

# ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA: EPIDEMIOLOGÍA Y VACUNAS, UN ENFOQUE PRÁCTICO

## MENINGOCOCCAL DISEASE: EPIDEMIOLOGY AND VACCINES, A PRACTICAL VIEW

DRA. GIANNINA IZQUIERDO C. (1), DR. RODOLFO VILLENA M. (2)

1. Pediatra Infectóloga, Clínica Las Condes. Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Universidad de Chile.
2. Pediatra Infectólogo, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Universidad de Chile.

Email: gizquierdo@clc.cl

### RESUMEN

La Enfermedad Meningocócica invasora (EM), es una infección grave causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* (Nmen). En general, es una enfermedad de baja incidencia, pero de alta mortalidad que afecta principalmente a personas sanas por lo cual, su reconocimiento y manejo oportuno son fundamentales para reducir las complicaciones y secuelas que provoca.

Su epidemiología se caracteriza por ser dinámica y variable en el tiempo, incluso a corto plazo. Las incidencias varían según la región geográfica y dependen estrictamente de la correcta notificación de la EM.

Las principales estrategias para la prevención de la enfermedad son el uso de vacunas (prevención primaria) y el uso de quimioprofilaxis a los contactos de un caso índice (prevención secundaria). A la fecha existen numerosas vacunas contra Nmen, todas ellas con adecuados perfiles de seguridad e inmunogenicidad, por lo que la elección de la vacuna a utilizar dependerá del serogrupo prevalente en cada país; de las características de la población más afectada y de la factibilidad de disponer de ella e insertarla dentro de los programas nacionales o campañas respectivas de vacunación.

**Palabras clave:** enfermedad meningocócica, epidemiología, vacunas.

### SUMMARY

Invasive meningococcal disease (MD) is a serious condition caused by *Neisseria meningitidis* (Nmen). It is generally a disease of low incidence but high mortality, which primarily affects healthy people, so its recognition and appropriate management are essential to reduce complications and sequelae that it provokes.

Its epidemiology is characterized by dynamics and varies over time even in the short term. Incidence of it differs according to the region and strictly dependent on proper surveillance of MD.

The main strategies to disease prevention are vaccines (primary prevention) and the use of chemoprophylaxis to contacts (secondary prevention). Nowadays there are numerous vaccines against Nmen, all of them with adequate safety and immunogenicity profiles, so the choice of which vaccine to use will depend on the prevalent serogroup in each country, the characteristics of its population mostly affected and the feasibility of supply and opportunity to insert them into the national or campaign immunizations program.

**Key words:** meningococcal disease, epidemiology, vaccines.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Meningocócica invasora (EM) es un problema de salud pública a nivel mundial y una importante causa de sepsis y meningitis en niños y adultos jóvenes (1). Su incidencia varía desde 0,5 - 6 por 100.000 habitantes en países industrializados hasta 10 - 1.000 por 100.000 habitantes en países en desarrollo (2, 3). Se presenta de forma endémica o epidémica y corresponde a la manifestación clínica de la infección por *Neisseria meningitidis* (*Nmen*). En el mundo, cinco serogrupos de *Nmen* -A, B, C, Y y W- son responsables de la mayoría de estas infecciones, distribuyéndose de manera variable y dinámica según el sector y momento epidemiológico, con cambios difíciles de predecir (4). En los últimos años han ocurrido variaciones en la epidemiología y circulación de determinados serogrupos en el mundo, causantes de EM como *Nmen* Y en Europa y *Nmen* W en América Latina, especialmente en Argentina, Brasil, Uruguay y Chile (5). Es así como desde 2010 se observa un incremento progresivo de *Nmen* W como causa de EM, logrando significativa visibilidad durante 2012 en Chile, dejando en segundo lugar a *Nmen* B, serogrupo habitualmente de mayor frecuencia en las últimas décadas. La importancia relativa del serogrupo W se elevó desde 10% en 2010 a 58% en 2012 (60 casos) con una letalidad de 31,7%, muy por sobre la reportada históricamente para el serogrupo B (10 a 15%). El grupo etario más afectado fueron los menores de cinco años (46,7%) (6).

