

Artículo de revisión

Eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente

Efficacy and Safety of the Tetravalent Meningococcal Vaccine

Francisco Miguel Escandell Rico^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7888-8538>Lucia Pérez Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-3123-884X>¹Universidad de Alicante. España.*Autor para la correspondencia: francisco.escandell@ua.es

RESUMEN

Introducción: La enfermedad meningocócica invasiva es una infección bacteriana aguda grave, en la gran mayoría de los casos es causada por cinco serogrupos de *Neisseriameningitidis* (A, B, C, W, Y). La carga de la enfermedad y las altas tasas de mortalidad resaltan la necesidad de la prevención a través de una inmunización activa eficaz y segura.

Objetivo: Describir la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente.

Métodos: Estudio de revisión sistemática. Se siguieron las propuestas para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas PRISMA ScR. Se incluyeron todos los artículos disponibles en inglés, publicados en revistas académicas revisadas por pares y publicados entre 2017 y 2022. Se excluyeron los artículos que describían la eficacia y seguridad en otras vacunas que no fueran meningocócica tetravalente.

Resultados: Después de analizar el contenido de los ocho artículos incluidos, se identificaron cuatro temas de la vacuna meningocócica ACWY: en bebés y niños pequeños, niños de 2 a 10 años, adolescentes y adultos, todas las edades. Con respecto a la seguridad, independientemente del rango de edad, se destaca el dolor en el lugar de la inyección como una de las notificaciones de registros de efectos adversos más frecuentes. En relación con la eficacia, los artículos analizados se centran en la persistencia de anticuerpos en el tiempo en relación con las dosis/edad.

Conclusiones: Existe una clara necesidad de seguir desarrollando herramientas estandarizadas sobre la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente, ya que a nivel internacional hay diferentes estrategias vacunales, presentaciones y respuestas inmunitarias.

Palabras clave: tetravalente; meningocócica; vacuna; eficacia; seguridad.

ABSTRACT

Introduction: Invasive meningococcal disease (IMD) is a severe acute bacterial infection, and in the vast majority of cases is caused by five serogroups of *Neisseriameningitidis* (A, B, C, W, Y). The burden of disease and high mortality rates highlight the need for prevention through effective and safe active immunization.

Objective: Describe the efficacy and safety of the quadrivalent meningococcal vaccine.

Methods: This is a systematic review study. The proposals to improve the publication of PRISMA ScR systematic reviews were followed. All articles available in English, published in peer-reviewed academic journals, and published between 2017 and 2022 were included. Articles describing the efficacy and safety of vaccines other than quadrivalent meningococcal vaccines were excluded.

Results: After content analysis of the 8 included articles, four ACWY meningococcal vaccine themes were identified: infants and toddlers, children 2-10 years, adolescents, and adults, all ages. Regarding safety, regardless of age range, we highlight injection site pain as one of the most common adverse effect registry reports. In relation to efficacy, the articles analyzed focus on the persistence of antibodies over time in relation to doses/age.

Conclusions: There is a clear need to develop effective and safe standardized tools in the meningococcal vaccine, since at the international level there are different vaccine strategies, presentations and immune responses.

Keywords: tetravalent; meningococcal; vaccine; efficacy; safety.

Recibido: 15/02/2023

Aceptado: 28/09/2024

Introducción

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una infección bacteriana aguda grave, y en la mayoría de los casos es causada por cuatro serogrupos de *Neisseriameningitidis* (A, C, W, Y).^(1,2) La meningitis y la septicemia son las manifestaciones más comunes de la enfermedad y pueden provocar una muerte rápida en hasta un 50 % de los casos si no se tratan y entre el 8,0 % y el 15,0 % de los casos, incluso si el tratamiento se inicia temprano.⁽³⁾ La carga de la enfermedad, así como el rápido deterioro clínico y las altas tasas de mortalidad asociadas con esta resaltan la necesidad de la prevención a través de la inmunización activa.⁽⁴⁾

La distribución de los serogrupos en diferentes regiones geográficas del mundo muestra una variabilidad temporal y se ha visto afectada por la introducción de vacunas conjugadas monovalentes o cuádrivalentes.⁽⁵⁾ En los últimos años, se informaron aumentos preocupantes en la incidencia de EMI causada por el serogrupo W en América del Sur, Europa, Australia y partes de África, lo que llevó a las autoridades de salud a implementar campañas de vacunación con vacunas tetravalentes conjugadas que protegen contra este serogrupo.⁽⁶⁾

Están disponibles múltiples vacunas monovalentes y tetravalentes para prevenir la EMI, incluidas las vacunas de polisacáridos y glicoconjugados contra los serogrupos A, C, W e Y y vacunas basadas en vesículas de membrana externa.⁽⁷⁾ La evidencia indica que la persistencia de anticuerpos puede ser esencial para prevenir la EMI.^(8,9)

Puesto que se han llevado a cabo múltiples ensayos vacunales en diferentes fases, grupos de edad y países,^(10,11,12) el objetivo de la revisión fue describir la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente.

