al Hum Vaccin Immunother. 2018 Apr 18:1-16 .

Tabla 1. Características comparativas de las vacunas meningocócicas según plataformas polisacáridas, conjugadas y recombinantes basadas en proteínas de membrana externa

Características	Polisacáridas	Conjugadas	rMenB
Efectividad en lactantes	X	✓	✓
Inducción de memoria inmunológica	X	✓	✓
Efecto de hipo-respuesta con dosis de refuerzo	✓	X	X
Reducción en la portación nasofaríngea	X	✓	X
Protección comunitaria	X	✓	X
Protección cruzada	X	X	✓?

X: ausencia de la característica descrita; ✓: presencia de la característica descrita; rMenB: vacunas recombinantes de proteínas de membrana externa contra el serogrupo B.

b) Vacunas conjugadas

Luego de las experiencias reportadas con vacunas de polisacáridos conjugadas con proteínas transportadoras para *Haemophilus influenzae* tipo b y *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, se inició la investigación y desarrollo de vacunas con polisacáridos conjugados mono y polivalentes, para el serogrupo A, serogrupo C y serogrupos A, C, W, Y y X. Estas vacunas están confeccionadas en base a proteínas conjugadas con toxoide tetánico, toxoide diftérico o mutantes no tóxicos de difteria (CRM₁₉₇), lo que confiere una respuesta dependiente de los linfocitos T, con múltiples ventajas inmunológicas sobre las vacunas de polisacáridos, incluyendo inducción de protección comunitaria debido a que disminuyen la portación nasofaríngea de meningococo, pueden estimular la memoria inmunológica y aumentar sus títulos posterior a dosis de refuerzo, demostrando su utilidad y seguridad desde los primeros meses de vida (Tabla 2)⁽¹⁴⁾.

c) Vacunas de proteínas de membrana externa

El polisacárido capsular de las cepas de MenB es poco inmunogénico debido a su estructura antigénica, que se asemeja a la molécula de adhesión de células neurales glicosiladas, además, de presentar mimetismo antigénico con tejido humano, lo que aumenta el potencial de inducción de autoinmunidad. Por estos motivos, ha sido necesario explorar otras tecnologías para desarrollar una vacuna contra este serogrupo⁽¹⁵⁾. En las décadas de los 80's y 90's se desarrollaron vacunas basadas en la PorA, proteína de membrana externa de meningococo, en Cuba, Noruega y Nueva Zelanda. Estas vacunas tienen un potencial limitado, inducen protección frente a la cepa con la que fueron confeccionadas, pero no generan respuesta inmune frente a otras cepas de MenB. A fin

Tabla 2. Características comparativas de las vacunas meningocócicas conjugadas tetravalentes contra serogrupos A, C, W e Y, según el tipo de conjugación, aprobadas en Latinoamérica

Características	Conjugada con DT	Conjugada con CRM ₁₉₇	Conjugada con TT	Conjugada con TT
Dosis de polisacáridos de serogrupos A, C, W e Y / conjugación	4 µg/c/u	- A: 10 µg - CWY: 5 µg c/u	5 µg/c/u	10 µg/c/u
Dosis de la proteína de conjugación	48 µg	- A: 16,7 a 33,3 µg - C 7,1 a 12,5 µg - W 3,3 a 8,3 µg - Y 5,6 a 10 µg	44 µg	55 µg
Timerosal/Adyuvantes	No	No	No	No
Edad inicio/tope#	9 meses/55 años	2 meses/55 años o sin tope	6 semanas/Sin tope	12 meses/Sin tope
Esquema < 6 meses	NA	2+1 / 3+1	3+1 / 2+1	NA
Esquema > 6 mes < 1 año	1 + 1*	1 + 1	1 + 1	NA
Dosis 1 – 2 años	2	2	1	1
Dosis > 2 años	1	1	1	1
Persistencia	~5 años	~5 años	~10 años	~3 años
Coadministración	DTPa, VHA, SRP, SRPV, Varicela, FT No PCV-13 ^s	PCV-7, PCV-13, RV5, FT, VHA, Hexavalente, SRP, FA, SRPV, Varicela, EJ, Rabia, 4CMenB; dTpa; HPV4, VHB	PCV-10, PCV-13, SRP, SRPV, VHA, DTPa, VHB, Hexavalente, Flu, Hib, HPV2, dTap	SRP, Varicela, PCV13, Hexavalente, dTpa, VPH4

