

RECOMENDACION DEL PLANEL DE EXPERTOS CAVEI SOBRE
LA MODIFICACION DEL ESQUEMA DE VACUNACION
ANTIMENINGOCOCICA EN CHILE

MARZO 2015

DECLARACION DE CONFLICTOS DE INTERES

Esta recomendación ha sido revisada y aprobada de manera unánime por el Panel de Expertos del CAVEI.

En materia de infección meningocócica, los miembros del Panel de Expertos Dra. María Teresa Valenzuela, Dr. Miguel O’Ryan y Dr. Rodrigo Vergara y la asistente ejecutiva del CAVEI, Magdalena Bastías, declaran lo siguiente:

Dra. María Teresa Valenzuela

Fui coinvestigadora entre los años 2008 y 2009 del estudio V72P10 que investigó la inmunogenicidad de la vacuna 4CMenB en adolescentes chilenos, auspiciado por Novartis® y con publicaciones en The Lancet el año 2012 y Human Vaccines el año 2013.

Dr. Miguel O’Ryan

Fui coinvestigador del estudio V72P10 que investigó la inmunogenicidad de la vacuna 4CMenB en adolescentes chilenos, auspiciado por Novartis® y publicado en la revista The Lancet el año 2012 y Human Vaccines 2013.

El año 2013, fui invitado al Novartis Vaccines and Diagnostic Symposium, Breaking New Ground in the Global Fight Against Meningococcal Serogroup B Disease, Sao Paulo.

Dr. Rodrigo Vergara

Participé como Investigador Principal para Valparaíso del estudio V72P10 que investigó la inmunogenicidad de la vacuna 4CMenB en adolescentes chilenos, auspiciado por Novartis®, recibiendo honorarios por la dirección y ejecución del estudio desde el año 2009 al 2012. Este estudio fue publicado en las revistas The Lancet, año 2012, y Human Vaccines, año 2013.

Participé como oyente en el simposio “Global Expert Forum: Progressing Towards a Meningococcal Free Latin America”, Septiembre del 2014. Este simposio fue organizado por Novartis, quien auspició mis pasajes y alojamiento.

Magdalena Bastías

Participé como coordinadora no ciega del estudio V72P10 de la rama encabezada por la Investigadora Principal Dra. María Elena Santolaya, recibiendo honorarios por mi trabajo entre Mayo 2008 y Julio 2010, estudio publicado en The Lancet, 2012.

INDICE	pág.
1. Antecedentes Generales	4
2. Transmisión y susceptibilidad	5
3. Distribución Global de <i>N.meningitidis</i>	6
4. Situación de la Enfermedad Meningocócica en Chile	7
4.1 Aspectos técnicos y regulación de la vigilancia de <i>N.meningitidis</i>	7
4.2 Epidemiología	8
5. Vacunación Antimeningocócica en Chile	14
6. Observaciones del Panel de Expertos CAVEI sobre la situación EMI en Chile en consideración del esquema de vacunación antimeningocócica vigente	16
7. Conclusiones del Panel de Expertos CAVEI sobre el esquema de vacunación antimeningocócica en Chile	18
8. Anexo: Vacunas antimeningocócicas disponibles en el mercado contra serogrupos A,C, W, Y.	22

1. Antecedentes Generales

La Enfermedad Meningocócica Invasora (EMI) es una infección causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*, denominada también como meningococo. El período de incubación suele ser de 3 a 4 días, aunque con un rango posible de 2 a 10 días (1). La presentación de EMI puede variar desde un síndrome febril sin foco con buen estado general a neumonía, artritis, miocarditis, pericarditis, endoftalmitis, meningitis, sepsis, hasta un shock séptico fulminante. El signo característico de la sepsis por meningococo (aunque no es patognomónico) es el exantema hemorrágico, petequia o púrpura, cuya presentación en el marco de la evolución de la enfermedad tiende a ser tardío, por lo que su detección indica el carácter de urgencia en el inicio del manejo del paciente (2-6).

La bacteria *Neisseria meningitidis*, es un diplococo Gram-negativo cuyo único reservorio es el hombre, siendo la nasofaringe el sitio de portación. Las diferencias inmunoquímicas en la composición de la cápsula permiten clasificar al meningococo en hasta 13 serogrupos, de los cuales seis son de relevancia clínica (A, B, C, W135, Y, X). A su vez, los serogrupos A, B y C son responsables del 90% de la carga de enfermedad (5-8).

El meningococo tiene la capacidad de intercambiar el material genético asociado a la síntesis de la cápsula, lo que le confiere la capacidad de cambiar de serogrupo (9). La membrana externa del meningococo contiene varias proteínas que se clasifican en cinco clases estructurales en función de su peso molecular. Las diferencias antigénicas de las proteínas de clase 2 o 3 permite la clasificación de *N. meningitidis* en serotipos. Adicionalmente, el meningococo puede clasificarse en serosubtipos en función de las proteínas de clase 1, porA (8).

Las manifestaciones iniciales de EMI suelen ser inespecíficas y comunes a otros cuadros de etiología viral o bacteriana, especialmente en niños menores de 4 años (2-5). Un estudio realizado en el Reino Unido en niños menores de 16 años identificó una fase prodrómica de hasta 4 horas en niños pequeños y de hasta 8 horas en adolescentes. La fiebre fue el primer signo identificado por los padres en el menor de 5 años, acompañado de irritabilidad en la mayoría de los casos. En todos los niños del estudio, las primeras características específicas de EMI fueron signos de sepsis tales como: dolor en extremidades inferiores, color de piel anormal, manos y pies fríos. La aparición de los primeros signos específicos de meningitis ocurrió entre 12- 15 horas de presentado el cuadro, en tanto los signos graves

se presentaron a las 15 horas en el menor de un año y a las 24 horas en niños mayores (6). La letalidad de la enfermedad meningocócica era de 70% sin tratamiento antibiótico. Aún con diagnóstico y tratamiento oportuno, la letalidad por meningitis meningocócica es de 5-15% y la letalidad general de EMI fluctúa entre 10-15%, mientras que un 10-20% padece secuelas a largo plazo (2, 5, 7, 8, 10).

2. Transmisión y susceptibilidad

La transmisión del meningococo es a través de gotitas generadas al hablar, toser o estornudar, o por contacto directo con las secreciones respiratorias de una persona infectada o portador asintomático. La portación nasofaríngea es transitoria, varía según grupo etario y nivel socioeconómico. Durante períodos no epidémicos, la portación nasofaríngea de meningococo en la población adulta es de 1% a 10%, cifra que puede alcanzar un 35-40% en períodos epidémicos. Se considera que menos del 1% de los portadores desarrollan EMI (2, 11-13). El grado de portación, sin embargo, no predice el curso de un brote epidémico y luego de 10 a 14 días de colonización nasofaríngea la probabilidad de desarrollar EMI es muy baja. Finalmente, no está claro que la portación nasofaríngea de *N.meningitidis* genere inmunidad de memoria (5, 14).