Métodos

Para el proceso de revisión, se siguieron las propuestas para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis⁽¹³⁾ y los ítems de reporte preferidos para revisiones sistemáticas PRISMA ScR, extensión para revisiones de alcance (ver archivo complementario): Lista de verificación y explicación.⁽¹⁴⁾ Para identificar los artículos

para su inclusión, se consultaron las siguientes bases de datos académicas: Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), SCOPUS, MedLine/PubMed, Cochrane. Se utilizaron los términos de búsqueda incluidos: tetravalente, meningocócica, vacuna, eficacia, seguridad.

Criterios de inclusión: Artículos que describían y evaluaban la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente y que cumplieran con los siguientes criterios: disponibles en inglés, publicados en revistas académicas revisadas por pares y publicados entre 2017 y 2022. Esta ventana de búsqueda se utilizó para seguir las prácticas recomendadas de revisión de la literatura⁽¹⁴⁾ y ser capaz de seleccionar al menos un marco de búsqueda de 5 años que capture las publicaciones que fueron relevantes y oportunas.

Criterios de exclusión: Artículos que describían la eficacia y seguridad en otras vacunas que no fueran meningocócica tetravalente.

Los datos que se extrajeron de cada artículo se organizaron en una matriz e incluyeron: Año de publicación, revista, país de origen, tamaño de la muestra, descripción de la actividad de seguridad, percepción o intervención y resultados. Se confirmó la exactitud de los datos extraídos de cada artículo y se realizó un análisis de contenido para identificar temas entre ellos^(15,16) e incorporar la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente.

Se encontraron 79 artículos mediante búsquedas en las bases de datos Scopus, CINAHL, MedLine/PubMed y revistas seleccionadas. Se duplicaron nueve artículos, dejando 70 artículos para ser revisados por título y resumen para su inclusión. Tras una revisión del título y el resumen de cada artículo, se excluyeron 50. De las 20 fuentes restantes, se excluyeron siete artículos después de la revisión del texto completo.

Utilizando los mismos términos de búsqueda y limitadores de búsqueda, se encontraron 9860 artículos a través de Google Scholar. Se enumeraron, seleccionaron y revisaron un total de 100 artículos para su inclusión en orden de relevancia. Los artículos enumerados después de los primeros 100 no fueron consistentemente relevantes para el presente estudio.

Las razones de la exclusión incluyeron, entre otras, mostrar estudio de otras vacunas no meningocócica tetravalente, meningocócica ACWY-toxoide tetánico conjugada,

vacuna pentavalente A, C, Y, W y X, notas de campo, comunicaciones cortas. Se incluyó una muestra final de 10 artículos de investigación originales para su revisión. La figura muestra el diagrama PRISMA.

