

Revisión sistemática de literatura de efectividad, seguridad e impacto de la vacuna contra el meningococo



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®



**BOGOTÁ
MEJOR
PARA TODOS**

SECRETARÍA DE SALUD

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Cañón Betancourt, Lorena Andrea. Médica, Especialista en Epidemiología General, MSc (c) en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Sandoval, Carolina. Bacterióloga y laboratorista clínica, Especialista en epidemiología general, MSc. en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Díaz Ortega, Miguel. Bacteriólogo, Magíster en epidemiología clínica. Epidemiólogo sénior, Coordinador Centro Cochrane, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, IETS.

Egdda Patricia Vanegas Escamilla, Química Farmacéutica PhD (c), experta QF, Instituto de Evaluación de Tecnología en Salud, IETS.

Entidad que solicita el estudio

Este estudio técnico se realiza por solicitud de la Secretaria Distrital de salud, en el marco del contrato interadministrativo 1179-217.

Fuentes de financiación

Secretaria Distrital de Salud. Contrato interadministrativo 1179-2017.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés

invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este estudio, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores. Todos los autores declaran haber leído y aprobado el contenido de este estudio.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y de la Secretaría Distrital de Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y la Secretaría Distrital de Salud.

Consideraciones técnicas

Los aportes, análisis, conceptos y recomendaciones de este estudio tienen un alcance consultivo, informativo y orientador, sin carácter vinculante del IETS para la toma de decisión la cual se llevará a cabo por parte de la Secretaría Distrital de Salud en el marco de sus competencias.

Citación

Cañón L., Sandoval C, Díaz M, Vanegas E. Revisión Sistemática de Literatura de efectividad, seguridad e impacto de la vacuna contra el meningococo. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Secretaría Distrital de Salud; 2018.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

Tabla de contenido

Informe para el tomador de decisión	5
1 Nombre de la tecnología (características e indicación)	5
2 Resultados de la revisión sistemática de literatura	7
2.1 Evidencia científica sobre su efectividad clínica y seguridad	7
2.2 Evidencia científica el impacto del uso de la vacuna contra el meningococo	10
3 Información de la vigilancia post-comercialización.....	12
Informe completo.....	13
1 Identificación de la nominación: tecnología e indicación	13
1.1 Vacuna contra el meningococo (7–11).....	13
1.1.1 Dosificación	13
1.1.2 Contraindicaciones:	15
1.1.3 Precauciones.....	15
1.1.4 Poblaciones especiales:	16
1.1.5 Efectos adversos:	16
1.1.6 Registros sanitarios:	17
1.2 Indicación de uso de la tecnología	18
2 Resultados de la Revisión sistemática de literatura	19
2.1 Pregunta principal de investigación.....	20
2.1.1 Síntesis de la evidencia científica sobre su efectividad clínica y seguridad	21
2.2 Pregunta secundaria	25
2.2.1 Síntesis de la evidencia científica sobre el impacto del uso de la vacuna contra el meningococo.....	26
3 Información de la vigilancia post-comercialización.....	47
Referencias	48
Anexo 1. Metodología y resultados	51
1.1. Criterios de elegibilidad	51
1.2. Búsqueda de evidencia	52
1.3. Gestión documental	54
1.4. Tamización de referencias y selección de estudios	54
1.5. Evaluación de la calidad de los estudios.....	60
1.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia	63

Informe para el tomador de decisión

Revisión sistemática de literatura de la vacuna contra el meningococo

Pregunta principal

En población sana y población de alto riesgo ¿cuál es la efectividad clínica y seguridad de la vacuna contra el meningococo (serogrupos A, C, Y, W, B), en términos de seroconversión, presencia de casos nuevos y eventos adversos leves y serios?

Pregunta secundaria

¿En individuos sanos o en poblaciones a riesgo de cualquier sexo, edad y localización geográfica, cuál es el impacto epidemiológico de la introducción de estrategias de vacunación con MENVEO®, MENACTRA®, NEISVAC-C® o VA-MENGOC-BC®, en términos del cambio en las estimaciones de prevalencia o incidencia de la enfermedad meningocócica, enfermedad meningocócica invasiva o muerte atribuida al meningococo?