El factor que se relaciona inequívocamente con susceptibilidad de EMI es la edad, con incidencia máxima de enfermedad en el primer año de vida. En neonatos, la protección contra infección meningocócica es transferida por la madre (IgG), en tanto en el curso del primer año los títulos de anticuerpos bactericidas séricos disminuyen, mientras lo opuesto ocurre en la edad adulta. El menor de un año pareciera ser especialmente susceptible al serogrupo B (5,7). Otros factores de susceptibilidad de EMI son las inmunodeficiencias del sistema de complemento, las infecciones respiratorias recientes o co-infección viral respiratoria, trombocitopenias, síndrome metabólico, insuficiencia renal, ausencia de bazo, daño del epitelio nasofaríngeo, tabaquismo activo y pasivo, e infección por *Mycoplasma pneumoniae*, a lo que se agrega el factor estacional caracterizado por un aumento de casos durante los meses fríos lo que puede deberse a uno o más de los factores anteriores (7, 15, 16)

3. Distribución global *N.meningitidis*

La infección por *Neisseria meningitidis* afecta a poblaciones tanto de países desarrollados como a aquellos en desarrollo, y se presenta en forma endémica y epidémica, considerándose un problema de salud pública a nivel mundial (14). El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) propone una clasificación de la endemia de enfermedad meningocócica de acuerdo a la información epidemiológica específica para cada país. Así, epidemia corresponde > 100 casos/100.000 habitantes por año; endemia alta >10 casos/100.000; endemia 2-10 casos/100.000; baja endemia <2 casos/100.000 (11).

La mayoría de los países con alta incidencia de EMI se encuentran en el cinturón de meningitis africano, 25 países desde Senegal (Oeste) hasta Etiopía (Este) afectados por una alta endemia de EM con importantes y periódicas epidemias que se superponen. El serogrupo predominante ha sido el A, aunque brotes por serogrupo C, W135 y X han ocurrido en los últimos años (5, 17).

En Europa, la incidencia de EM ha variado entre 0.2 a 14 casos por 100.000 habitantes y el serogrupo predominante ha sido el B. Una situación similar presenta Australia y Nueva Zelanda. En Asia, los serogrupos predominantes han sido el A y el C. En la región de Las Américas, la incidencia de EM fluctúa entre los 0.3 y 4 casos por 100.000 habitantes. En Norte América, la mayoría de los casos han sido por los serogrupos B, C e Y. En Latinoamérica, los serogrupos predominantes han sido el B y el C (5).

En América Latina y el Caribe, un estudio encabezado por SIREVA II¹ analizó una base de 4.735 cepas de *N.meningitidis* reportadas por los Laboratorios de Referencia Nacional de 19 países de la región y por el Centro de Epidemiología del Caribe (CAREC) entre los años 2006 y 2010. En su mayoría, las cepas aisladas correspondían a menores de 5 años, con un 25% aportado por adultos cada año. Si bien la distribución de los serogrupos mostró alta variabilidad entre países, en la región del Cono Sur el serogrupo B fue la causa principal de enfermedad, aunque en Brasil el serogrupo predominante fue el C, y se observó un aumento de la cepa W-135 en los últimos años comprendidos por el estudio (18).

¹ SIREVA II: Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas, Organización Panamericana de la Salud.

4. Situación de la Enfermedad Meningocócica en Chile

4.1 Aspectos técnicos y regulación de la vigilancia de *N.meningitidis*

En Chile la enfermedad meningocócica es de notificación obligatoria e inmediata, la que debe realizarse por el medio más expedito a la SEREMI de salud correspondiente. Este, a su vez, notificará al Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud (10).

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) es el Laboratorio Nacional y de Referencia para *Neisseria meningitidis* y le corresponde, según Decreto Supremo (DS.) 158/2004, confirmar los aislamientos de *Neisseria meningitidis* realizados por los laboratorios clínicos públicos y privados del país, seroagrupar, subtipicar y realizar la vigilancia de la resistencia a antimicrobianos. En el año 2011, se genera la Circular de Vigilancia de Meningitis Bacteriana N°50/2011 de la Subsecretaría de Salud Pública, en la cual se agrega a la vigilancia habitual que las muestras de Líquido Cefalorraquídeo (LCR) de casos sospechosos de meningitis bacteriana con cultivos negativos se analizan mediante reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (PCR-RT) para los patógenos meníngeos *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*. Lo anterior se fundamenta en que la tasa de aislamiento de estos agentes bacterianos en LCR disminuye marcadamente una vez iniciado tratamiento antibiótico parenteral, sin embargo, el material genético puede ser captado a través de PCR. En su labor de vigilancia de meningococo, el ISP además es responsable de confirmar que cada cepa aislada de EMI de *Neisseria meningitidis* corresponde a un caso único y que los análisis de resultados se registran de acuerdo a la procedencia de la cepa o muestra, la edad del caso y la semana epidemiológica correspondiente a la fecha de obtención de la muestra, consignada en el formulario de envío² desde los laboratorios tanto públicos como privados (10, 19).

El Ministerio de Salud define como caso sospechoso de meningitis bacteriana a todo paciente que presente fiebre súbita mayor o igual de 38°C y cefalea asociada a uno o más síntomas y signos que hagan sospechar un síndrome meníngeo tales como alteración de conciencia (somnia, confusión, letargia, estupor o coma- definido por Escala de Glasgow-), rigidez de nuca y signos de irritación meníngea (Kerning, Brudzinsky). Además, el caso sospechoso puede presentar convulsiones, exantema

² http://formularios.ispch.cl/docPDF/formulario_b1.pdf

purpúrico o petequeial, náuseas y vómitos. En menores de 1 año, los síntomas y signos clásicos como fiebre, cefalea y rigidez de nuca pueden no presentarse o ser de difícil detección. Los lactantes pueden presentar inactividad, irritabilidad, rechazo alimentario, somnolencia, vómitos y abombamiento de fontanela. El caso confirmado corresponde a un caso sospechoso que se confirma mediante cultivo microbiológico o bien por el antecedente de nexos epidemiológicos con un caso confirmado. En última instancia, en ausencia de cultivo microbiológico, la confirmación también puede realizarse clínicamente (10).