DT: toxoide diftérico; CRM₁₉₇: toxoide de mutante diftérico; TT: toxoide tetánico; NA: no aplica; ± Dosis Vacuna conjugada con TT de 10 µg de antígeno por serogrupo. #Revisar según agencias regulatorias de cada país; *Esquema desde los 9 meses de edad; §Se recomienda diferir la administración de PCV 13 por al menos 4 semanas, ya que podría interferir en la inmunogenicidad de algunos serotipos neumocócicos, cuyo significado clínico se desconoce. DTPa: vacuna combinada de difteria, tétanos y *Pertussis* acelular; VHA: virus hepatitis A; SRP: sarampión, rubeola, parotiditis; SRPV: sarampión, rubeola, parotiditis, varicela; FT: vacuna de polisacárido capsular Vi de *Salmonella* Typhi; PCV 13: vacuna neumocócica conjugada 13 valente; PCV 7: vacuna neumocócica conjugada 7 valente; RV5: vacuna rotavirus pentavalente; Hexavalente: vacuna combinada polio inactivada serotipos 1,2 y 3, difteria, tétanos, *Pertussis* acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b y hepatitis B; FA: fiebre amarilla; EJ: vacuna contra la encefalitis japonesa; 4CMenB: vacuna recombinante de 4 componentes de proteínas de membrana externa contra el serogrupo B; dTpa: vacuna combinada de difteria de dosis reducida, tétanos y *Pertussis* acelular; HPV4: vacuna contra el virus del papiloma humano de 4 serotipos; PCV 10: vacuna neumocócica conjugada 10 valente; HPV2: vacuna contra el virus del papiloma humano de 2 serotipos.

de mejorar la inmunogenicidad y la eficacia teórica contra distintas cepas circulantes de MenB y la protección en niños menores, se inició la búsqueda de antígenos comunes a los distintos serosubtipos de meningococo B a través de nuevas tecnologías, tales como vaccinología reversa y la extracción mecánica de proteínas⁽¹⁶⁾. A través de la vaccinología reversa se identificaron tres proteínas: fHbp, NHBA y NadA, que unidas a una proteína de membrana externa, PorA, dieron paso a una vacuna de cuatro componentes contra meningococo B (4CMenB), que ha demostrado una excelente inmunogenicidad y un adecuado perfil de seguridad en lactantes, adolescentes y adultos, licenciada en diferentes países e incluida al PNI de Chile desde los dos meses de vida en el año 2023⁽¹⁷⁾. Existe una segunda vacuna frente a Men B, hecha en base a lipoproteínas (MenB-FHbp), que contiene las dos subfamilias de la fHbp y está orientada a población adolescente y adulta, aprobada para su uso a partir de los 10 años⁽¹⁸⁾. Ninguna de las vacunas contra el serogrupo B ha demostrado impacto en la erradicación nasofaríngea de *N. meningitidis*, por lo que hasta el momento no se ha descrito un efecto de protección indirecta. Por otro lado, las vacunas recombinantes contra el serogrupo B presentan reactividad cruzada hacia otros serogrupos de meningococo distintos del B y hacia otras especies de *Neisseria*. Estudios *in vitro* han mostrado producción de anticuerpos contra cepas de MenC, MenW y MenY procedentes de Inglaterra, Gales, Francia, Alemania y Brasil hasta en 74% de sujetos vacunados con vacuna 4CMenB^(19,20). Recientemente, nuestro equipo estimó un nivel de protección entre 50%-88% para la vacuna 4CMenB en un conjunto de genomas chilenos de MenC y MenW⁽²¹⁾ (Tabla 3).