Frente a esta situación de aumento de número de casos de EM, respecto del quinquenio anterior, con una mayor letalidad y la existencia de vacunas conjugadas tetravalentes que incluían el serogrupo más prevalente en ese momento, *Nmen* W, se decretó emergencia sanitaria y se implementó una campaña de vacunación nacional para niños entre nueve meses y menores de cinco años, como medida de control del brote epidémico en octubre de 2012 (7).

A la fecha se han desarrollado diversas vacunas contra *Nmen* serogrupos A, B, C, Y, W, sin embargo, histórica e inmunológicamente ha sido difícil el desarrollo de vacunas contra el serogrupo B, debido a la similitud del polisacárido capsular con moléculas de adhesión de células neurales humanas (8, 9). Esto ha motivado la continua búsqueda de otros componentes potencialmente antigénicos para el desarrollo de nuevas vacunas contra este serogrupo.

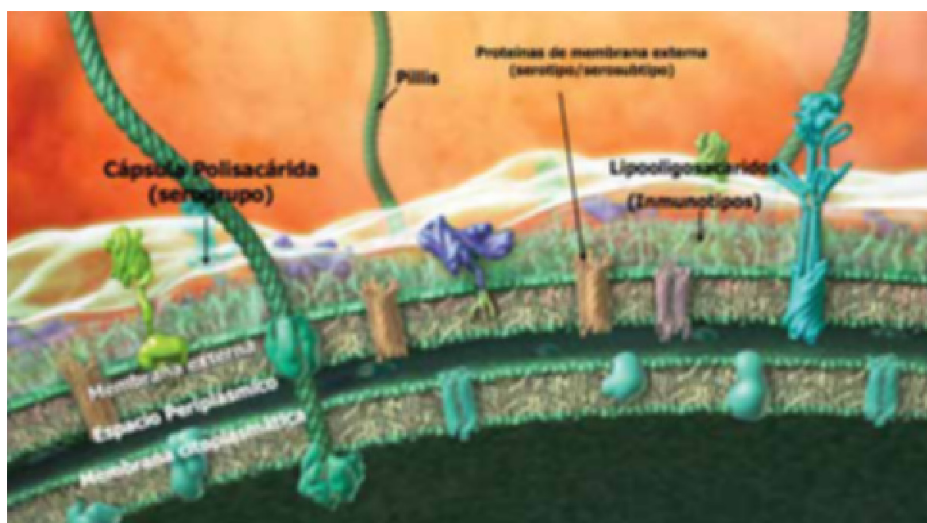
El objetivo de esta revisión es poner al día de una manera práctica, las distintas vacunas de *Nmen* disponibles actualmente, sus principales indicaciones y el desarrollo de nuevas vacunas contra el serogrupo B.

## AGENTE ETIOLÓGICO

*Neisseria meningitidis* (meningococo - *Nmen*) es una bacteria aeróbica, Gram negativa dispuesta en pares (diplococo) o en grupos de a cuatro. Desde el punto de vista estructural se compone de una envoltura o cápsula polisacárida; una membrana externa con proteínas y lipooligosacáridos; y pilis o fimbrias, elementos esenciales para la adherencia en el epitelio de la orofaringe. Además, esta bacteria alberga en la pared celular estructuras vesiculares que contienen la endotoxina, fundamental en la patogénesis de la enfermedad.

Los polisacáridos de la cápsula permiten clasificar a la bacteria en 13 serogrupos (A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W-135, H, I, K y L), siendo de mayor importancia clínica para el ser humano los serogrupos A, B, C, W e Y (10). Las proteínas de la membrana externa (OMV) resultan importantes en la patogenia y clasificación inmunológica del agente, permitiendo la identificación de serotipos y serosubtipos según sus proteínas Por B y Por A, respectivamente (figura 1).