4.2 Epidemiología

Incidencia

En Chile, a partir de año 2000 la incidencia de enfermedad meningocócica ha ido descendiendo de manera constante hasta el año 2011 en que la EM presentó un aumento desde 0.4 por 100.000 habitantes a 0.67 y 0.77 por 100.000 habitantes los años 2012 y 2013, respectivamente (20). El año 2014, se confirmaron 141 casos de *Neisseria meningitidis* invasora (121 cepas por cultivo y 20 amplificadas por PCR-RT de LCR), lo que corresponde a una incidencia de 0.8 por 100.000 habitantes (Tabla 1) (19).

De acuerdo a la procedencia de los casos, la Región Metropolitana y Los Ríos han sido las más afectadas (tabla 1). Por grupo etario, la incidencia de EMI se concentra en el menor de 1 año con una tasa de 16.3 por 100.000 habitantes, seguido de los grupos de 1-4 años y mayores de 65 años cada uno con 1.3 por 100.000 habitantes (Tabla 2) (19). En Julio del 2014, por primera vez desde el 2012, se confirmaron dos casos de EM relacionados en tiempo y espacio: dos adultos trabajadores del área administrativa en el Hospital Clínico Universidad de Chile de la Región Metropolitana, sin poder identificar si hubo contacto entre ellos (21).

Tabla 1. Cepas y muestras de LCR confirmadas para *N.meningitidis* y tasas de incidencia, según región de procedencia, años 2012, 2013, 2014.

Región	2012	2013	2014
Arica y Parinacota	0.55	0.00	0.00
Tarapacá	0.30	0.89	0.29
Antofagasta	0.51	0.84	1.00
Atacama	0.35	1.05	1.04
Coquimbo	0.00	0.40	0.66
Valparaíso	1.23	1.10	0.98
Metropolitana	0.91	1.06	1.21
L.B O'Higgins	0.56	0.55	0.44
Maule	0.10	0.29	0.10
Bíobío	0.44	0.53	0.34
Araucanía	0.30	0.20	0.10
Los Ríos	0.52	0.26	1.56
Los Lagos	0.47	0.58	0.34
Aysén	0.00	0.00	0.00
Magallanes	0.63	0.00	0.00
Total	0.67	0.77	0.80

Elaboración propia con datos ISP (19, 20)
Tasa por 100.000 habitantes base población proyectada INE

Tabla 2. Cepas y muestras de LCR confirmadas para *N.meningitidis* y tasas de incidencia según grupo etario, años 2012, 2013, 2014.

Grupo de edad	2012	2013	2014
< 1	12.69	15.47	16.26
1 - 4	1.70	0.80	1.29
5 - 9	1.05	0.56	0.24
10 - 14	0.15	0.31	0.40
15 - 19	0.49	0.57	0.44
20 - 24	0.20	0.47	0.47
25 - 29	0.36	0.43	0.56
30 - 34	0.24	0.24	0.16
35 - 39	0.17	0.17	0.51
40 - 44	0.49	0.33	0.33
45 - 49	0.40	0.57	0.73
50 - 54	0.26	0.60	0.25
55 - 59	0.22	1.14	0.40
60 - 64	0.83	1.07	1.03
> 65	0.66	0.87	1.29
Total	0.67	0.77	0.80

Elaboración propia con datos ISP (19, 20)
Tasa por 100.000 habitantes base población proyectada INE

El serogrupo prevalente en Chile a partir del año 2012 ha sido el W perteneciente al clon W135:P1.5,2:ST-11 que comenzó a ser detectado el año 2010, posterior al cual ha presentado una agresiva expansión clonal que logra superar al serogrupo B, constituyéndose como principal causa de enfermedad meningocócica al momento de este informe (Tablas 3 y 4; Gráfico 1) (22).

Tabla 3. Tasas de Incidencia EM serogrupo B por 100.000 hab. Por grupo etario 2009-2013

Grupo de edad	Año				
	2009	2010	2011	2012	2013
< 1	2,79	5,16	1,98	5,16	6,35
1-4	1,41	1,10	1,50	0,50	0,90
5-9	0,16	0,32	0,16	0,56	0,16
10-14	0,15	0,08	0,08	0,15	0,16
15-19	0,07	0,00	0,07	0,14	0,14
20-39	0,10	0,08	0,02	0,09	0,11
40-59	0,07	0,05	0,02	0,07	0,13
≥ 60	0,05	0,18	0,17	0,08	0,08

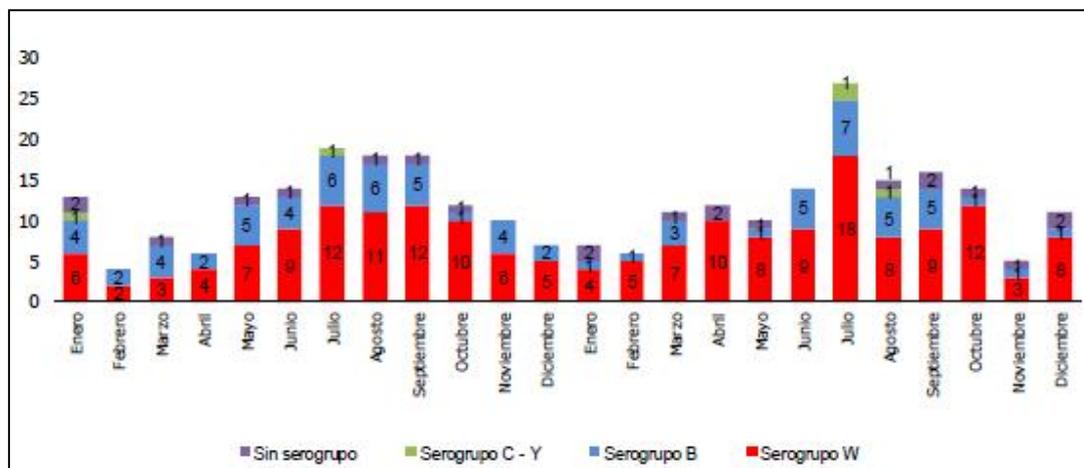
Elaboración propia con datos aportados por DIPLAS, MINSAL.
Población, proyección anual INE, según dato Censo 2002

Tabla 4. Tasas de Incidencia EM serogrupo W por 100.000 hab. Por grupo etario 2009-2013

Grupo de edad	Año				
	2009	2010	2011	2012	2013
< 1	0,00	1,19	4,36	5,95	8,73
1-4	0,00	0,00	0,60	1,30	0,00
5-9	0,00	0,00	0,00	0,32	0,24
10-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,24
15-19	0,07	0,00	0,00	0,21	0,36
20-39	0,00	0,00	0,00	0,13	0,19
40-59	0,00	0,05	0,07	0,20	0,52
≥ 60	0,00	0,05	0,09	0,38	0,81