Por otro lado, se ha descrito que las vacunas de vesículas de membrana externa diseñadas, inicialmente, para MenB, pueden inducir una protección cruzada contra *Neisseria gonorrhoeae*⁽²²⁾. Los resultados de una revisión sistemática mostraron una efectividad global frente a *N. gonorrhoeae* de 22% a 46%. De forma específica, la efectividad de dos dosis de la vacuna 4CMenB contra infección por *N. gonorrhoeae* fue de 35% (IC 95% 24-47%). En contraste, la vacuna MenB-FHbp no mostró protección significativa contra *N. gonorrhoeae*, con una efectividad del 3%.

d) Vacunas combinadas pentavalentes MenABCWY y MenACWXY

La combinación de vacuna conjugada tetravalente con vacuna basadas en proteínas subcapsulares ha dado lugar al desarrollo de dos vacunas pentavalentes MenABCWY hasta la fecha. La primera, que integra la vacuna MenB-FHbp con la conjugada ACWY-TT, fue aprobada por la FDA el 20 de octubre del 2023 para su uso en personas de 10 a 25 años. La segunda, que combina la vacuna 4CMenB con ACWY-CRM₁₉₇, ha completado un estudio de fase 3 en el mismo grupo etario (10 a 25 años), cuyos resultados preliminares indican un perfil de seguridad adecuado y no inferioridad respecto a las vacunas 4CMenB y MenACWY administradas individualmente. Adicionalmente, se ha desarrollado una tercera vacuna pentavalente (Men5CV), que combina la vacuna

Tabla 3. Características comparativas de las vacunas meningocócicas recombinantes basadas en proteínas de membrana externa del serogrupo B

Características	4CMenB	MenB-FHbp
Proteínas incluídas	NadA; NHBA; fHbp; OMV	fHbbsubfamilias A y B
Edad inicio/tope	2 meses/50 años o Sin tope [#]	10 años/65 años
Esquemas lactantes	3+1 / 2 + 1	NA
Dosis en niños 1 a 2 años	2 + 1	NA
Dosis en niños \geq 2 años	2	NA
Dosis en adolescentes	2 dosis: 0 y 6 meses	2 o 3 dosis: 0,1-2 y 6 meses; 0 y 6 meses
Co-administración	MenC, DTPa-IPV, Hib, VHB, Tetravírica, PCV-7, MenACWY	HPV4; dTPa-IPV; MenACWY; dTpa
Seguridad	Fiebre en lactantes; dolor en adolescentes	Cefalea y fatiga en adolescentes
Protección cruzada	MenCWYX	MenCWYX
Impacto en portación nasofaríngea	No	No
Uso en brotes o programas nacionales de inmunización	PNI + brotes adolescentes y poblacionales	Brotes adolescentes

4CMenB: vacuna recombinante de 4 componentes de proteínas de membrana externa contra el serogrupo B; rLP2086: vacuna recombinante de subfamilias A y B contra proteína de unión al factor H del serogrupo B. NadA: Adhesina A de *Neisseria*; NHBA: antígeno unión a heparina de *Neisseria*; fHbp: proteína de unión al factor H; OMV: proteína de membrana externa PorA P1.4 de la cepa de Nueva Zelandia. [#]Revisar según agencias regulatorias de cada país. MenC: vacuna conjugada contra el serogrupo C; DTPa-IPV: vacuna combinada de difteria, tétanos, *Pertussis* acelular y polio inactivada; Hib: vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b; VHB: virus y hepatitis B; SRPV: sarampión, rubeola, parotiditis, varicela; PCV 7: vacuna neumocócica conjugada 7 valente; MenACWY: vacuna conjugada tetravalente, contra serogrupos meningocócicos A, C, W e Y; HPV4: vacuna contra el virus del papiloma humano de 4 serotipos; dTPa: vacuna combinada de difteria de dosis reducida, tétanos y *Pertussis* acelular. MenCWYX: serogrupos meningocócicos C, W, Y y X; PNI: programa nacional de inmunizaciones.