1 Nombre de la tecnología (características e indicación)

Vacuna contra el meningococo

Son un grupo de vacunas bacterianas inactivadas que protegen contra el meningococo (*Neisseria meningitidis*). Actualmente (enero de 2018) en Colombia, se comercializan cuatro marcas: tres de ellas protegen contra serogrupos A, C, W e Y; y una frente a serogrupos B y C (1).

Indicación de uso de la tecnología

Enfermedad meningocócica

La *Neisseria Meningitidis*, es la bacteria que causa de la enfermedad meningocócica (MD por su sigla en inglés), la cual ocurre súbitamente en personas sanas y tiene mayor incidencia en niños y jóvenes. Se estima que ocurren 500.000 casos anuales en el mundo, los cuales son causa significativa de morbilidad y mortalidad (2); la tasa de letalidad puede alcanzar hasta un 10 a 15 % incluso en individuos tratados (2,3). Entre un 12 y 20% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas permanentes como, discapacidad del neurodesarrollo, alteraciones psicológicas, pérdida de visión o audición, amputaciones o convulsiones (2,3).

“En América Latina, posterior a la introducción de vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y *Haemophilus influenzae* tipo b, el meningococo se ha convertido en una de las principales causas de meningitis

bacteriana en niños”(4).

En Colombia, según el estudio realizado por Velez-van-Meerbeke y cols (4), en 2016. Entre 2005 y 2011 se confirmaron 491 casos, correspondientes a un 46% que equivale a una incidencia promedio de 0,18 para casos confirmados por cada 100.000 habitantes; la mayor cantidad de casos se presentó en Antioquia, Bogotá y Valle del Cauca (4). “De los casos de enfermedad meningocócica fallecieron en promedio el 13,3%. De estos, el 30% correspondieron a menores de 5 años”(4)

“Actualmente se reconocen 12 serogrupos diferentes de *Neisseria meningitidis*, de ellos los serogrupos A, B, C, Y y W causan el 95% de la enfermedad meningocócica reportada en el mundo”(4). Los aislamientos obtenidos por el laboratorio central del Instituto Nacional de Salud (INS) entre 1987 y 2010, muestran que el serogrupo B representó la mayor proporción; sin embargo, en los últimos años, los serogrupos Y y C han tenido un repunte importante (4).

La transmisión de la bacteria de un individuo infectado a individuos sanos se produce por contacto directo con las secreciones respiratorias. Es importante tener en cuenta que existen portadores, en los cuales la *N. meningitidis* coloniza la mucosa del tracto respiratorio superior sin producir MD. Los casos de portadores son frecuentes e involucran al 10% de la población general (3).

Las presentaciones más comunes de MD invasiva son la meningitis y la sepsis. Las infecciones localizadas pueden resultar en neumonía, endoftalmitis, artritis, pericarditis o miocarditis (3).

“La MD se caracteriza por presencia súbita de síntomas como fiebre, cefalea intensa, náuseas y vómitos, rigidez de nuca y exantema. Debido a la presencia de estos síntomas inespecíficos, en muchas ocasiones los pacientes no son diagnosticados tempranamente y la mayoría de los casos progresan rápidamente y, sin tratamiento, son fatales”(4).

En Colombia, “la fiebre fue el síntoma más frecuentemente reportado (80%); sin embargo, el número de casos que presentaron otros signos característicos de la inflamación meníngea, como rigidez de nuca (42%), alteración de la conciencia (34%) y abombamiento de la fontanela en los lactantes (20%), fueron menos frecuentes, posiblemente por la rapidez con que se instauró el cuadro o la letalidad que presentó”(4).

La vacunación sigue siendo un método clave para la prevención de la MD, y se han desarrollado varias vacunas y estrategias de vacunación. Los principales efectos deseados de la vacunación son proteger a los vacunados contra la MD invasiva cuando están expuestos (3).

2 Resultados de la revisión sistemática de literatura

2.1 Evidencia científica sobre su efectividad clínica y seguridad

Para dar respuesta a la pregunta de efectividad clínica y seguridad de la vacuna contra el meningococo y con base en los criterios de inclusión definidos *a priori* en el protocolo de la revisión, la única revisión sistemática que cumplió con los criterios de elegibilidad fue la revisión sistemática y metanálisis realizada por Pellegrino y cols., por tanto se considera la mejor evidencia disponible.