**FIGURA 1. COMPOSICIÓN DE LA SUPERFICIE DE *Neisseria meningitidis***



Extraído de: Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-1388.

A su vez, a través de métodos moleculares de identificación como el *Multilocus Sequence Typing (MLST)*, que identifica diversos complejos clonales o tipos genéticos, se ha podido reconocer las cepas hipervirulentas como la cepa W (ST-11), circulante en nuestro país (11). Esta última ha sido asociada a un brote internacional que ocurrió entre los peregrinos del Hajj, en Arabia Saudita, en los años 2000 y 2001, siendo el primer gran brote reportado relacionado al serogrupo W y registrándose más de 400 casos en todo el mundo al retornar a sus respectivos países, tanto en ellos como en sus contactos (12).

### MECANISMO DE TRANSMISIÓN

La nasofaringe humana es el único reservorio natural conocido. La transmisión ocurre mediante la exposición a un portador asintomático o a un sujeto enfermo. La infección se contrae por contacto directo y próximo, a menos de un metro, con secreciones nasofaríngeas. El riesgo de enfermedad tras exposición a un caso índice es mayor durante los 10 días posteriores al contacto. Los contactos estrechos de los casos de enfermedad meningocócica presentan un riesgo entre 500 a 800 veces mayor de desarrollar la enfermedad, por lo que se indica manejo con quimiopprofilaxis para evitar la aparición de casos secundarios.

La transmisión persiste habitualmente hasta las 24 horas del inicio de la profilaxis o tratamiento antibiótico efectivo. La penicilina sódica no erradica, por lo que requiere utilizar alguno de los fármacos sugeridos en la profilaxis para lograr este objetivo (cefalosporinas de 3<sup>ra</sup> generación, rifampicina, azitromicina y/o ciprofloxacino).

El período de incubación puede oscilar entre dos a 10 días, siendo habitualmente de tres a cuatro días (10, 13).

### FACTORES DE RIESGO DE EM

Entre los factores de riesgo para una EM destaca tener un sistema inmune inmaduro (lactantes) o alterado (pacientes asplénicos funcionales o quirúrgicos, pacientes con déficit de factores del complemento, pacientes con infección por VIH, particularmente niños) que favorecen un curso fatal de la enfermedad; la presencia de irritación nasofaríngea, el hacinamiento, el contacto estrecho con un caso de EM y la población residente o flotante a zonas hiperendémicas o endémicas. No obstante, la mayoría de los casos ocurre en personas previamente sanas sin factores de riesgo identificados. El grupo de edad con mayor riesgo de presentar una EM es el de lactantes menores a un año, seguido del grupo de entre uno y cuatro años (14, 15). En algunos países, la EM se concentra con mayor frecuencia en adolescentes y adultos jóvenes, principalmente por hábitos sociales tales como cohabitación (universitarios, reclutas militares), tabaquismo y hacinamiento en lugares cerrados (16). Con el tiempo se va adquiriendo inmunidad humoral específica por lo que la exposición cercana y sostenida a las secreciones de un portador de *Nmen* puede traducirse en EM con mayor probabilidad en un niño que en un adulto (17).

El personal de salud, en general, no es un grupo de mayor riesgo, salvo

aquellos con contacto directo a secreciones respiratorias de un paciente con EM o con exposición laboral a *Nmen* en laboratorios de microbiología (tabla 1).

**TABLA 1. INDICACIONES VACUNACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA**

1. Pacientes con déficit de complemento (C5-C9, properdina, factor H o factor D) o asplénicos, funcionales o anatómicos*
2. Viajeros a zonas endémicas o hiperendémicas*
3. Residentes en zonas endémicas o hiperendémicas*
4. Personal de laboratorio con exposición rutinaria a aislamientos de <i>Neisseria meningitidis</i>
5. Según la prevalencia de EM, se indica en estudiantes universitarios que viven en dormitorios, reclutas militares o viajes.
* En menores de un año (Menveo®) o mayores de 55 años (Nimenrix®)

### EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología del meningococo es impredecible, dinámica, con cambios en corto tiempo y brotes cada ocho a 12 años, habitualmente en invierno y primavera, requiriendo una vigilancia sistemática y estricta para tomar decisiones adecuadas respecto de vacunación (17).