conjugada ACWY-D con el serogrupo X. En estudios clínicos, esta vacuna mostró inducción de anticuerpos específicos para cada uno de sus componentes en un rango de 70% a 98%⁽²³⁾. Basándose en estos resultados, el Grupo Asesor Estratégico de Expertos en Inmunización de la OMS (SAGE) recomendó que los países del cinturón subsahariano incluyeran esta vacuna en su PNI, administrando una dosis entre los 9 a 18 meses de edad^(24,25). El uso a futuro de estas vacunas pentavalentes podría cubrir la mayoría de los serogrupos predominantes en diferentes regiones del mundo, facilitando su administración, mejorando la adherencia a los esquemas de vacunación y optimizando los costos.

3. Estrategias de vacunación antimeningocócica

La constante evolución de *N. meningitidis* y la variabilidad en la distribución de sus serogrupos hacen de la vigilancia epidemiológica un pilar fundamental para la toma de decisiones sobre las vacunas a utilizar y los grupos objetivos en los que se concentra la carga de enfermedad⁽²⁶⁾. Se reconoce que la portación nasofaríngea juega un papel clave en la transmisión del meningococo dentro de las comunidades. Diversos estudios han identificado a los adolescentes como los principales portadores de meningococo, lo que ha influido, significativamente, en las decisiones de estrategias de vacunación^(27,28), las características de las vacunas a utilizar. Es necesario adaptar las estrategias según las necesidades específicas, considerando opciones como la vacunación de grupos de riesgo, la inmunización en respuesta a brotes epidémicos o la inclusión dentro de los PNI (Tabla 4).

a) Brotes epidémicos

De acuerdo con las condiciones epidemiológicas, se recomienda establecer control de brotes epidémicos mediante la vacunación antimeningocócica. Sin embargo, las definiciones y estrategias deben adaptarse a las políticas locales de cada país. La determinación del umbral de brote para la toma de decisiones sobre vacunación se debe realizar caso a caso, utilizando las siguientes orientaciones generales: a) Brote en una organización: se define como la aparición de 2 a 3 casos asociados durante un período de 3 meses; y b) Brote comunitario: se considera cuando ocurren múltiples casos con una incidencia superior a la esperada para esa comunidad durante un período de 3 meses. En la estrategia de control de brote, se recomienda priorizar vacunas conjugadas o recombinantes sobre las vacunas polisacáridas. En relación con el uso de vacunas antimeningocócicas en embarazadas durante campañas masivas, la experiencia reportada en países africanos con la vacuna conjugada contra serogrupo A ha demostrado que la vacunación es segura. Por lo tanto, el SAGE de la OMS ha concluido que las embarazadas pueden ser consideradas en el grupo objetivo de las campañas de vacunación masiva, si fuese pertinente⁽²⁶⁾.

b) Vacunación programática

Varios países han decidido incorporar vacunas antimeningocócicas a su PNI, basándose en sus realidades epidemiológicas. Estas decisiones deben considerar las poblaciones objetivo, las características específicas de las vacunas y las coberturas necesarias para alcanzar los impactos de salud pública deseados. Al igual que en los brotes epidémicos, se recomienda el uso de vacunas conjugadas o recombinantes.

Tabla 4. Estrategias potenciales de vacunación contra enfermedad meningocócica invasora

Vacunas	2, 4 meses	12 meses	Adolescentes	Pros	Contras
MenACWY	X	✓	✓	Protección indirecta → beneficio poblacional (CE)	Esquema 2 dosis Sin impacto en MenB
MenACWY	✓	✓	✓	Protección directa + protección indirecta → beneficio poblacional	Esquema 4 dosis Mayor costo Sin impacto en MenB
MenB	✓	✓	X	Protección directa Protección cruzada	Esquema 3 dosis Sin protección indirecta Sin impacto en MenCWY > 1a
MenB + MenACWY	MenB + MenACWY	MenB + MenACWY	MenACWY	Protección directa amplia + protección indirecta y cruzada → beneficio poblacional	Esquema 7 dosis Sobrecarga de administración Mayor costo
MenB + MenACWY	MenB	MenB + MenACWY	MenACWY	Protección directa MenB + protección indirecta MenACWY	Esquema 5 dosis Alto costo Protección no-MenB en <1a requiere altas coberturas de MenB y MenACWY