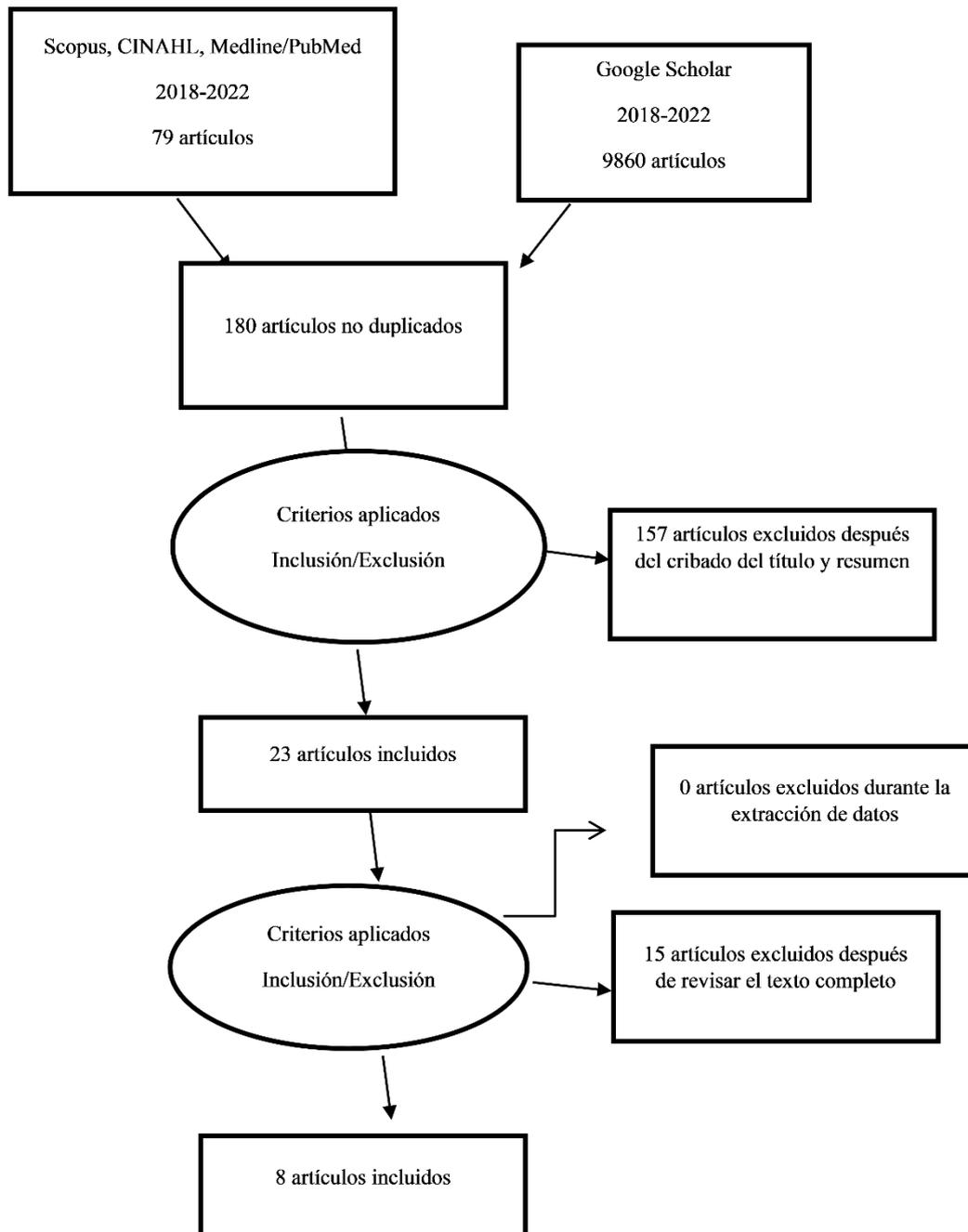


Fig. - Diagrama PRISMA.

Los ocho estudios que cumplieron con los criterios de inclusión se revisaron en su totalidad. La mayoría de los estudios se realizaron en Estados Unidos. Las fechas de publicación de los estudios incluidos variaron de 2017 a 2022. En los artículos incluidos se estudiaron muestras de 67 a 6886 participantes. Las características de cada artículo se resumen en la tabla 1.

Tabla 1 - Características del artículo

Primer autor, año	País	Diario	Muestra	Tipo de estudio	Población
Yoo, 2019	Corea del Sur	Vacunas humanas e inmunoterapéuticas	3920	Observacional, multicéntrico	De 2 meses a 55 años
Becerra-Culqui, 2019	EE.UU.	Vacuna	138	Observacional y descriptivo	De 2 a 23 meses de edad
Lee, 2019	Corea del sur	Clinical Experimental Vaccine Research	128	Multicéntrico, abierto y de fase IV	De 2, 4, 6 y 12 meses de edad
Cheng, 2018	EE.UU.	Blood Advances	67	Ensayo clínico	De 18 y más
Myers, 2017	EE.UU.	Vacuna	2614	Revisión	Todas las edades
Vandermeulen, 2021	Cinco países (Australia, Bélgica, Canadá, Alemania e Italia)	Vacuna	979	Fase 2b multicéntrico, aleatorizado, controlado	Adultos
Klein, 2019	EEUU	Vacuna	388	Ensayo de extensión multicéntrico, abierto, de fase 3b	De 40 meses
Ohm, 2022	Países Bajos	Vacuna	6886	Transversal de vigilancia serológica	Todas las edades

Después de analizar el contenido de los ocho artículos incluidos, se identificaron cuatro

temas de la vacuna meningocócica ACWY (MenACWY): en bebés y niños pequeños, niños de 2 a 10 años, adolescentes y adultos, todas las edades. La tabla 2 muestra los resultados de cada estudio incluido dentro de los cuatro temas.

Tabla 2 - Temas y evidencia relacionada

Tema	Primer autor, año	Intervención	Resultados	Conclusión
MenACWY en bebés y niños pequeños	Becerra-Culqui, 2019	Se realizaron búsquedas en los registros de salud electrónicos para los encuentros en el departamento de emergencias (ED) y hospitalización, y los diagnósticos asociados con estas visitas hasta 6 meses después de cada dosis.	La tasa de incidencia de visitas a urgencias fue de 0,6/persona-año (95 % intervalo de confianza [IC]: 0,5-0,8), 0,4/persona-año (IC:0,3-0,5) para hospitalizaciones y 0,1/persona-año (IC: 0,1-0,3) para traslados de urgencias a hospitales. En general, el 29,0 % de los receptores tuvo un diagnóstico incidente en el servicio de urgencias o en el hospital. La fiebre y las infecciones agudas de las vías respiratorias superiores fueron los diagnósticos más comunes.	Los datos de este estudio observacional descriptivo no sugieren problemas de seguridad asociados con MenACWY cuando se usa como parte de la atención clínica de bebés/niños pequeños de 2 a 23 meses de edad indicados para la vacunación.
	Lee, 2019	Se evaluó la persistencia de anticuerpos durante un año después del ciclo completo de vacunación (objetivo principal) para los cuatro serogrupos meningocócicos. También se evaluaron las respuestas inmunitarias un mes	Un año después de la vacunación, el porcentaje de niños con títulos de ABSc ≥ 8 y ≥ 128 varió de un 54 % (MenC) al 99 % (MenA) y de un 30 % (MenC) al 98 % (MenA). Se informó al menos un evento adverso solicitado y no solicitado en el 79 % y el 66 % de los niños. De	Se determinó la persistencia de anticuerpos (títulos hSBA/rSBA ≥ 8) en un 39 %-99 % de los niños 1 año después de una serie de 4 dosis de MenACWY durante la infancia, con un perfil de seguridad clínica aceptable.