La historia epidemiológica de nuestro país no ha estado ajena a los brotes por meningococo, contándose el de 1942 de carácter nacional por el serogrupo A; el de 1978 en la Región Metropolitana por el serogrupo C; 1979 en Osorno, nuevamente por serogrupo A; 1980 y 1993 en Iquique y Región Metropolitana por serogrupo B; y en 2000 en Concepción, Aysén, Magallanes por serogrupo C (18). Durante el período comprendido entre los años 2000 y 2011, se produjo un descenso en la incidencia de EM desde una tasa de 3,7 a una de 0,4 por 100.000 habitantes, manteniéndose en niveles de baja endemia desde 2006 en adelante. La letalidad durante ese período fue de un 10% con la excepción de 2010 y 2011 que ascendió a 14,1 y 15,1%, respectivamente. Durante los últimos 20 años, la EM en Chile estaba asociada al serogrupo B con una frecuencia de 78%, seguido por el serogrupo C y escasos casos de W. Como se mencionó en la introducción, desde 2010 se observó un incremento de la proporción de casos causados por el serogrupo W, llegando a ser el serogrupo predominante, con 60 casos en 2012 (58%) y una alta letalidad (31%).

En 2013 se confirmaron 142 casos de EM en el país, cifra que supera al número total de casos del año anterior 133, con un predominio en mujeres y un rango de edad que varió entre 25 y 96 años. Del total de casos seroagrupados, un 65% corresponde a W, 34% al serogrupo B y sólo dos casos a serogrupo C. La letalidad global fue de un 18% (26 casos) y la específica por el serogrupo W de 23% (20 casos) (19).

El grupo de edad de mayor riesgo se encuentra actualmente protegido por la vacunación instaurada a fines de 2012 y no se han observado casos

de EM en pacientes vacunados (nueve meses - menores de cinco años). Hasta el momento los menores de nueve meses no se encuentran protegidos. Los menores de cinco años corresponden al 32% del total (46 casos) y, de éstos, el 65% son niños menores de nueve meses (30 casos) (19).

### VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS

La prevención de la EM a través de vacunas, objeto de esta revisión, se ha desarrollado desde hace más de 40 años con importantes avances durante la última década. Junto con la quimioprofilaxis antimicrobiana es considerada como la mejor herramienta para el control de la enfermedad.

Se han utilizado vacunas formadas por polisacáridos bacterianos capsulares purificados en presentaciones bivalentes y tetravalentes (serogrupos A, C, Y y W); y vacunas conjugadas tetravalentes (A, C, W e Y), monovalentes de serotipo A y C o combinadas con otras vacunas (ej. serogrupo C y C-Y con *Haemophilus influenzae* tipo b).

#### a. Vacunas polisacáridas

Las primeras vacunas anti *Nmen* datan de la década del 70, e incluyen vacunas polisacáridas que demostraron efectividad y seguridad para evitar casos esporádicos como también para el control de brotes epidémicos en niños mayores y adultos. Son vacunas muy poco inmunógenas en menores de dos años, aumentando con la edad hasta el 85% en adultos jóvenes (17). No inducen memoria inmunológica ni protección cruzada hacia los otros serogrupos. Además se describen fenómenos de hiporrespuesta si son administradas de manera sucesiva (20). El principal uso de vacunas polisacáridas sería frente a un brote epidémico, como alternativa de inmunización para mayores de dos años. Durante 2013, dado el contexto epidemiológico del país, se utilizó la estrategia de vacunación con una dosis de vacuna polisacárida tetravalente (A,C,W,Y), al personal de salud en contacto con población pediátrica (1).

