

Vacunas anti meningococo grupo C

WALTER LEDERMANN D.

Meningococcal group C vaccines

La situación epidemiológica de *Neisseria meningitidis* grupo C (MenC) en el mundo es, gruesamente, secundaria en frecuencia al grupo B (MenB), pero superando ampliamente a los grupos A, Y, W-135, que son los otros patógenos, causando ocasionales brotes de cierta consideración. En Chile predomina MenB, en tanto que MenC tiene apariciones aisladas y esporádicas.

La vacuna polisacárida (PSC) de MenC es antigua, conocida y eficaz sobre los dos años de edad. Las mayores novedades son la formulación tetravalente con los PSC de A + C + Y + W-135, igual o superior a la conocida A + C; y la aparición de vacunas conjugadas C + TT (toxóide tetánico) y C + CRM₁₉₇ (toxina diftérica mutante atóxica), *carriers* suficientemente probados en la vacuna conjugada anti Hib. Todas éstas suelen ensayarse con los peregrinos que viajan a La Mecca en la época de la ceremonia religiosa del *Hajj*, en que se conjugan la circunstancia epidemiológica única de una gran concentración humana en poco espacio y en tiempo limitado, con una excelente disposición a colaborar en los estudios por parte de las autoridades locales. La otra innovación en vacuna MenC es la introducción de la vacuna conjugada MenC en el Reino Unido, que ha permitido una serie de interesantes estudios.

Últimas campañas con vacunas no conjugadas MenC y MenA + C

- Santa Catarina, Brasil, 1996, con vacuna monovalente polisacárida C, no conjugada, a todos los niños entre 6 meses y 14 años de edad. Se incluyeron en el análisis todos los casos presentados un año antes y un año después. Para la población total la efectividad fue de 74,3 % (IC = 52,7-99,6) y en los niños
- Valencia, España, 1997, en respuesta a un aumento de la incidencia del MenC de 31 a 38% (5,4 casos por 100.000 al año bajo 15 años de edad). Se vacunaron todos, entre 18 meses y 19 años de edad. En 1998, la incidencia de MenC cayó a 1,4 por 100.000 en niños bajo 15 años de edad².

Estudios con vacunas no conjugadas múltiples MenA + C + Y + W-135 y MenB + C

En los últimos años ha aumentado la frecuencia de MenC en Europa, de MenY en E.U.A. y MenW-135 en Saudi Arabia. En este último país, dos brotes por W-135 en los Hajj 2000 y 2001 (mortalidad 5 a 10 %) llevaron a usar la vacuna tetravalente, tanto para el Hajj como para la peregrinación menor del Umra³.

En 1995-98 en E.U.A. la distribución de casos era de 33% para MenB, 28% para MenC y 34% para MenY. En Canadá, durante 1995-96, de 47% para MenB, 40% para MenC y 10% para Men Y⁴.

- Vacuna A + C + Y + W-135 se autorizó temporalmente para el peregrinaje a La Mecca. Esta vacuna inmuniza bien a corto plazo a adultos contra los cuatro grupos, pero es escasamente inmunogénica bajo dos años de edad, especialmente en el caso de MenC. La protección no va más allá de dos años; al año de vacunación: 95% contra MenA y 65% contra MenC. En la práctica y en espera de algo mejor, es superior a la A + C para proteger a los peregrinos⁵.

¹ Informe al Comité Consultivo de Inmunizaciones (Sesión ordinaria: 5 de noviembre 2002).

- Estudio telefónico de un pequeño grupo en peregrinaje menor (Umra) en singapurenses, unos con A + C, otros con A + C + Y + W-135 y otros que recibieron la tetravalente luego de la bivalente: en estos últimos no aumentaron las reacciones.⁶
- Vacuna cubana B + C. Estudio de 105 lactantes siguiendo el esquema rutinario de La Habana, con vacunaciones a los 3,5 - 5,5 y 7,5 meses. Midieron poder bactericida del suero (PBS), poder bactericida de sangre total e IgG por ELISA. PBS: 27% para MenB y 14% contra MenC. A los 16-18 meses, los títulos eran casi indetectables y un *booster* tampoco revivió estos títulos⁷.