Dada la evolución impredecible de los serogrupos y la aparición de nuevas formulaciones, varios países están combinando o modificando sus esquemas de vacunas meningocócicas en distintos grupos etarios. Los distintos esquemas podrían combinar estrategias de protección directa a través de la vacunación desde los dos meses de vida, con vacunas conjugadas y/o recombinantes, sumado a protección indirecta, por medio de vacunas conjugadas en adolescentes, que disminuirían la circulación de *N. meningitidis* en la comunidad. De esta forma, al combinar las estrategias de vacunas recombinantes y conjugadas en lactantes, además, de conjugadas en adolescentes, se obtiene un mayor impacto en la reducción global de la enfermedad, incluso en poblaciones no vacunadas. A diferencia de las vacunas conjugadas, las vacunas contra MenB no han demostrado disminuir la portación nasofaríngea de *N. meningitidis*, lo que limita su capacidad para ofrecer protección indirecta al incluir a los adolescentes en los esquemas de vacunación. Pese a esto, es interesante considerarlas, por la protección cruzada que brindan contra otros serogrupos de meningococo⁽²⁹⁾ y la protección contra otras especies de *Neisseria*⁽³⁰⁾.

c) Vacunación de grupos de riesgo

La vacunación de grupos de riesgo está orientada a personas con condiciones médicas u otro tipo de exposición (laboral, de estudios, religiosa o turismo), que implica mayor riesgo de adquirir EMI. Las siguientes recomendaciones deben complementarse con las vacunaciones programáticas que puedan existir en cada país.

i) *Condiciones de morbilidad.* Los grupos de riesgo clásicos se relacionan a pacientes con disminución o ausencia de la función del bazo, ya sea asplenia funcional (anemia de células falciforme, déficit congénito del complemento, usuarios de eculizumab) o anatómica, como los sujetos esplenectomizados. Para pacientes con estas condiciones, se recomiendan esquemas acelerados de vacunas conjugadas, que pueden iniciarse desde las 6 semanas de vida.

- Pacientes con esplenectomía programada: si no han recibido vacunas antimeningocócicas, previamente, deben recibir dos dosis de vacuna conjugada o recombinante contra MenB al menos dos semanas antes de la cirugía, para optimizar la respuesta inmunitaria. Se recomienda administrar refuerzo cada cinco años.
- Pacientes con esplenectomía ya realizada: administrar las dos dosis de la/las vacuna/s recomendadas lo antes posible posterior a la cirugía, con un intervalo mínimo de 8 semanas entre ellas, con refuerzos cada cinco años.
- Pacientes con antecedentes de vacunación previos a la esplenectomía: solo requerirán refuerzos cada cinco años.

ii) *Vacunación a personas según exposición por riesgo laboral o de estudios.* Diversos países han considerado la indicación de administrar vacuna antimeningocócica a personas con riesgo elevado de exposición, especialmente, en aquellos que trabajan en laboratorios de microbiología con cultivos de *N. meningitidis*. También se incluyen personas en riesgo de brotes epidémicos como tripulaciones de aviones, de cruceros o miembros de las fuerzas armadas, donde el confinamiento y la convivencia cercana aumentan el riesgo de transmisión.

En la actualización de agosto 2024, el CDC hizo recomendaciones específicas para la vacunación en personas con alto riesgo de EM:

- Vacunas conjugadas contra ACWY: Esquema primario entre 2 a 4 dosis (dependiendo del caso), con refuerzos regulares.
- Vacunas recombinantes contra MenB: Para individuos de 10 años o más, se recomienda una serie primaria de 2 dosis para 4CMenBy 3 dosis para MenB-FHbp, con refuerzos regulares.