#### 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 tetravalentes. Estas vacunas están confeccionadas en base a proteínas conjugadas con toxoide tetánico, diftérico o mutantes no tóxicos de difteria como el CRM 197. Inducen memoria inmunológica, son útiles y seguras en menores de dos años, logrando erradicación nasofaríngea (17).

Tres vacunas conjugadas tetravalentes están disponibles en nuestro país. La primera vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada con toxoide diftérico (A, C, W, Y -TD) que comenzó a utilizarse fue Menactra® (Sanofi Pasteur), en Estados Unidos en 2005. Posteriormente se incorporó otra vacuna tetravalente conjugada (A, C, W, Y - CRM 197) con proteína mutante de toxoide diftérico (Menveo® Novartis Vaccines). Esta última se licenció en nuestro país en 2010 para su uso a partir de los dos años con esquema de una sola dosis. En octubre de 2013 se aprobó su uso para lactantes desde los dos meses de edad,

grupo de mayor riesgo de adquirir la EM.

Menactra® y Menveo® fueron utilizadas en la campaña Plan Acción W135. Durante la emergencia sanitaria se aprobó, Nimenrix® de GlaxoSmithKline, vacuna conjugada con toxoide tetánico (A, C, W, Y - TT) desde el año de vida. A partir de enero de 2014, Nimenrix® se encuentra incorporada en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) en una dosis única a los 12 meses de edad (Decreto exento N° 1.201 del 22-11-2013). Estas tres vacunas conjugadas tienen un adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad, con algunas diferencias específicas respecto de su uso y grupos etarios en los que están aprobados. Dentro de este último punto destacan Menveo® y su reciente aprobación para uso en menores de un año, grupo de edad de mayor riesgo de EM y aún desprotegido por el actual PNI; y Nimenrix® (GlaxoSmithKline) única en Chile con aprobación para uso en mayores de 55 años (tabla 2).

#### c. Vacunas por vaccinología reversa: Vacuna *Nmen* serogrupo B

A pesar de la disminución significativa de la proporción de EM causada por *Nmen* serogrupo B en Chile, sigue siendo un problema de salud pública mundial y local, ya que corresponde a una proporción importante, siendo el segundo serogrupo en frecuencia actual en nuestro país. Históricamente se ha intentado desarrollar vacunas contra *Nmen* B, pero ha sido muy difícil debido a la baja inmunogenicidad lograda utilizando los polisacáridos capsulares. Por este motivo, se estudiaron otros componentes potencialmente antigénicos como lo son las proteínas de membrana externa de *Nmen* B (OMV) para el desarrollo de vacunas, evaluadas en distintos países (Chile, Cuba, Noruega y Brasil), con eficacias que varían entre 57 a 83% en niños y adultos; sin respuesta en menores de cinco años (22-24).

La principal limitación de estas vacunas es que son serotipo-específicas, es decir sólo presentan respuesta inmune específica frente a la cepa para la cual está hecha. A fin de mejorar la inmunogenicidad, la eficacia teórica para distintas cepas circulantes y la protección en niños menores, es que se inicia la búsqueda de antígenos comunes a los distintos serosubtipos de *Nmen* B a través de vaccinología reversa (25, 26). Esta técnica consiste en realizar vacunas a través del estudio del genoma del microorganismo, con el objetivo de encontrar proteínas de superficie que actúen como antígenos capaces de montar una respuesta inmune adecuada. Es así que se desarrolló una vacuna de multicomponentes contra *Nmen* B (4CMenB). Santolaya y colaboradores evaluó la inmunogenicidad de 4CMenB en adolescentes chilenos sanos con 1, 2 ó 3 dosis de vacuna, observando una inmunogenicidad de 92 a 97% con una dosis; y de 99 a 100% con dos ó tres dosis de vacuna (27). Otros autores encontraron respuestas similares en lactantes con tres dosis de vacuna a los dos, cuatro y seis meses de edad, alcanzando anticuerpos bactericidas en suero >1:5 en más de un 95% de los casos. El perfil de tolerancia fue aceptable al administrarlo junto con otras vacunas del programa y permite el uso de esta vacuna desde los dos meses de vida, donde es más importante la protección frente a la EM (28).