Estudios con vacunas conjugadas

El Reino Unido fue el primer país en introducir en sus programas de inmunización la vacuna conjugada anti MenC. El MenC abarcaba el 35 a 40% y el MenB 60 a 65% de los casos, con una letalidad global de 10%. Desde noviembre de 1999 se les ofreció la vacuna a 14 millones de niños bajo 18 años de edad, captando algo más de 70% a noviembre de 2000. Fueron tres dosis para los que iniciaban el programa regular, dos a los que ya tenían cuatro meses y una sola sobre el año de edad. Utilizaron vacunas de tres laboratorios distintos, conjugadas con CRM₁₉₇ o con TT. En los cuatro meses siguientes hubo una reducción de 75% en el número de casos (16 sobre 70 esperados). En niños bajo un año de edad la reducción fue de 73% (10 casos observados sobre 37 esperados). Se calculó que en 11 meses se habían evitado 128 casos y 13 muertes. El costo de promoción fue de 2 millones de libras; durante el primer año se usaron 30 millones de dosis⁸. De esta campaña derivaron tres estudios más, que se analizan a continuación.

- Seguridad. Con vacuna Chiron MenC (10 mg PSC + 12,5-33 mg CRM₁₉₇). Se reclutaron 2.796 lactantes vacunados de rutina a los 2, 3 y 4 meses. No hubo muertes ni reacciones adversas severas definitivas ni efectos probablemente relacionados, aunque 4 niños tuvieron efectos serios (hipotonía, síndrome de llanto persistente, exantema y agitación) posiblemente relacionados y todos recuperados. El total de efectos adversos posiblemente relacionados fue sólo 49 (1,8%). Estos efectos no recurrieron con nuevas dosis. Hasta el momento, parece una vacuna segura⁹.
- Portación faríngea: Se estudió en un grupo de 14.064 estudiantes que al momento de iniciar

la campaña tenían entre 15 y 17 años, *versus* 16.568 de la misma edad un año después, y la caída de la portación faríngea fue de 66% ($p = 0,004$)¹⁰.

- Interacción con toxoide mixto dT.- Se usaron vacunas conjugadas con TT y CRM₁₉₇ en 1.766 niños que recibieron dT entre un mes antes y un mes después de MenC. Todos tuvieron altos títulos protectores. No pasó nada con la vacuna conjugada con CRM₁₉₇, pero con la conjugada con TT hubo títulos menores, pero aún bien sobre lo necesario para proteger.¹¹
- Estudio costo-beneficio. Se calculó el costo por vida salvada. Antes de vacunar se estimaban 1.137 casos posibles y 72 muertes en el grupo de 0 a 17 años para el año, evitables con la campaña. El costo por vida salvada al año, considerando el precio de la vacuna, fue de 6.259 libras. Más barata fue en escolares y más cara en lactantes bajo el año de edad, con esquema completo. Estiman que es ligeramente costo efectiva considerando todas las edades, más costo efectiva en el grupo de 1 a 4 años administradas por su médico y en niños de 5 a 17 años en el colegio, que cuando se aplica a los lactantes bajo un año o a los adolescentes de 16 a 17 años que ya no están en el colegio. Costo estimado de la campaña: entre 126 y 241 millones de libras¹².

Estudios que compara vacunas conjugadas *versus* no conjugadas

Un estudio para evaluar la memoria inmunológica en la mucosa, comparó en estudiantes universitarios un grupo de 100 voluntarios con MenA-conjugada y otro de 95 con vacuna no conjugada MenAC-PSC. Un año después se randomizaron de nuevo para recibir *booster*. Muestras de saliva se tomaron un mes antes y un mes después, tanto en primovacuna como en *booster*, y se midió IgG e IgA por ELISA. La primovacuna produjo alza de IgG para MenA y MenC, pero alza IgA sólo con MenAC-PSC ($p < 0,01$). El *booster* con MenAC-PSC elevó más la IgG en primovacunados con la conjugada que con la PSC, lo cual revela que el conjugado induce memoria¹³.