Elaboración propia con datos aportados por DIPLAS, MINSAL.
Población, proyección anual INE, según dato Censo 2002

Gráfico 1. Número de casos de EM y por serogrupo, según mes de inicio de síntomas. Chile, años 2013 y 2014



Fuente: Departamento de Epidemiología, Subsecretaría Salud Pública. MINSAL (23)

Del total de casos de *Neisseria meningitidis* invasora confirmados por el ISP el año 2014, 72,9% de ellos (102 casos) pertenece al serogrupo W (89 cepas y 12 LCR confirmados por PCR-RT) y 22,1% (31 casos) al serogrupo B (28 cepas y 3 LCR confirmados por PCR-RT) (1). De las cepas y muestras de LCR correspondientes al serogrupo W, el 61,8% de los casos proceden de la Región Metropolitana y el 14,7% de la Región de Valparaíso. Las cepas y muestra de LCR correspondientes al serogrupo B proceden de las regiones de Tarapacá, Antofagasta, Coquimbo, Valparaíso, Metropolitana, Biobío, Araucanía, Los Ríos y Los Lagos. Las cepas confirmadas del serogrupo C proceden de Antofagasta y de la Región Metropolitana, mientras que las cepas del serogrupo Z/29E e Y proceden de la Región Metropolitana (19)

El año 2014, los casos de EMI por los serogrupos B y W se concentraron en el menor de 1 año con un 28,4% de los casos. De los casos por cepa B, el menor de 1 año concentró el 38%. De los casos por cepa W, el menor de 1 año concentró el 25% de los casos (Tabla 5) (19, 20).

En cuanto a la susceptibilidad antimicrobiana del meningococo, el 100% de las cepas de *Neisseria meningitidis* confirmadas en el año 2014 fueron susceptibles a ceftriaxona, rifampicina,

cloranfenicol y ciprofloxacino. Respecto a penicilina, el 51% fueron susceptibles y el 49% presentó susceptibilidad intermedia a este antimicrobiano (19).

Tabla 5. Cepas y muestras de LCR confirmadas de *N.meningitidis* serogrupo B y W, según grupo etario. Chile 2013-2014.

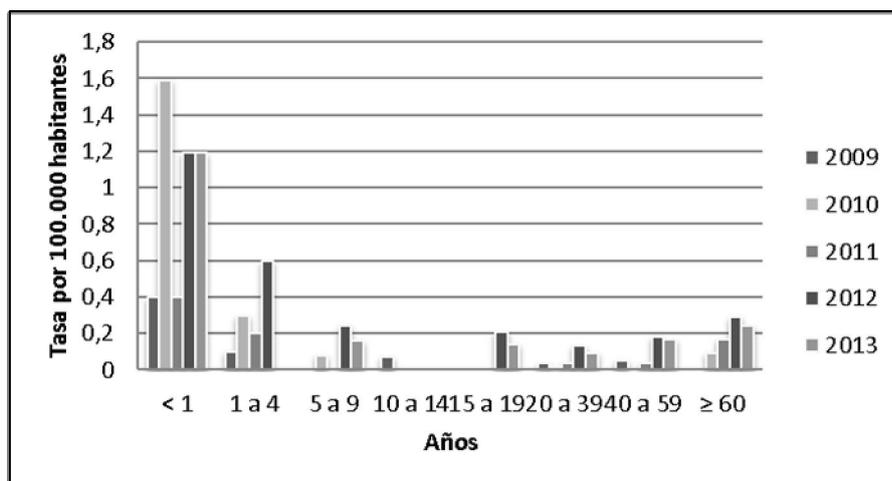
Grupo etario	2013		2014	
	Serogrupo B	Serogrupo W	Serogrupo B	Serogrupo W
<1	17	22	12	26
1-4	8	0	8	5
5-9	3	2	1	2
10-14	2	2	1	4
15-19	2	6	1	3
20-24	3	4	1	5
25-29	1	4	1	6
30-34	2	1	0	2
35-39	0	1	0	6
40-44	0	4	1	3
45-49	1	6	2	7
50-54	1	6	0	3
55-59	4	7	1	3
60-64	0	7	1	7
> 65	2	13	2	20
Total	46	85	32	102

Elaboración propia con datos ISP (1, 2)

Mortalidad

La mortalidad por enfermedad meningocócica, según grupos de edad, se concentra en el menor de 1 año con 1.19 muertes por 100.000 habitantes para los años 2012 y 2013, seguido por los mayores de 60 años con 0.29 y 0.24 por 100.000 habitantes para los mismos años, respectivamente (Gráfico 2). En relación a la mortalidad por región entre los años 2010 y 2014, se observa un ascenso sostenido en Atacama, aumento y estabilidad en Antofagasta, estabilidad en Valparaíso y comportamiento oscilante en la Región Metropolitana (Tabla 6).

Gráfico 2. Mortalidad por Enfermedad Meningocócica por grupo etario, Chile 2010-2013



Elaboración propia con datos del Departamento de Epidemiología- DIPLAS. Subsecretaría de Salud Pública. MINSAL.

Tabla 6. Mortalidad por Enfermedad Meningocócica por región, Chile 2010-2014*

Región	2010	2011	2012	2013	2014
Arica y Parinacota	0	0	0	0	0
Tarapacá	0	0.62	0	0.3	0
Antofagasta	0	0	0.17	0.34	0.33
Atacama	0	0	0.35	0.7	1.04
Coquimbo	0.14	0	0	0	0.13
Valparaíso	0.17	0.23	0.22	0.22	0.22
Metropolitana	0.06	0.06	0.36	0.2	0.07
O'Higgins	0	0	0.22	0	0.11
Maule	0	0	0	0.1	0
Biobío	0.05	0	0.05	0	0
Araucanía	0	0	0,1	0	0
Los Ríos	0.26	0	0.26	0	0
Los Lagos	0.12	0	0.12	0.23	0
Aysen	0.95	0	0	0	0
Magallanes	0	0.63	0	0	0