En el caso de estudiantes universitarios de primer año que viven en residencias universitarias, el CDC recomienda el uso de vacunas conjugadas contra serogrupos ACWY y de vacunas contra MenB.

iii) *Vacunación según exposición por viajes o peregrinaciones.* Se recomienda la vacunación antimeningocócica para los viajeros que se dirijan a la zona del cinturón de meningitis en África. Si una persona completó el esquema primario con vacuna conjugada ACWY, debe recibir una dosis de refuerzo al menos dos semanas antes del viaje. En el caso de adultos y niños mayores de 1 año que viajen a Arabia Saudita para las peregrinaciones del Umrah o el Hajj, es obligatorio presentar un certificado de vacunación que acredite la recepción de vacuna conjugada ACWY al menos 10 días antes del viaje y con un máximo de 5 años previos.

CONCLUSIONES

Los serogrupos de *N. meningitidis* responsables de la EMI tienen un comportamiento epidemiológico variable e impredecible en diferentes regiones del mundo a través de los años. El impacto de la vacunación depende de múltiples factores, como la incidencia de EMI, la calidad de los sistemas de vigilancia antes y después de la implementación de las vacunas, los tipos de vacunas utilizadas, las coberturas vacunales alcanzadas y la capacidad de mantener las medidas epidemiológicas de bloqueo de contactos, uso de quimioprofilaxis y vacunación de contactos cercanos.

Experiencias de países como el Reino Unido y Brasil han destacado el papel de los adolescentes como principal reservorio de meningococo, jugando un rol fundamental en

su diseminación dentro de la comunidad. La vacunación de este grupo, mediante vacunas conjugadas, no solo los protege a ellos directamente, sino que también proporciona protección indirecta al reducir la circulación del patógeno. En Chile, la introducción de las vacunas conjugadas tetravalentes ACWY ha demostrado una protección directa significativa, con una disminución de 92,3% en la incidencia de la EMI por el serogrupo W en niños de 1 a 4 años entre 2013 y 2016. La introducción de la vacuna recombinante contra MenB en el PNI en 2023 está demostrando protección directa en las poblaciones vacunadas, aunque se requiere más tiempo para evaluar adecuadamente su impacto.

En resumen, la vacunación es la principal herramienta para prevenir y controlar la EMI, que afecta, principalmente a lactantes, niños y adultos previamente sanos. Gracias a los avances en el desarrollo de vacunas, se han logrado productos con un adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad. Junto al uso de vacunas, es fundamental fortalecer los sistemas de vigilancia epidemiológica para detectar precozmente los cambios en la circulación de los serogrupos y poder ajustar dinámicamente las estrategias de vacunación.

REFERENCIAS

1. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *The Lancet*. 2006;367(9508):397-403.
2. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11(9):774-83.
3. Arteta-Acosta C, Villena R, Santolaya ME. Sequelae at Hospital Discharge in 61 Children With Invasive Meningococcal Disease, Chile, 2009-2019. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(8):607-13.
4. Black SB, Plotkin SA. Meningococcal disease from the public health policy perspective. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 2:B37-39.
5. Rüttimann RW, Gentile A, Parra MM, Saez-Llorens X, Safadi MAP, Santolaya ME. A Consensus Statement: Meningococcal Disease Among Infants, Children and Adolescents in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(3):284-90.
6. Izquierdo G, Torres JP, Santolaya ME, Valenzuela MT, Vega J, Chomali M. Cost-effectiveness analysis of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in hypothetical epidemic situation in a middle-income country. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(4):875-83.
7. Schmitz JE, Stratton CW. *Neisseria meningitidis*. In: *Molecular Medical Microbiology* [Internet]. Elsevier; 2015 [cited 2019 Oct 31]. 1729-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123971692000986>
8. Perrin A, Bonacorsi S, Carbonnelle E, Talibi D, Dessen P, Nassif X, et al. Comparative Genomics Identifies the Genetic Islands That Distinguish *Neisseria meningitidis*, the Agent of Cerebrospinal Meningitis, from Other *Neisseria* Species. *Infect Immun*. 2002;70(12):7063-72.
9. Roupheal NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis*: Biology, Microbiology, and Epidemiology. In: Christodoulides M, editor. *Neisseria meningitidis* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [cited 2024 Mar 14]. 1-20. (Methods in Molecular Biology; vol. 799). Available from: https://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-346-2_1