¿Vale la pena vacunar?

Para el control de la meningitis en Africa sub-Sahara, la OMS recomienda una estrategia de vacunación de urgencia con MenAC-PSC cuando los límites epidémicos se exceden. Una alter-

nativa es la vigilancia y prevención. Un modelo matemático se aplicó a Matam, Senegal, para simular dos epidemias. La estrategia preventiva evitaba 59% de los casos contra 49% de casos evitables por la vacuna, con costos por caso prevenido de 59 y 133 dólares, respectivamente. Para esto, se suponía una predicción de la epidemia con tres años de anticipación y vacunando más de 70 y menos de 94% de la población¹⁴.

Conclusión

El futuro descansa en las vacunas conjugadas, ya sea monovalentes o múltiples. Su utilización en el Reino Unido ha demostrado su eficacia y seguridad, así como la capacidad para reducir la portación faríngea y para inducir memoria. Las vacunas no conjugadas, pese a todas sus bondades probadas en el tiempo y a las posibilidades de combinaciones múltiples, ven limitada su acción bajo los dos años de edad.

Bibliografía

- 1.- Kupek E, Puricelli R C, Westrup MH. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococci in children in the federal state of Santa Catarina, Brazil. *Braz J Infect Dis* 2001 Dec; 5 (6): 324-31.
- 2.- Pereiro I, Diez-Domingo J, Morant A et al. Epidemiological pattern of meningococcal disease in Valencia, Spain. Impact of a mass immunization campaign with meningococcal C polysaccharide vaccine. *Scand J Infect Dis* 2001; 33 (8): 581-4.
- 3.- Memish Z A, Alrajhi A A. Meningococcal disease. *Saudi Med J* 2002; 23 (3): 259-64.
- 4.- Pollard A J, Scheifele D. Meningococcal disease and vaccination in North America. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 (5): S 20-7.
- 5.- Lakshman R. Meningococcal vaccine against serogroups A, C, Y and W-135: new preparation. Encouraging immunogenicity studies. *Prescrire Int* 2002; Apr 11 (58): 35-8.
- 6.- Wilder-Smith A, Paton N I. Crossover vaccination with quadrivalent meningococcal vaccine (against A/C/Y/W-135) following recent application of bivalent meningococcal vaccine (against A/C): assessment of safety and side effect profile. *J Travel Med* 2002; 9 (1): 20- 3.
- 7.- Morley S L, Cole M J, Ison C A et al. Immunogenicity of a serogroup B meningococcal vaccine against multiple *Neisseria meningitidis* strains in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (11): 1054-61.
- 8.- Salisbury D. Introduction of a conjugate meningococcal type C vaccine programme in the UK. *J Paediatr Child Health* 2001; 37 (5): S34-S36.
- 9.- Lakshman R, Jones I, Walker D et al. Safety of a new conjugate meningococcal C vaccine in infants. *Arch Dis Child* 2001; 85: 391-7.
- 10.- Maiden M C, Stuart J M. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002 May 25; 359 (9320): 1289-31.
- 11.- Burrage M, Robinson A, Borrow R et al. Effect of vaccination with carrier protein on response to meningococcal C conjugate vaccines and value of different immunoassays as predictors of protection. *Infect Immun* 2002; 70 (9): 4946-54.
- 12.- Trotter CI, Edmunds W J. Modeling cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales. *BMJ* 2002 Apr 6; 324 (7341): 809.
- 13.- Zhang Q, Lakshman R, Burkinshaw S et al. Primary and booster mucosal immune responses of meningococcal group A and C conjugate and polysaccharide vaccines administered to university students in the United Kingdom. *Infect Immun* 2001 jul; 69 (7): 4337-41.
- 14.- Parent du Chatelet I, Gessner B D, da Silva A. Comparison of cost-effectiveness of preventive and reactive mass immunization campaigns against meningococcal meningitis in West Africa: a theoretical modeling analysis. *Vaccine* 2001 May 14; 19 (25-26): 3420-31.