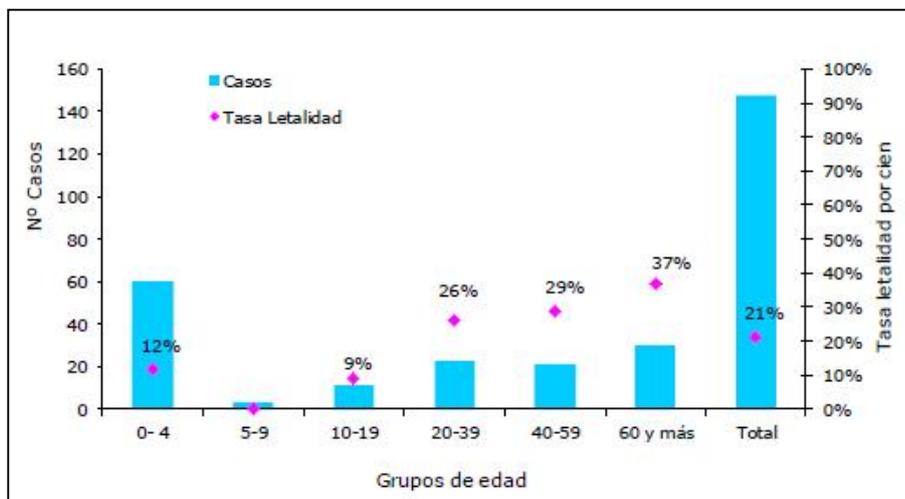
* Agosto 2014. Tasa por 100.000 habitantes

Elaboración propia con datos aportados por Departamento de Epidemiología- DIPLAS. Subsecretaría de Salud Pública. MINSAL.

Letalidad

Entre los años 1990 y 2009, la letalidad total de EM presentó un comportamiento oscilante que fluctuó entre 6% y 11%, aproximadamente. A partir del año 2010, su tendencia cambia y el aumento es marcado, alcanzando 25.4% el 2012 (relacionado con el cambio de serogrupo), año después del cual comienza a descender (24). El año 2014, la letalidad total de EM fue de 21% y concentró una mayor proporción en el grupo etario mayor a 60 años (23).

Gráfico 3. Letalidad de enfermedad meningocócica según grupo de edad, Chile 2014.



Fuente: Informe Vigilancia de Enfermedad Meningocócica Semana 52 año 2014. Departamento de Epidemiología- DIPLAS. Subsecretaría de Salud Pública. MINSAL.

5. Vacunación Anti-meningocócica en Chile

Información extraída del Informe de Coberturas Vacunas Programáticas y No Programáticas Mayo 2014, Departamento de Inmunizaciones, MINSAL(25).

Una de las importantes medidas consideradas en el Plan de Acción del MINSAL para abordar el incremento de casos de Enfermedad meningocócica-W135 fue la vacunación. En Octubre del año 2012 se inició el plan de vacunación para los niños entre 9 meses y menores de 5 años de edad en aquellas comunas de la región Metropolitana en que hubo una mayor tasa de ataque de la enfermedad. Luego, el plan de vacunación se extendió a toda la Región Metropolitana y a la V Región. A Diciembre del 2012, la vacunación se expandió a todo el país para ese mismo grupo de edad. Desde aquella fecha, en el país no se ha identificado ningún caso de EMI-W en el grupo de edad objeto de la vacunación que haya recibido alguna dosis de vacuna.

Por razones de disponibilidad de vacunas en el mundo, se utilizaron vacunas de distintos fabricantes: principalmente Menactra® y en un menor número Menveo®. En cuanto a número de dosis, las indicaciones para los menores de dos años, en quienes se usó la vacuna Menactra®, fueron dos dosis, la primera a los 9 meses de edad y la segunda dosis tres meses después, es decir al cumplir un año. En mayores de dos años se colocó una sola dosis.

En Diciembre 2013, las autoridades de salud de ese entonces decidieron incorporar la vacunación antimeningocócica en el calendario regular de vacunación al año de edad a partir de Enero 2014, dado que presentaba la ventaja operativa de colocar una sola dosis de la vacuna tetravalente conjugada NIMENRIX® contra las cepas A,C,W,Y.

En Octubre del 2012, las coberturas de la campaña de vacunación antimeningocócica fueron de un 90 a 100%. El año 2013, las coberturas de la segunda dosis de las cohortes de 9 meses fueron de 61-79%. Las coberturas a Mayo del año 2014 se muestran en Tabla 7. Al segundo semestre del año 2014, la vacunación programática con NIMENRIX® alcanzó cobertura del 80% (26).

Tabla 7. Porcentaje de cobertura vacuna meningocócica según proyección nacidos vivos DEIS* e INE**, Chile Mayo 2014.

Región	DEIS	INE
Arica y Parinacota	64	86
Tarapacá	65	69
Antofagasta	67	68
Atacama	76	82
Coquimbo	76	80
Valparaíso	81	76
Metropolitana	80	78
Lib.Bdo O'Higgins	82	81
Maule	81	80
BíoBío	78	72
Araucanía	77	68
Los Ríos	77	69
Los Lagos	74	66
Aysén	79	65
Magallanes	75	68
País	78	76

Elaboración propia con datos del Departamento de Inmunizaciones, MINSAL (25)

* DEIS: Departamento de Estadísticas e Información en Salud. MINSAL. ** INE Instituto Nacional de Estadísticas. Chile.

6. Observaciones del Panel de Expertos CAVEI sobre la situación EMI año 2014 en Chile en consideración del esquema de vacunación antimeningocócica vigente.

- Reconoce la alta efectividad de la vacunación contra el meningococo implementada por el MINSAL a partir de Octubre 2012 para el grupo etario de 1 a 5 años. Desde esa fecha no se ha presentado ningún caso de EMI-W en este grupo de edad objeto de la vacunación, que haya recibido alguna dosis de vacuna.
- Como norma general, en epidemiología de enfermedades infecciosas hay que asumir que los casos confirmados por laboratorio representan la parte visible de una masa mayor cuya efectiva visibilidad es desafiante, más aún si se trata de un patógeno lábil como *Neisseria meningitidis*. Por ese motivo, en el análisis y el seguimiento epidemiológico de un brote de este tipo no pueden faltar los casos sospechosos, probables y descartados; estos datos deben ir lado-a-lado con los casos confirmados, por residencia y grupos de edad. La vigilancia de EM históricamente se ha basado en un sistema de pesquisa y notificación mixto, clínico-laboratorial, donde las definiciones de los eventos clínicos afectos a notificación inmediata (es decir, los casos sospechosos y probables) son bastante sensibles, como debe ser para permitir la oportuna puesta en marcha de las medidas de bloqueo farmacológico de rigor. Sobre el último brote de enfermedad meningocócica (año 2012), sólo se ha publicado la información de los casos confirmados procesada por el ISP, a partir de las cepas y muestras de LCR referidas desde los laboratorios clínicos.
- Otra norma general es que no se puede asumir *a-priori* que los casos visibles (confirmados) son una muestra representativa del resto. Si bien pueden existir sesgos de referencia asociados a factores geográficos; artefactos de distribución etaria derivados de diferentes estándares de investigación etiológica de los síndromes infecciosos graves, en niños versus adultos; diferencias en la calidad del diagnóstico bacteriológico local, según la complejidad del establecimiento, etc, por ser esta enfermedad de carácter grave y por el importante refuerzo en la notificación e investigación de laboratorio, los casos sin notificar debiesen ser los menos.