10. Gasparini R, Panatto D, Bragazzi NL, Lai PL, Bechini A, Levi M, et al. How the Knowledge of Interactions between Meningococcus and the Human Immune System Has Been Used to Prepare Effective *Neisseria meningitidis* Vaccines. *J Immunol Res*. 2015;15:1-26.
11. Pizza M, Bekkat-Berkani R, Rappuoli R. Vaccines against Meningococcal Diseases. *Microorganisms*. 2020;8(10):1521.
12. Vipond C, Care R, Feavers IM. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. *Vaccine*. 2012;30:B10-7.
13. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med*. 1969;129:1327-48.
14. Evellyn do Macedo L, Ferreira VM, Feitosa CA, Nunes AMPB, Campos LC, Sáfadi MAP. Impact of meningococcal C conjugate vaccination programs with and without catch-up campaigns in adolescents: Lessons learned from Bahia, Brazil. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(5):1131-7.
15. Lucidarme J, Comanducci M, Findlow J, Gray SJ, Kaczmarski EB, Guiver M, et al. Characterization of fHbp, nhba (gna2132), nadA, porA, and Sequence Type in Group B Meningococcal Case Isolates Collected in England and Wales during January 2008 and Potential Coverage of an Investigational Group B Meningococcal Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(6):919-29.
16. Masignani V, Pizza M, Moxon ER. The Development of a Vaccine Against Meningococcus B Using Reverse Vaccinology. *Front Immunol*. 2019;10:751.
17. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2012;379:617-24.
18. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, Wouters A, Baber J, Jiang Q, et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2013;31:1569-75.
19. Villena R, Safadi MAP, Valenzuela MT, Torres JP, Finn A, O’Ryan M. Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines. *Hum Vaccines Immunother*. 2018;14(5):1042-57.
20. Biolchi A, Tomei S, Brunelli B, Giuliani M, Bambini S, Borrow R, et al. 4CMenB Immunization Induces Serum Bactericidal Antibodies Against Non-Serogroup B Meningococcal Strains in Adolescents. *Infect Dis Ther*. 2021;10(1):307-16.
21. Arteta-Acosta C, Villena R, Hormazabal JC, Fernández J, Santolaya ME. Whole-genome sequencing of *Neisseria meningitidis* collected in Chile from pediatric patients during 2016-2019 and coverage vaccine prediction. *Vaccine*. 2024;42(26):126311.
22. Wang B, Mohammed H, Andraweera P, McMillan M, Marshall H. Vaccine effectiveness and impact of meningococcal vaccines against gonococcal infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2024;89(3):106225.
23. Steffen R, Caumes E. Three novel pentavalent meningococcal vaccines. *J Travel Med*. 2024;31(1):152.
24. Haidara FC, Umesi A, Sow SO, Ochoge M, Diallo F, Imam A, et al. Meningococcal ACWYX Conjugate Vaccine in 2-to-29-Year-Olds in Mali and Gambia. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1942-55.
25. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper on the use of multivalent meningococcal conjugate vaccines in countries of the African meningitis belt. 2024;99:1-10.

26. CDC. CDC Meningococcal disease. 2024. Meningococcal vaccine Recommendations. Available from: <https://www.cdc.gov/meningococcal/hcp/vaccine-recommendations/index.html>
27. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:853-61.
28. Díaz J, Cárcamo M, Seoane M, Pidal P, Cavada G, Puentes R, et al. Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10-19 years in Chile in 2013. *J Infect Public Health.* 2016;9(4):506-15.
29. Martín-Torres F, Nolan T, Toneatto D, Banzhoff A. Persistence of the immune response after 4CMenB vaccination, and the response to an additional booster dose in infants, children, adolescents, and young adults. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;15(12):2940-51.
30. Nolan T, Santolaya ME, De Looze F, Marshall H, Richmond P, Henein S, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine.* 2019;37(9):1209-18.