		después de la vacunación y la seguridad.	los 36 eventos adversos graves informados, ninguno estuvo relacionado con la vacunación.	
MenACWY en niños de 2 a 10 años	Klein, 2019	Evaluaron la persistencia de las respuestas de anticuerpos frente a los serogrupos ACWY en 203 niños sanos de 60 meses que recibieron 4 dosis de MenACWY durante la infancia (grupo ACWY-4), o 2 dosis a los 12/13 y 15 meses o 1 dosis a 18 meses de edad (grupo ACWY-2).	La persistencia de anticuerpos medida por ambos ensayos fue mayor en los niños de 60 meses que recibieron la preparación que en los que no habían recibido tratamiento previo. Los porcentajes de niños primovacunados con títulos de ABS _h -8 fueron bajos para el serogrupo A (6-25 %) y moderados para los serogrupos C (27-43 %), Y (69-74 %) y W (56-69 %).	La vacunación primaria de bebés/niños pequeños con MenACWY resultó en una persistencia moderada de anticuerpos contra los serogrupos C, W e Y hasta 4 años después de la última dosis de primovacunación. Independientemente del programa de preparación, una dosis de refuerzo de MenACWY a los 60 meses de edad indujo una respuesta inmunitaria sólida contra todos los serogrupos y fue bien tolerada en todos los niños.
MenACWY en adolescentes y adultos	Cheng, 2018	Estudiar la respuesta a la vacuna entre receptores adultos de HCT	Las respuestas específicas de serogrupo se definieron como un aumento de cuatro veces en el título de SBA con títulos posteriores a la vacunación	Una dosis de MenACWY provocó títulos protectores en la mayoría de los pacientes. Estos datos sugieren que una segunda dosis de vacuna puede ser beneficiosa.
	Vandermeulen, 2021	Comparar la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna líquida	La generación de sacáridos libres de MenA se aceleró a aproximadamente un	El perfil de tolerabilidad clínica y seguridad de las dos presentaciones fue similar y no

		MenACWY en investigación con la vacuna autorizada	30 % en la presentación líquida y la O-acetilación del polisacárido de MenA se redujo a aproximadamente un 40 %, de acuerdo con un procedimiento controlado. El dolor en el lugar de la inyección fue el que se notificó con mayor frecuencia.	surgieron problemas de seguridad con la administración de la presentación mejorada de la vacuna.
MenACWY entodas las edades	Yoo, 2019	Evaluar la seguridad de la vacuna MenACWY	Entre los efectos adversos solicitados registrados, los efectos adversos en el lugar de la inyección fueron informados por un 21,38 % de los participantes, la sensibilidad o el dolor fueron los más frecuentes en todos los grupos de edad. La mayoría de los efectos adversos solicitados fueron de naturaleza leve o moderada.	El perfil de seguridad de MenACWY en esta vigilancia posterior a la comercialización fue consistente de los estudios realizados durante el desarrollo clínico de la vacuna, sin nuevos problemas de seguridad.
	Myers, 2017	Revisaron clínicamente los informes y los registros médicos disponibles para efectos adversos graves, resultados preespecificados seleccionados y vacunación durante el embarazo.	La mayoría de los efectos adversos informados no fueron graves y describieron efectos adversos consistentes con los datos de los estudios previos a la licencia. La anafilaxia y el síncope fueron los dos eventos más comunes en los informes graves	Los hallazgos de efectos adversos fueron consistentes con los datos de los estudios previos a la licencia.

	Ohm,2022	Determinamos los niveles de anticuerpos meningocócicos ACWY en sueros recolectados en 2016/17, investigando, así, tanto la inmunidad MenC inducida por la vacuna como la inmunidad MenAWY adquirida de forma natural.	Los niveles de anticuerpos MenC fueron bajos, excepto en los recién vacunados de 14 a 23 meses de edad y en los que fueron vacunados en la adolescencia en 2002, con una seroprevalencia del 59 % y del 20 al 46 %, respectivamente. Los niveles de anticuerpos antimeningocócicos AWY fueron bajos en general tanto en 2016/17 como en 2020.	Este estudio demuestra la disminución de la inmunidad MenC 15 años después de una campaña masiva en los Países Bajos. Además, destaca la falta de inmunidad meningocócica AWY en la población y subraya la importancia de la vacunación MenACWY (refuerzo) introducida recientemente.
--	----------	---	---	---

MenACWY en bebés y niños pequeños

Un grupo de investigadores analizó los diagnósticos recientemente identificados entre las visitas al departamento de emergencias o las hospitalizaciones en los 6 meses posteriores a la vacunación con MenACWY en niños de 2 a 23 meses en el entorno de una gran organización integrada de atención.⁽¹⁸⁾ En general, 40 de 138 receptores de la vacuna (29 %) experimentaron un incidente y/u hospitalización durante los 6 meses posteriores a la recepción de MenACWY. Hubo 229 diagnósticos confirmados en las categorías diagnósticas de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9). Los dos más comunes fueron: Enfermedades del sistema respiratorio (CIE-9 códigos 460-519) y síntomas, signos y condiciones mal definidas (CIE-9 códigos 780-799)