- Si bien es entendible que las primeras medidas de vacunación vayan dirigidas a controlar lo evidente, es preciso analizar con sumo cuidado los casos de Meningitis Bacteriana sin especificación del agente, que prácticamente duplican en número al total de casos de EM.
- Manifiesta la importancia de conocer el impacto en costo de la enfermedad/mortalidad/secuelas por EMI en el lactante de entre 4 y 12 meses, grupo que podría beneficiarse con una ampliación del actual esquema propuesto a un esquema de dos o tres dosis más refuerzo comenzando a los dos meses de edad.
- Recomienda utilizar MATS (Meningococcal Antigen Typing System) en un panel de cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B aisladas en casos de enfermedad invasiva en Chile y representativas de la epidemiología reciente con el fin de estimar la cobertura potencial de la vacuna antimeningococo B 4CMenB en Chile. Además, recomienda determinar anticuerpos séricos bactericidas (hSBA) en un sub-panel epidemiológicamente representativo de cepas de *Neisseria meningitidis* del serogrupo W-135 aisladas en casos de enfermedad invasiva en Chile durante los mismos años para estimar la cobertura de 4CMenB. De comprobarse una alta homología entre las cepas chilenas de meningococo B con los antígenos utilizados en 4CmenB así como una significativa capacidad bactericida sobre cepas de meningococo W de sueros de sujetos inmunizados con esta vacuna, podría indicar una alta efectividad de ésta contra la enfermedad meningocócica en nuestro país.

Las técnicas descritas están desarrolladas en Siena, Italia (*Novartis vaccines*) mientras que nuestro Laboratorio de Referencia Nacional no dispone de ellas. El CAVEI propondrá establecer un acuerdo de colaboración entre Italia y Chile para realizar estos estudios de mayor complejidad, que beneficie la toma de decisiones en esta materia.

- Concuera en la necesidad de conocer la efectividad de las vacunas utilizadas en Chile en la población mayor de 65 años.
- Una de las propuestas es realizar un *Catch-up* en adolescentes con la intención de reducir portación y lograr impactar así en los menores de un año y en los adultos mayores en comunas donde se concentra el mayor número de casos. . En Chile, sin embargo, dado la

baja portación de *N.meningitidis* W135 en los adolescentes, 0,2 % (27), no tenemos real certeza de la efectividad de esta estrategia que ha demostrado efectividad para *N meningitidis* grupo C en Inglaterra. Tampoco se observa una clara concentración de casos en comunas determinadas. Lo anterior dificulta la implementación de esta propuesta.

7. Las conclusiones del Panel de Expertos CAVEI sobre el esquema de vacunación antimeningocócica en Chile a partir del comportamiento EMI 2014 son:

1. No hacer cambios al esquema en el futuro inmediato y dirigir esfuerzos para la obtención de evidencia en esta materia, tales como
 - i. Estudio de las cepas B y W a la brevedad con la prueba MATS y hSBA, respectivamente.
 - ii. Estudio de portación tanto de meningococo B como W, primordialmente en las regiones con mayores tasas de incidencia.
 - iii. Estudio de impacto/costo de la enfermedad/muerte/secuela por EMI en el lactante de 4 a 12 meses de edad.

Esta información podrá incidir en una reevaluación de la actual propuesta incluyendo la implementación de vacunación del niño menor de un año.

2. Estar particularmente vigilantes al número de casos de EMI y muertes asociadas en el menor de 12 meses de edad para reevaluar la recomendación actual.
3. Hacer refuerzos permanentes para la capacitación de equipos de salud de la red pública y privada, laboratorios, centros formadores de profesionales de la salud como universidades e institutos en la detección y diagnóstico precoz de EMI.

*Panel de Expertos CAVEI
Febrero 2015*

REFERENCIAS

1. CDC. Chapter 13: Meningococcal Disease. En *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases The Pink Book: Course Textbook 12th Edition* May 2012. [Online] disponible desde: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html#chapters> Acceso Noviembre 2014.
2. Wilhelm J, Villena R. Historia y epidemiología del meningococo. *Revista Chilena de Pediatría* 2012; 83 (6): 533-539.
3. National Institute for Care and Health Excellence. Feverish illness in children: Assessment and initial management in children younger than 5 years. 2013. [Online] disponible desde <http://www.nice.org.uk/guidance/cg47> Acceso Diciembre 2014.
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, National Health System- NHS. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: A national clinical guideline. 2008. [Internet] disponible desde <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign102.pdf> Acceso Diciembre 2014.
5. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Weekly epidemiological record* 2011; 47 (86): 521–540
6. 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
7. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008.
8. Organización Panamericana de la Salud. Diagnóstico de laboratorio de las Meningitis Bacterianas causadas por *Neisseria meningitidis* Manual de procedimientos de laboratorio de la red SIREVA II 2011. Sección de bacteriología- Instituto Adolfo Lutz, São Paulo-Brasil.
9. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal Disease. *The New England Journal of Medicine* 2001; 344:1378-1388.
10. Departamento de Epidemiología. División de Planificación Sanitaria. Subsecretaría de Salud Pública. Circular B51/N°50 Circular de Vigilancia Epidemiológica de Meningitis Bacterianas, 05 Diciembre 2011.
11. Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization. Background paper for Meningococcal Vaccines v.5 Mar 15, 2011. [Internet] disponible desde http://www.who.int/immunization/sage/1_mening_background_document_v5_3__apr_2011.pdf Acceso Diciembre 2014
12. Mueller JE, Gessner BD. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010) e553–e559.
13. MacNeil J, Cohn A. Chapter 8: Meningococcal Disease en *CDC- Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases*, 5th Edition, 2011. [Internet] disponible desde <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html> Acceso Diciembre 2014.

14. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de Laboratorio de enfermedad invasora *Neisseria meningitidis*. Laboratorio de Referencia 2006 – 2011. Boletín Vol. 2, No 2, Marzo 2012
15. Gabastou JM, Ibarz AB. Caracterización de la cepa W-135 en el mundo y la Región de Las Américas. Reunión Internacional de Expertos en W-135, Noviembre 2012. [Internet] disponible desde http://www.paho.org/chi/index.php?option=com_content&view=article&id=469&Itemid=1 Acceso Enero 2015
16. Centre for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports 2013; 62 (2).
17. Jafri RZ, Ali A, Meddonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. Population Health Metrics 2013, 11:17
18. Ibarz-Pavón AB, Lemos AP, Gorla MC, Regueira M, SIREVA II Working Group, Gabastou JM. Laboratory-Based Surveillance of *Neisseria meningitidis* Isolates from Disease Cases in Latin American and Caribbean Countries, SIREVA II 2006–2010. Plosone 2012; 7(8): e44102
19. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio Enfermedad Invasora *Neisseria meningitidis* 2014.
20. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio Enfermedad Invasora *Neisseria meningitidis* 2013.
21. Moreno C. Dos casos de enfermedad meningocócica relacionados en tiempo y espacio. SEREMI Salud Región Metropolitana, Agosto 2014. [Internet] disponible desde <http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/enfermedades-de-notificacion-obligatoria/enfermedad-meningococica/> Acceso Diciembre 2014.
22. Pidal P. Caracterización de cepas de *Neisseria meningitidis* aislada de enfermedad invasora. Instituto de Salud Pública de Chile. [Internet] disponible desde <http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/enfermedades-de-notificacion-obligatoria/enfermedad-meningococica/> Acceso Diciembre 2014
23. Departamento de Epidemiología. DIPLAS. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud. Informe de vigilancia enfermedad meningocócica 2014.
24. Departamento de Epidemiología. DIPLAS. Subsecretaría de Salud Pública. Ministerio de Salud de Chile. Enfermedad Meningocócica en Chile: Introducción serogrupo W. [Internet] disponible desde <http://epi.minsal.cl/vigilancia-epidemiologica/enfermedades-de-notificacion-obligatoria/enfermedad-meningococica/> Acceso Diciembre 2014
25. Departamento de Inmunizaciones, Ministerio de Salud de Chile. Informe de coberturas vacunas programáticas y no programáticas a Mayo 2014.
26. González C. Racionalidad de las Modificaciones al PNI. XXI Congreso Chileno de Infectología, Chile. Noviembre 2014. [Internet] disponible desde http://www.sochinf.cl/sitio/templates/sochinf2008/documentos/2014/pre_congreso/viernes_14/1.%20Dr.%20Cecilia%20Gonzalez.pdf Acceso Febrero 2015.

27. Instituto de Salud Pública de Chile. MINSAL. Prevalencia de portación faríngea de Neisseria meningitis W135. [Internet] disponible desde http://www.ispch.cl/sites/default/files/presentacion_estudio_portacion_15_07_2013.pdf Acceso Febrero 2015.

9. ANEXO

Vacunas Antimeningocócicas disponibles en el mercado que ofrecen protección contra los serogrupos A, C, W, Y y B.

Vacunas contra serogrupos A, C, W, Y

Las vacunas antimeningocócicas polisacáridas conjugadas que ofrecen protección contra los serogrupos A, C, W, Y son: Menactra® de Sanofi Pasteur, Menveo® de Novartis, y Nimenrix® de GlaxoSmithKline, las dos primeras con licencia de uso otorgada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en Inglés), y la última con licencia otorgada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en Inglés).

i. Menactra

*Información extraída reporte FDA 26 Agosto 2014*³

Vacuna meningocócica polisacárida tetravalente (A, C, W, Y) conjugada con toxoide diftérico producida por el laboratorio Sanofi Pasteur indicada para la inmunización activa de personas entre 9 meses y 55 años de edad para la prevención de enfermedad meningocócica causada por *N meningitidis* serogrupos A, C, W, Y. La seguridad y efectividad de *Menactra* no ha sido establecida para niños menores de 9 meses, embarazadas, nodrizas, ni adultos mayores de 55 años. *Menactra* no previene EM por serogrupo B. Esta vacuna cuenta con licencia de la FDA y el ISP⁴ y no ha sido aprobada por la EMA.

La dosis es de 0.5ml para administración intramuscular, de presentación en vial de dosis única. Para el grupo de 9-23 meses se indican dos dosis con tres meses de separación. Para personas de 2 a 55 años, una dosis. Se recomienda un refuerzo para población entre 15 y 55 años en riesgo continuo de EM al menos cuatro años después de la última dosis.

Menactra se ha administrado de manera concomitante con la vacuna antitifoidea de polisacárido vi y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico absorbidos para uso en personas de 18-55 y 11-17 años, respectivamente. En lactantes, *Menactra* se administró simultáneamente con una o más de las siguientes vacunas: PCV7, MMR, V, MMRV, HepA o Hib. En relación a su administración conjunta a PCV7, las respuestas de los anticuerpos neumocócicos disminuyeron a ciertos serotipos contenidos en la

³ <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM131170.pdf>

⁴ <http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/B-2221-11.pdf>

PCV7. Se estima poco probable que la eficacia clínica de cualquiera de estas vacunas se vea afectada por la administración concomitante de *Menactra*.

Las contraindicaciones para la administración de *Menactra* es reacción alérgica severa a dosis previa con vacuna anti-meningocócica polisacárida conjugada, toxoide diftérico o CRM₁₉₇, o a cualquier componente de *Menactra*. Sujetos con diagnóstico previo de Síndrome de Guillain-Barré (SGB) podrían tener un riesgo aumento de SGB con la administración de este producto.

ii. Menveo

*Información extraída reporte FDA Agosto 2013*⁵

Vacuna Meningocócica Conjugada a CRM₁₉₇ contra los serogrupos A, C, W-135 producida por el laboratorio Novartis indicada para la inmunización activa de personas entre 2 meses y 55 años de edad para la prevención de enfermedad meningocócica causada por *N meningitidis* serogrupos A, C, W, Y. La seguridad y efectividad de *Menveo* no ha sido establecida en embarazadas. *Menveo* no previene EM por serogrupo B. Esta vacuna cuenta con licencia de la FDA, EMA⁶ e ISP⁷.

La dosis es de 0.5ml posterior a la reconstitución del componente liofilizado de MenA conjugado con el componente Men CYW-135 conjugado en solución inyectable para administración intramuscular. Para lactantes que inician vacunación con *Menveo* a los 2 meses, el esquema de vacunación considera cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses. En lactantes que inician vacunación entre los 7 y 23 meses, el esquema de vacunación es de dos dosis, con la segunda dosis administrada en el segundo año de vida separada al menos tres meses de la dosis previa. Para sujetos entre 2 y 55 años, la indicación es 1 dosis.