La revisión realizada en 2014 (2), incluyó 15 ensayos clínicos aleatorizados que compararon vacuna conjugada contra meningococo-toxoide tetánico (MenACWY-TT) comparada con vacuna contra meningococo Men-PS (serogrupos A, C, W 135 y Y).

Los desenlaces evaluados fueron SBA: actividad bactericida sérica; GMT: Valor del promedio geométrico de títulos de anticuerpos. Los grupos de edad incluidos fueron 2 a 10 años, 11 a 18 años, 18 a 55 años y >55 años, no se incluyeron niños menores de 2 años. Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron publicados entre 2009 y 2013 e incluyeron en total 6543 sujetos, en todos los estudios incluidos usaron esquema de dosis única.

A continuación se presentan los resultados reportados en esta revisión.

Población: Población sana por grupos etarios.

Comparación: Vacuna conjugada contra meningococo-toxoide tetánico (MenACWY-TT) comparada con Vacuna contra meningococo Men-PS (serogrupos A, C, W 135 y Y).

(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo A)

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2199	Diferencia de riesgo: 0,10 [IC 95 %: -0,02-0,23]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1300	DEM: 0.99 [IC 95 %: 0,86-1,13]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2079	Diferencia de riesgo: 0,07 [IC 95 %: 0,02-0,12]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1092	DEM: 0.69 [IC 95 %: 0,55-0,83]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	3654	Diferencia de riesgo: 0,09 [IC 95 %: 0,05-0,14]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	721	DEM: 0.53 [IC 95 %:

Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	424	<u>0,38-0,68]</u> Diferencia de riesgo: - 0,15 [IC 95 %: -0,34- 0,04]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1	251	DEM: -0,62 [IC 95 %: - 0,91- -0,33]
(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo C)			
Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2593	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,08 [IC 95 %: 0,04-0,12]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1264	<u>DEM: 0,66 [IC 95 %:</u> <u>0,53-0,79]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2521	Diferencia de riesgo: 0,03 [IC 95 %: -0,04- 0,11]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1241	<u>DEM: 0,33 [IC 95 %:</u> <u>0,20-0,46]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	4567	Diferencia de riesgo: - 0,02 [IC 95 %: -0,05- 0,02]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	851	DEM: 0,02 [IC 95 %: - 0,11-0,16]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	461	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,12 [IC 95 %: 0,00-0,24]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1 ECA	258	<u>DEM: -0,48 [IC 95 %: -</u> <u>0,76- -0,19]</u>
(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo W-135)			
Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2605	Diferencia de riesgo: 0,08 [IC 95 %: -0,01- 0,17]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1254	<u>DEM: 1,22 [IC 95 %:</u> <u>1,09-1,36]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2518	<u>Diferencia de riesgo:</u> <u>0,06 [IC 95 %: 0,00-0,11]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1246	<u>DEM: 0,78 [IC 95 %:</u> <u>0,65-0,91]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$)	5 ECA	5313	Diferencia de riesgo: 0,06 [IC 95 %: 0,03-0,08]

18-55 años			
GMT (µg/mL)	2 ECA	823	DEM: 0.75 [IC 95 %: 0,60-0,89]
Tasa de respuesta SBA (Título ≥1:8)	2 ECA	448	Diferencia de riesgo: 0,05 [IC 95 %: -0,05-0,16]
>55 años			
GMT (µg/mL)	1 ECA	258	DEM: -0,16 [IC 95 %: -0,44-0,12]
(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo Y)			
Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título ≥1:8)	3 ECA	2640	Diferencia de riesgo: 0,21 [IC 95 %: 0,17-0,26]
2-10 años			
GMT (µg/mL)	2 ECA	1318	DEM: 1.19 [IC 95 %: 1,06-1,31]
Tasa de respuesta SBA (Título ≥1:8)	3 ECA	2520	Diferencia de riesgo: 0,13 [IC 95 %: 0,09-0,18]
11-18 años			
GMT (µg/mL)	2 ECA	1220	DEM: 0.76 [IC 95 %: 0,64-0,92]
Tasa de respuesta SBA (Título ≥1:8)	5 ECA	4504	Diferencia de riesgo: 0,08 [IC 95 %: 0,05-0,11]
18-55 años			
GMT (µg/mL)	2 ECA	442	DEM: 0.76 [IC 95 %: 0,54-0,98]
Tasa de respuesta SBA (Título ≥1:8)	2 ECA	463	Diferencia de riesgo: 0,04 [IC 95 %: -0,15-0,23]
>55 años			
GMT (µg/mL)	1 ECA	259	DEM: -0.34 [IC 95 %: -0,62- -0,06]
Fuente de la evidencia y riesgo de sesgos: los datos que se presentan en este cuadro provienen de la revisión sistemática publicada por Pellegrino y cols.(2), en el 2014 (riesgo de sesgos en la revisión: poco claro).			
ECA: ensayo controlado aleatorizado; SBA: actividad bactericida sérica; GMT: Valor del promedio geométrico de títulos de anticuerpos; DEM diferencia estandarizada de medias; IC: intervalo de confianza.			
Concepto del estudio:			
Todos los estudios incluidos en este metanálisis muestran alta inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-TT en todos los serogrupos probados, en adultos y niños a partir de los dos años de edad.			
La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los			