Otro grupo de investigadores analizaron la persistencia de las respuestas de anticuerpos contra MenA, MenC, MenW y MenY, medidas por los porcentajes de participantes con títulos de ABS_h ≥8, así como títulos de ABS_r ≥8 y ≥128, 1 año después de completar la serie de vacunación de 4 dosis.⁽¹⁹⁾ En general, se notificó, al menos, un efecto adverso solicitado en el 79 % de los niños (38 % para eventos adversos locales y 78 % para eventos adversos sistémicos), después de cualquier dosis de vacuna. El efecto adverso local solicitado informado con mayor frecuencia después de cada vacunación fue la sensibilidad en el lugar de la inyección, para el 11 % - 16 % de los participantes. Los

efectos adversos no solicitados más frecuentes fueron infección del tracto respiratorio superior, notificada en 34 niños (27 %), bronquiolitis en 15 niños (12 %) y nasofaringitis en 15 niños (12 %).

MenACWY en niños de 2 a 10 años

Kleimetal.⁽²³⁾ inscribieron a 388 niños de 40 meses de edad: 214 en el grupo ACWY-4, 121 en el grupo ACWY-2 y 53 niños Naïve. Encontraron que para todos los serogrupos meningocócicos, los niveles de anticuerpos en niños de 60 meses fueron más altos después de la inmunización cuando eran pequeños con una serie de 1 o 2 dosis en comparación con una serie de 4 dosis durante la infancia, aunque porcentajes similares de niños tenían vacunas protectoras. Cuatro años después de la última dosis primaria, se observó que los porcentajes de niños con títulos de ABS_h ≥ 4 eran considerablemente más bajos que aquellos con títulos de ABS_c ≥ 8 para el serogrupo A y que las GMT de ABS_h de anticuerpos eran inferiores a las medidas por rSBA para todos los serogrupo.

MenACWY en adolescentes y adultos

Dadas las lagunas de conocimiento sobre la seguridad y la inmunogenicidad de MenACWY después del TCH, Cheng y otros⁽²⁰⁾ llevaron a cabo un estudio de respuesta a la vacuna entre receptores adultos de trasplante de células hematopoyéticas. Este estudio evaluó la inmunogenicidad de MenACWY. Antes de la vacunación, 44 pacientes (65,7 %) no tenían títulos protectores para ninguno de los diferentes serogrupos meningocócicos y solo 3 pacientes (4,5 %) tenían títulos protectores para los 4 serotipos. Cincuenta y un pacientes (76,1 %) tenían títulos protectores para 2 o más serogrupos meningocócicos y 29 pacientes (43,3 %) tenían títulos protectores para los 4 serogrupos.

Cuando Vandermeuet y otros⁽²²⁾ observaron la relación de GMT contra MenA entre los grupos de presentación líquida y vacuna autorizada fue de 0,88, con 0,64 como límite inferior del IC del 95 % bilateral, mayor que el margen de no inferioridad de 0,5, cumpliendo así el objetivo de inmunogenicidad primaria. Cuando analizaron la reactogeneidad y la seguridad, observaron que el porcentaje de participantes que informaron al menos un efecto adverso local solicitado fue del 41,7 % en el grupo líquido de MenACWY y del 38,2 % en el grupo autorizado de MenACWY, el dolor en el lugar de la inyección fue el que se notificó con mayor frecuencia, y el dolor intenso informado solo por dos (0,4 %) participantes en ambos grupos.

MenACWY en todas las edades

Tres estudios informaron sobre la vacuna meningocócica tetravalente ACWY.

Yoo y otros⁽¹⁷⁾ reclutó a 3920 participantes para participar un estudio observacional, multicéntrico, con el objetivo principal de estudiar la seguridad de MenACWY en personas de 2 meses a 55 años. Se analizaron los efectos adversos locales y sistémicos solicitados no solicitados dentro del período de 7 días posteriores a la vacunación, y los efectos adversos graves y atendidos médicamente dentro del período de 29 días posterior a la vacunación. Los resultados indican que el perfil de seguridad de MenACWY en esta vigilancia posterior a la comercialización fue consistente con las observaciones de los estudios realizados durante el desarrollo clínico de la vacuna, sin nuevos problemas de seguridad.

Ohm y otros⁽²⁴⁾ analizó el suero de participantes de 0 a 89 años (n = 6886) para determinar las concentraciones séricas de IgG específicas de polisacáridos (PS) para MenACWY. Especialmente en los niños pequeños, la seroprevalencia fue significativamente ($p = 0,009$) más baja en 2016/17 con un 59 % (IC del 95 % 40,8-75,8 %) de los niños de 14 a 23 meses, protegidos en comparación con el 90 % anterior. Una parte sustancial de los adultos jóvenes de 19 a 30 años estuvo protegida en 2016/17, con una seroprevalencia que aumentó gradualmente del 20 % en personas de 19 a 21 años a 46 % en personas de 26 a 30 años.