Actualmente se encuentra licenciada bajo el nombre de Bexsero® No-

TABLA 2. VACUNAS ANTIMENINGOCÓCICAS TETRAVALENTES CONJUGADAS DISPONIBLES EN CHILE

CARACTERÍSTICAS	MENACTRA® SANOVI - PASTEUR	MENVEO® NOVARTIS	NIMENRIX® GLAXOSMITHKLINE
<i>Proteína conjugación</i>	Toxoide diftérico	CRM <sub>197</sub>	Toxoide tetánico
<i>Polisacárido capsular</i>			
<i>Serogrupo A</i>	4 ug	10 ug	5 ug
<i>Serogrupo C</i>	4 ug	5 ug	5 ug
<i>Serogrupo W 135</i>	4 ug	5 ug	5 ug
<i>Serogrupo Y</i>	4 ug	5 ug	5 ug
<i>Edad de administración</i>	A partir de los 9 meses – 55 años	A partir de los 2 meses - 55 años	12 meses - sin tope de edad
<i>Esquema</i>	• < 2 años: dos dosis separadas por 3 meses • > 2 años: una dosis	• Lactantes: 2, 4, 6 y 12-16 meses • 6 a 23 meses, no vacunados: 2 dosis • > 2 años, adolescentes y adultos: 1 dosis	1 dosis
<i>Presentación</i>	1 vial líquido, 0,5 ml	1 vial líquido CWY + 1 vial liofilizado A, 0,5 ml	Jeringa prellenada, 0,5 ml
<i>Adyuvante</i>	No	No	No
<i>Timerosal</i>	No	No	No
<i>Reacciones adversas</i>	Síntomas locales leves (dolor local, eritema, induración), fiebre.	Síntomas locales leves (dolor local, eritema, induración), fiebre.	Síntomas locales leves (dolor local, eritema, induración) fiebre.
<i>Contraindicaciones</i>	Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna Antecedente de Síndrome de Guillain Barré	Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna	Hipersensibilidad a los componentes de la vacuna
<i>Fecha aprobación</i>	FDA 2005	FDA 2010 Aprobación lactantes desde los 2 meses en octubre 2013.	EMA 2012

vartis Vaccines, en Europa, Australia y Canadá, para brotes en Estados Unidos y en proceso de evaluación por la entidad regulatoria en Chile.

La prevención de la EM a través de la vacunación es la principal manera de controlar esta devastadora enfermedad, que habitualmente afecta a lactantes y niños previamente sanos. Con los años y la persistente investigación en el desarrollo de vacunas, se ha logrado llegar a aquellas

con un adecuado perfil de seguridad e inmunogenicidad. En el contexto epidemiológico descrito, contamos con tres vacunas tetravalentes conjugadas que permiten proteger a la población de mayor riesgo a la EM. Sin embargo, es fundamental fortalecer nuestro sistema de vigilancia con el objetivo de que nos permita detectar en forma precoz los cambios de los serogrupos circulantes y prontamente contar con una vacuna que nos proteja contra el serogrupo B.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stephens D, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet 2007;369:2196-210.
2. Khatami A, Pollard AJ. The epidemiology of meningococcal disease and the impact of vaccines. Expert Rev Vaccines 2010;9(3): 285-298.
3. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 2009;27 (Supl.2): B51-B63.
4. Halperin S, Bettinger J, Greenwood B, Harrison L, Jelfs J, Ladhani S, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 30S (2012) B26-B36.
5. Lopez E, Debbag R. Meningococcal disease: always present. Serogroup changes in the Southern Cone. Rev Chilena Infectol 2012; 29 (6): 587-594.