serogrupos C y Y, en el grupo de 2-10 años de edad.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos A, Y y W-135 en el grupo de edad de 18-55 años, con excepción del serogrupo C.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos A, Y y W135, en el grupo de edad de 11-18 años.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS del serogrupo C en el grupo de edad de >55 años.

En relación con el GMT, fue alto después de 1 mes en sujetos que recibieron la vacuna MenACWY-TT para todos los serotipos con excepción del grupo de mayores de 55 años, para el serotipo W-135.

En esta revisión no se reportaron desenlaces relacionados con la seguridad, ni para el grupo etario de menores de dos años. Tampoco se identificó evidencia para población de alto riesgo ni para el serotipo B.

No se identificaron ensayos clínicos que respondan a la pregunta de investigación y cumplan con los criterios de elegibilidad.

2.2 Evidencia científica el impacto del uso de la vacuna contra el meningococo

Para dar respuesta a la pregunta sobre el impacto del uso de la vacuna contra el meningococo y con base en los criterios de inclusión definidos *a priori*, se incluyó la revisión publicada por De Oliveira y colaboradores en el año 2017. Esta revisión incluyó 32 estudios primarios publicados entre 1999 y marzo de 2107, realizados en España, Canadá, Reino Unido, Brasil, Italia, Australia, Cuba, Irlanda y Escocia, los cuales evaluaron la efectividad (14 estudios) o el impacto de las diferentes vacunas meningocócicas (30 estudios), entre ellas: antimeningocócica C conjugada, antimeningocócica de polisacáridos A+C, MenACWY-135, 4CMenB, VA Meningo BC y la vacuna de polisacáridos MenC. Los desenlaces de interés fueron casos de enfermedad meningocócica (EM) y muertes por EM compatibles por clínica y/o confirmados por laboratorio (5).

De Oliveira y cols, encontraron en su revisión que todos los estudios reportaron un impacto positivo en la disminución de la incidencia de la enfermedad meningocócica y la mortalidad asociada a esta enfermedad, tanto para las vacunas de polisacáridos como para las vacunas conjugadas, siendo estas últimas las que presentaron un mayor impacto, efectividad y una protección más duradera (5).

Dada la variabilidad de los estudios, no fue posible estimar una sola medida de resumen.

De forma general, se observó que la incidencia de la enfermedad meningocócica confirmada por el laboratorio disminuyó entre 77% y 100% con la vacuna conjugada, en diferentes grupos de edad. Una descripción más detallada del impacto reportado por cada uno de los estudios se presenta en las tablas 1-4 a 1-6 (5).

Vacunación de rutina

Los resultados de diferentes estudios muestran que la implementación de programas de vacunación de rutina en infantes y adolescentes, con las vacunas MCCV y ACWY135, tiene un impacto positivo en la prevención de la enfermedad meningocócica (cualquiera sea la definición de caso e incluyendo la enfermedad invasiva), pues disminuyen significativamente la incidencia esta (5).

Respecto a las vacunas de polisacáridos se observó que en niños de 1 a 4 años personas que recibieron la vacuna VA-Meningo-BC, la incidencia de la enfermedad disminuyó de 10,8 a 0,68 por 100.000 habitantes; y en pacientes hospitalizados que recibieron Menpovax A+C el RR crudo de infección meningocócica fue de 0,94 (Tabla 1.4) (5).