Myers y otros⁽²¹⁾ recibieron un total de 2614 informes de EE. UU. después de la vacunación. Los informes se distribuyeron por igual entre hombres y mujeres (47 % cada uno). El número de dosis se registró para el 57 % de los informes y osciló entre la dosis 1 y la dosis 7, lo que sugiere una falta de confiabilidad para la dosis informada. La mayoría de los informes (n = 1932, 74 %) fueron en la población adolescente, incluyendo 1 muerte y 45 informes graves, no relacionados con la muerte. Entre los niños de 2 a 23 meses, se recibió un total de 33 informes, incluidos 4 informes graves que no eran de muerte, describían las percepciones de los estudiantes sobre la relación entre la educación en farmacología y la clínica segura. La mayoría de los efectos adversos incluyeron reacciones en el lugar de la inyección (eritema, induración, dolor) y reacciones sistémicas seleccionadas (fiebre, irritabilidad, dolor de cabeza, náuseas y somnolencia). La mayoría de los informes se recibieron después de la vacunación de

adolescentes (74 %), el grupo para el que se recomienda la vacuna anti meningocócica de forma rutinaria.

Es importante considerar la vacuna conjugada tetravalente (serogrupos A, C, W e Y) meningocócica en múltiples ensayos, en diferentes fases, coadministradas y en diferentes grupos de edad.^(10,11,12)

Los estudios incluidos en esta revisión que se relacionaron con la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente invitan a explorar los diferentes ensayos clínicos y los reportes de efectos adversos relacionados con la vacunación.⁽²⁵⁾ Por tanto, podríamos considerar importante la seguridad y la efectividad de la vacuna como el método más eficaz y seguro para prevenir la enfermedad meningocócica.⁽²⁶⁾ Se ha demostrado que la vacuna MenACWY es inmunogénica y bien tolerada en todas las edades.⁽²⁷⁾

En la clasificación por edades del MenACWY en bebés y niños pequeños, dos estudios^(18,19) mencionan un perfil de seguridad clínica aceptable. Entre los hallazgos, destaca el estudio realizado por Beccera y otros,⁽¹⁸⁾ en el que no sugieren problemas de seguridad asociados con la vacunación MenACWY cuando se usa como parte de la atención clínica de bebés/niños pequeños de 2 a 23 meses de edad indicados para la vacunación. En este sentido, Lee y otros⁽¹⁹⁾ concluyen que una serie de vacunación infantil de 4 dosis con MenACWY fue capaz de inducir respuestas inmunitarias sólidas en niños de Corea del Sur, por lo que no se plantearon nuevas inquietudes con respecto a la seguridad y tolerabilidad de MenACWY.

Respecto al grupo de edad de 2 a 10 años, Klein y otros⁽²³⁾ observaron una dosis de refuerzo de MenACWY en niños de 60 meses provocó una fuerte respuesta anamnésica 1 mes después de la vacunación y no planteó ningún problema de seguridad. Independientemente del estado de vacunación previo, una dosis de MenACWY a los 60 meses de edad fue inmunogénica y bien tolerada en todos los niños.

En la vacuna MenACWY en adolescentes y adultos, independientemente de la presentación, Vandermeulen y otros⁽²²⁾ observaron que el perfil de tolerabilidad clínica y seguridad fue similar y no surgieron problemas de seguridad con la administración de la presentación mejorada de la vacuna.

Los estudios que analizan la vacuna MenACWY en todas las edades destacan los sistemas de registro de notificación de efectos adversos en vacunas y su capacidad para

procesar informes de manera oportuna, lo que lo hace potencialmente útil para la detección de señales de seguridad de vacunas para una mayor investigación.⁽²¹⁾ En este sentido, el carácter poblacional con muestreo, en una muestra representativa cada diez años, permite detectar cambios en la seroprevalencia a lo largo de los años, lo que subraya la importancia de la vacunación de refuerzo MenACWY para adolescentes.⁽²⁴⁾ Finalmente, los estudios de registro y de vigilancia posterior a la comercialización de la vacuna, en participantes de 2 meses a 55 años, muestran un perfil buen de tolerabilidad y seguridad.⁽¹⁷⁾ Los registros de salud electrónicos fueron otro instrumento utilizado en los estudios incluidos en esta revisión.^(17,18,21) Se utilizaron diferentes registros electrónicos y medidas de resultado, pero, como mencionan Myers y otros,⁽²¹⁾ las fortalezas de los registros electrónicos incluyen su alcance nacional y su capacidad para procesar informes de manera oportuna, lo que lo hace potencialmente útil para la detección de señales de seguridad de vacunas para una mayor investigación. En vista de la epidemiología dinámica de la enfermedad meningocócica y sus posibles secuelas graves a largo plazo, la vacunación contra todos los serogrupos meningocócicos, incluidos MenA, MenC, MenW y MenY sigue siendo importante para la salud pública.^(17, 21)

Entre las revisiones realizadas, destacamos dos temas principales: la seguridad y la eficacia. Con respecto a la seguridad, independientemente del rango de edad, destacamos el dolor en el lugar de la inyección como una de las notificaciones de registros de efectos adversos más frecuentes.^(17,19,21,22)