6. Moreno G, López D, Vergara N, Gallegos D, Advis M, Loayza S. Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013; 30 (4): 350-360.
7. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio. Enfermedad Invasora *Neisseria meningitidis* 2012. Instituto de Salud Pública de Chile. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informe%20N.m%202012.pdf> (acceso 22.12.13).
8. Lo H, Tang CM, Exley RM. Mechanisms of avoidance of host immunity by *Neisseria meningitidis* and its effect on vaccine development. *Lancet Infectious Disease* 2009; 9(7): 418-427.
9. Finne J, Bitter-Suermann D, Goridis C, et al. An IgG monoclonal antibody to group B meningococci cross-reacts with developmentally regulated polysialic acid units of glycoproteins in neural and extraneural tissues. *J Immunol*. 1987; 138:4402-07.
10. Pollard A, Finn A. Capítulo 125: *Neisseria meningitidis*. En: *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Long SS., Pickering LK., Prober CH G., fourth edition 2012. Elsevier Saunders. pp: 730-741.
11. Barra G, Araya P, Fernandez J, Gabastou J, Hormazábal J, Seoane M, et al. Molecular Characterization of Invasive *Neisseria meningitidis* Strains Isolated in Chile during 2010–2011. *PLoS ONE* 2013, 8(6): e66006. doi:10.1371/journal.pone.0066006.
12. Lingappa J, Al-Rabeah A, Hajjeh R, Mustafa T, Fatani A, Al-Bassam T, et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (6): 665-71.
13. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, Backer CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Disease*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: 500-509.
14. Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J. Meningococcal disease. *N Eng J Med*. 2001;344:1378-1388.
15. Goldschneider I et al. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *Journal of Experimental Medicine*, 1969, 129:1307–1326.
16. CDC. Meningococcal disease and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49 (No. RR-7):13–20.
17. Granoff D, Pelton S, Harrison L. Capítulo 21: Meningococcal vaccines. En *Vaccines*. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. fifth edition 2008. Saunders Elsevier, pp: 388-418.
18. Wilhelm J, Villena R. Historia y epidemiología del meningococo. *Rev Chil Pediatr* 2012; 83 (6): 533-539.
19. Situación Enfermedad Meningocócica. Departamento de Epidemiología Ministerio de Salud de Chile. Plan Acción W-135. Disponible en: [http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Meningitis/W135\\_SE522013.pdf](http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/Meningitis/W135_SE522013.pdf) (acceso 20.01.14) .
20. Bilukha O, Rosenstein N, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Meningococcal Diseases. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep* 2005; 54: 1-21.
21. Vacunación del Personal de Salud ambulatorio en contacto con niños menores de 11 años. Plan Acción W-135. Circular B 54, No 25. 27 de Mayo del 2013. Disponible en: [http://documentos.minsal.cl/alfresco/d/d/workspace/SpacesStore/ddc0684c-4924-4e68-a5b6-e70f27f00aaf/circular\\_25\\_13\\_sp.pdf](http://documentos.minsal.cl/alfresco/d/d/workspace/SpacesStore/ddc0684c-4924-4e68-a5b6-e70f27f00aaf/circular_25_13_sp.pdf) (acceso 03.03.14).
22. Boslego JB, García J, Cruz C. Efficacy, safety and immunogenicity of a meningococcal vaccine group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. *Vaccine* 1995;13:821-9.
23. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vehicle vaccine against Group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991; 338: 1093-6.
24. Tappero J, Lagos R, Maldonado A et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA* 1999; 281(16): 1520-1527.
25. Sadarangani M, Pollard A. Serogroup B meningococcal vaccines – an unfinished story. *Lancet ID* 2010;10:112-24.
26. Snape M, Dawson T, Oster P, Evans A, John T, Ohene-Kena B, Findlow et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life. A randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: e71-e79.
27. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomized trials. *Lancet* 2013; 381(9869): 825-35.
28. Santolaya et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile. *Lancet* 2012; 379: 617–24.

#### Conflictos de interés:

Dra. Giannina Izquierdo C., participación en estudio de vacuna antimeningocócica serogrupo B (4CmenB) en adolescentes chilenos, Novartis Vaccines.  
Dr. Rodolfo Villena M., Asesor Médico de Novartis Vaccines.