No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad en administración concomitante de *Menveo* con vacunas programadas entre los 2 y 10 años de edad se desconoce. En adolescentes, las vacunas Tdap (tétanos, difteria y tos ferina acelular) y VPH (virus papiloma humano tipo 6, 11, 16 y 18) toleran coadministración con *Menveo*. La administración de *Menveo* un mes posterior a Tdap resultó en respuestas séricas menores a W-135, sin producir efecto directo en la tasa de sobreprotección. Antes los tres antígenos de tos ferina, hay indicios de cierta supresión a la respuesta humoral a dos de los tres antígenos; se desconoce la relevancia clínica de dicha observación. Se recomienda que *Menveo* no se

⁵ <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM201349.pdf>

⁶ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001095/WC500090147.pdf

⁷ http://www.ispch.cl/sites/default/files/u7/B-2150-10_0.pdf

administre al mismo tiempo que otras vacunas, especialmente vacunas de virus vivos, a no ser que se considere estrictamente necesario.

Contraindicaciones para el uso de *Menveo* son reacciones alérgicas severas a dosis previa con el mismo producto, algún componente de la vacuna, CRM₁₉₇, toxoide diftérico o vacuna meningocócica.

iii. Nimenrix

*Información extraída reporte GlaxoSmithKline*⁸

Vacuna meningocócica polisacárida tetravalente (A, C, W, Y) conjugada con toxoide diftérico producida por el laboratorio Sanofi Pasteur indicada para la inmunización activa de personas desde los 12 meses a los 55 años de edad para la prevención de enfermedad meningocócica causada por *N meningitidis* serogrupos A, C, W, Y. La seguridad e inmunogenicidad de *Nimenrix* en menores de 12 meses no ha sido establecida. La experiencia en embarazadas es limitada y su uso se remite a casos en que los beneficios de la vacunación superan a los riesgos posibles para el feto. La seguridad de *Nimenrix* en nodrizas no ha sido evaluada, desconociéndose su traspaso a la leche materna. *Nimenrix* no previene EM por otros serogrupos de *N meningitidis*. Esta vacuna cuenta con licencia de la EMA⁹ y el ISP¹⁰. No ha sido aprobada por la FDA.

La dosis única a administrar es de 0.5ml de reconstituido inyectable para administración intramuscular. La necesidad de dosis de refuerzo no ha sido establecida. Puede administrarse un refuerzo de *Nimenrix* en sujetos previamente vacunados con vacuna anti-meningocócica de polisacáridos simples. No se dispone de datos de sujetos vacunados previamente con anti-meningocócica C conjugada. Este producto no debe ser administrado a sujetos con hipersensibilidad a algún componente de la vacuna.

Nimenrix puede administrarse simultáneamente con la vacuna contra hepatitis A, contra hepatitis B, triple vírica (sarampión, parotiditis, rubeola), SPRV (sarampión, parotiditis, rubeola y varicela), vacuna anti-neumocócica conjugada 10-valente y la vacuna contra la gripe estacional sin adyuvantes.

⁸ <http://www.gsk.ca/english/docs-pdf/product-monographs/Nimenrix.pdf>

⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002226/WC500127663.pdf

¹⁰ http://www.ispch.cl/sites/default/files/nimenrix_vacuna_antimeningococica_solucion_inyectable_1.pdf

Vacunas contra serogrupo B

Respecto de protección contra serogrupo B, el 29 de Octubre 2014 la FDA¹¹ aprobó el uso de Trumenba® de Wyeth Pharmaceuticals- subsidiario de Pfizer- en sujetos desde los 10 años de edad. Por otro lado, El ISP¹² y la EMA¹³ han otorgado autorización de uso a Bexsero® de Laboratorio Novartis para su uso a partir de los 2 meses de edad.

i. Trumenba

Información extraída reporte FDA Octubre 2014

Vacuna contra meningococo grupo B indicada para inmunización activa de sujetos desde los 10 hasta los 25 años de edad. La aprobación de Trumenba se basó en la demostración de repuesta inmune a cepas de serogrupo B prevalentes en Estados Unidos. La seguridad y efectividad de Trumenba en menores de 10 años no ha sido establecida y no existen datos disponibles en embarazadas. La efectividad de Trumenba contra la variedad de cepas del serogrupo B no ha sido confirmada.

Cada dosis de Trumenba se presenta en una jeringa pre-llenada con 0.5 ml de suspensión inyectable intramuscular. El esquema recomendado es tres dosis a 0, 2 y 6 meses de administración.

Trumenba ha sido administrada en concomitancia con la vacuna contra el virus del papiloma humano VPH4. El criterio de no-inferioridad se cumplió para VPH tipos 6, 11 y 16 y para las cepas de meningococo B, lo que no fue el caso de VPH tipo 18.

Esta vacuna está contraindicada en casos de reacción alérgica severa a dosis previa.

ii. Bexsero

Información extraída reporte EMA

Vacuna meningocócica multicomponente del grupo B indicada para la inmunización activa de sujetos a partir de los 2 meses de edad y mayores contra la *N meningitidis* grupo B. La seguridad de Bexsero no ha sido establecida en menores de 8 semanas. No hay suficientes datos en embarazadas expuestas. No existen datos en adultos mayores de 50 años ni en mujeres y sus hijos en período de lactancia.

¹¹ <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM421139.pdf>

¹² http://www.ispch.cl/sites/default/files/bexsero_vacuna_meningococica.pdf

¹³ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

La eficacia clínica de Bexsero se ha deducido demostrando la inducción de respuestas de anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de la vacuna. La dosis es de 0.5ml disponible en jeringa pre-llenada para administración intramuscular. Para lactantes que inician vacunación con *Bexsero* entre los 2 y 5 meses de edad, el esquema de vacunación considera tres dosis con al menos un mes de separación y una dosis de refuerzo entre los 12 y 15 meses. En lactantes que inician vacunación entre los 6 y 11 meses, el esquema de vacunación es de dos dosis con al menos dos meses de separación y una dosis de refuerzo en el segundo año de vida con una ventana de al menos dos meses a partir de la segunda dosis. Para lactantes que inician vacunación entre los 12 y 23 meses, se indican dos dosis con al menos dos meses de separación y una dosis de refuerzo con 12 a 23 meses de separación a partir de la segunda dosis. Para niños que inician vacunación entre los 2 y 10 años, el esquema es de dos dosis separadas por al menos dos meses en que dosis de refuerzo no ha sido establecida. Para personas que inician vacunación entre los 11 y 50 años, el esquema indica dos dosis separadas al menos por 1 mes en que dosis de refuerzo no ha sido establecida.

Bexsero puede ser administrada simultáneamente con los antígenos de vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, pertussis acelular, *H influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugada neumocócica heptavalente, sarampión, paperas, rubéola y varicela.