En relación con la eficacia, el objetivo de estudio de los artículos analizados se centra la persistencia de anticuerpos en el tiempo y las dosis/edad. En el estudio de Lee y otros⁽¹⁹⁾ se determinó la persistencia de anticuerpos (títulos hSBA/rSBA ≥ 8) en un 39 %-99 % de los niños 1 año después de una serie de 4 dosis de MenACWY-CRM durante la infancia. En el estudio de Kleimert y otros,⁽²³⁾ la vacunación de bebés y niños pequeños con MenACWY resultó en una persistencia moderada de anticuerpos contra los serogrupos C, W e Y a los 60 meses de edad. Si bien los niveles de anticuerpos de hSBA contra el serogrupo A disminuyeron con el tiempo, los GMT de rSBA se mantuvieron altos hasta 4 años después de la vacunación primaria. Cheng y otros⁽²⁰⁾ concluyen que la vacunación con MenACWY después del trasplante de células hematopoyéticas es segura e inmunogénica. De este modo, justifican la evaluación de la inmunogenicidad y la eficacia

clínica a largo plazo de la vacunación meningocócica conjugada entre los receptores de HCT adultos. Por último, Ohm y otros⁽²⁴⁾ observaron que vacunar a los adolescentes con una sola dosis como parte de una campaña masiva durante una epidemia protege a la mitad de ellos hasta bien entrada la edad adulta. Además, subrayan la importancia de la vacuna de refuerzo MenACWY para adolescentes, ya que esto mejorará la duración de la seroprotección en esta cohorte y podría proporcionar protección indirecta para las cohortes con niveles bajos de anticuerpos.

En los 8 estudios revisados se utilizaron diferentes intervenciones, así como diferentes medidas de resultado, por lo que es difícil llegar a una conclusión sobre qué intervención ha sido más efectiva para identificar la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente. Los futuros investigadores que estudien este tema deberían considerar la posibilidad de realizar estudios en múltiples sitios, utilizando las mismas herramientas de medición para determinar la efectividad de una intervención en relación con un resultado específico.

Entre los estudios incluidos hubo una falta de información proporcionada con respecto a las propiedades psicométricas de las medidas utilizadas, hubo una variabilidad en el tipo de diseño de estudio utilizado, desde observaciones^(17,18) hasta ensayos clínicos.⁽²⁰⁾ Lee y otros⁽¹⁹⁾ destacan entre sus limitaciones la no evaluación en los niveles iniciales de anticuerpos. Cheng y otros⁽²⁰⁾ resaltan su capacidad limitada para determinar los factores de riesgo que afectan las respuestas a la vacuna después del trasplante de células hematopoyéticas dado el tamaño muestral.

Myers y otros⁽²¹⁾ subrayan como limitaciones, aquellos aspectos inherentes a los sistemas de vigilancia pasiva, incluidos los informes insuficientes o excesivos, los informes sesgados y la inconsistencia de la calidad y la integridad de los informes. Por otra parte, Vandermeulen y otros⁽²²⁾ no planearon evaluar formalmente la no inferioridad para los serogrupos C, W e Y.

Klein y otros⁽²³⁾ destacan como limitación el diseño abierto y la ausencia de un grupo de control, por lo tanto, la aleatorización no fue posible y esto condujo a un ligero desequilibrio entre los grupos en las características iniciales del participante. Finalmente, Ohm y otros⁽²⁴⁾ no obtuvieron el historial de vacunación meningocócica. Esto complicó la distinción entre

vacunación e infección natural y tuvieron que utilizar el perfil MenACWY IgG para la exploración, lo que podría haber dado lugar a una clasificación errónea.

Es importante seguir analizando globalmente la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente en los diferentes grupos de edad, ya que las diferentes estrategias vacunales, presentaciones y respuesta inmunitarias difieren a nivel internacional.^(18,19,21,23)

Limitaciones del estudio

Primero, a pesar de la representatividad internacional, hay una mayoría de estudios incluidos en esta revisión que se realizaron en los Estados Unidos; por lo tanto, los hallazgos pueden no ser generalizables a otros contextos a nivel internacional. Además, esta revisión incluyó solo estudios publicados en inglés y este enfoque puede haber excluido la evidencia relevante publicada en otros idiomas. En 8 estudios de investigación originales revisados, se analizaron diferentes resultados para intervenciones similares, lo que limita nuestra capacidad para llegar a un consenso sobre la efectividad y seguridad de cada intervención. Finalmente, aunque se realizaron búsquedas extensas en bases de datos y manuales, algunos estudios relevantes pueden haber sido excluidos involuntariamente de esta revisión.

Conclusiones

Existe una clara necesidad de seguir desarrollando herramientas estandarizadas sobre la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente, ya que a nivel internacional hay diferentes estrategias vacunales, presentaciones y respuestas inmunitarias.

Aporte científico

Esta revisión proporciona información sobre la eficacia y seguridad en la vacuna meningocócica tetravalente. Además, reveló discusiones limitadas sobre la variabilidad de propiedades psicométricas de los instrumentos, así como una falta de uso de instrumentos confiables para medir las variables de resultado.

Referencias bibliográficas

1. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Epidemiología y Prevención de Enfermedades Prevenibles por Vacunación. 13 ed. Washington, DC: Fundación de Salud Pública; 2015 [acceso 25/01/2022]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/707/9275315965_spa.pdf?sequence=12&isAllowed=y
2. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, *et al.* The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30(Suppl 2):B26-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Meningitis meningocócica – Hoja informativa. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud (OMS); 2018 [acceso 18/12/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
4. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther*. 2018;7(4):421-38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0213-2>
5. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *J Adolesc Health*. Aug 2016;59(2 Suppl):S3-S11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.04.012>.
6. Harrison LH, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MA, Vazquez JA, *et al.* The Global Meningococcal Initiative: recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. *Vaccine*. 2011;29(18):3363-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.058>
7. McCarthy PC, Sharyan A, SheikhiMoghaddam L. Meningococcal Vaccines: Current Status and Emerging Strategies. *Vaccines (Basel)*. 2018;6(1):12. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines6010012>
8. Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, *et al.* Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2006;194(12):1745-52. DOI: <https://doi.org/10.1086/509619>

9. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B20-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.067>
10. Piazza FM, Virta M, Paassilta M, Ukkonen B, Ahonen A, Esteves-Jaramillo A, *et al*. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine administered as a booster dose in children vaccinated against meningococcal disease 3 years earlier as toddlers: A Phase III, open-label, multi-center study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1902701>
11. Chang LJ, Hedrick J, Christensen S, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS. A Phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. *Vaccine*. 2020;38(19):3560-69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.03.017>
12. Dhingra MS, Peterson J, Hedrick J, Pan J, Neveu D, Jordanov E. Immunogenicity, safety and inter-lot consistency of a meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: A Phase III randomized study. *Vaccine*. 2020;38(33):5194-201. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.013>
13. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
14. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. Oct 2, 2018;169(7):467-73. DOI: <https://doi.org/10.7326/M18-0850>
15. Hsieh HF, Shannon SE. Three approaches to qualitative content analysis. *Qual Health Res*. 2005;15(9):1277-88. DOI: <https://doi.org/10.1177/104973230527668>
16. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al*. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
17. Yoo BW, Jung HL, Byeon YS, Han DK, Jeong NY, Curina C, *et al*. Results from a large post-marketing safety surveillance study in the Republic of Korea with a quadrivalent

- meningococcal CRM-conjugate vaccine in individuals aged 2 months-55 years. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(6):1260-67. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1670125>
18. Becerra-Culqui TA, Sy LS, Ackerson BK, Slezak JM, Luo Y, Fischetti CA, *et al.* Safety of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in infants and toddlers 2 to 23-months old. *Vaccine.* 2020;38(2):228-34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.024>
19. Lee HJ, Jo DS, Kim YK, Lee H, Kim KH, Lee D, *et al.* Persistencia de anticuerpos de un año y seguridad de un programa de 4 dosis de MenACWY-CRM en lactantes sanos de Corea del Sur. *Clin Exp Vacuna Res.* 2019;8(2):94-102. DOI: <https://doi.org/10.7774/cevr.2019.8.2.94>
20. Cheng MP, Pandit A, Antin JH. Safety and immunogenicity of conjugate quadrivalent meningococcal vaccination after hematopoietic cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(11):1272-6. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018022376>
21. Myers TR, McNeil MM, Ng CS, Li R, Lewis PW, Cano MV. Adverse events following quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine (Menveo®) reported to the Vaccine Adverse Event Reporting system (VAERS), 2010-2015. *Vaccine.* 2017;35(14):1758-63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.030>
22. Vandermeulen C, Leroux-Roels I, Vandeleur J, Staniscia T, Girard G, Ferguson M, *et al.* A new fully liquid presentation of MenACWY-CRM conjugate vaccine: Results from a multicentre, randomised, controlled, observer-blind study. *Vaccine.* 2021;39(45):6628-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.068>
23. Klein NP, Block SL, Essink B, Barbi S, Smolenov I, Keshavan P. Antibody persistence and booster response following MenACWY-CRM vaccination in children as assessed by two different assay methods. *Vaccine.* 2019;37(32):4460-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.076>
24. Ohm M, Knol MJ, Vos ERA, Bogaard MJM, van Rooijen DM, Sanders EAM, *et al.* Seroprevalence of meningococcal ACWY antibodies across the population in the Netherlands: Two consecutive surveys in 2016/17 and 2020. *Vaccine.* 2022;40(1):59-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021>
25. Olbrich KJ, Müller D, Schumacher S, Beck E, Meszaros K, Koerber F. Systematic Review of Invasive Meningococcal Disease: Sequelae and Quality of Life Impact on

Patients and Their Caregivers. *Infect Dis Ther.* 2018;7(4):421-38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0213-2>

26. Pelton SI. The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *J Adolesc Health.* 2016;59(2):3-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.04.012>

27. Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, Nissen M. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(10):865-80. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1521280>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.