Vacunación en campaña de captación (catch-up)

Para esta estrategia de vacunación, los resultados reportados en la revisión de De Oliveira y cols., para vacunas conjugadas, son contradictorios: En Canadá, De Wals y cols., evaluaron la vacuna MCCV en personas de 2 a 20 años, y estimaron tasas de incidencia de 1,04 por millón en 1996-2000, 7,84 en 2001 y 3,63 en 2002, en la población general; para el grupo etario seleccionado para la vacunación, la incidencia aumentó de 2,90 por millón en 1996-2000 a 21,47 en 2001 y luego disminuyó a 3,26 en 2002; para los mayores de 21 años la incidencia fue similar entre 2001 (3,26) y 2002 (3,77) (Tabla 1.6) (5).

Por el contrario, Cruz Rojo y cols, quienes evaluaron la campaña de vacunación en menores de 10 años en Andalucía (España), reportaron un impacto positivo de esta estrategia, con una incidencia anual en menores de 10 años antes de la vacunación de 8,2 por 100.000 habitantes y después de la vacunación de 2,0 por 100.000 habitantes (diferencia estadísticamente significativa); mientras que en la población de más de 10 años no se presentó esa tendencia a la baja en la incidencia, ni una diferencia significativa entre las tasas anuales promedio de ambos períodos (Tabla 1.6) (5)

3 Información de la vigilancia post-comercialización

El sitio Medwatch de la FDA, el sitio de farmacovigilancia de INVIMA, el sitio de la European Medicines Agency y el sitio de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency no arrojaron información acerca de la seguridad relacionada con las vacunas de meningococo.

El Instituto Nacional de Salud para el 2017 reportó 595 ESAVIS, de los cuales el 1.5% de los eventos fueron relacionados con la vacuna anti meningococo y estos eventos corresponden a los reportados dentro de la literatura (6).

Cabe anotar que no hay información referente a la cantidad de vacunas aplicadas o de la población que recibió la vacuna.

Informe completo

Revisión sistemática de Literatura de la vacuna contra el meningococo

Pregunta principal

En población sana y población de alto riesgo ¿cuál es la efectividad clínica y seguridad de vacuna contra el meningococo (serogrupos A, C, Y, W, B) en términos de seroconversión, presencia de casos nuevos y eventos adversos leves y serios?

Pregunta secundaria

¿En individuos sanos o en poblaciones a riesgo de cualquier sexo, edad y localización geográfica, cuál es el impacto epidemiológico de la introducción de estrategias de vacunación con MENVEO®, MENACTRA®, NEISVAC-C® o VA-MENGOC-BC®, en términos del cambio en las estimaciones de prevalencia o incidencia de la enfermedad meningocócica, enfermedad meningocócica invasiva o muerte atribuida al meningococo?

1 Identificación de la nominación: tecnología e indicación

1.1 Vacuna contra el meningococo (7–11)

En Colombia existen dos vacunas registradas de este tipo:

- Vacuna meningococo tetravalente (A, C, Y, W-135, antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados). Código ATC: J07AH04
- Vacuna meningococo bivalente (vesículas purificadas de meningococo B en combinación con polisacárido capsular purificado de meningococo C). Código ATC: J07AH06.

Las dos corresponden a vacunas antibacterianas inactivas.

1.1.1 Dosificación

Vacuna meningococo tetravalente (A, C, Y, W-135, antígeno tetravalente de polisacáridos conjugados purificados)

Adultos:

- Profilaxis de enfermedad meningocócica:

Mayores de 56 años, previamente no inmunizados: 0.5 mL por vía subcutánea como dosis única (1).

Pediatría:

- Profilaxis de enfermedad meningocócica:
Niños mayores de 2 años: 0.5 mL por vía subcutánea como dosis única. Esta vacuna no se recomienda para uso de rutina en esta población (1).
- Inmunización:
 - Vacunación de rutina, adolescentes 11-12 años: una dosis más una dosis de refuerzo a los 16 años.
 - Vacunación de rutina en niños de 11 a 18 años, con infección por VIH: dos dosis administradas con una diferencia de 8 semanas.
- Vacunación en situaciones de alto riesgo:
 - 9-23 meses con deficiencia persistente del complemento: dos dosis administradas con una diferencia de 12 semanas.
 - 24 meses o más con deficiencia permanente del complemento, anemia falciforme o asplenia funcional o anatómica: dos dosis administradas con una diferencia de 8 semanas. Esta inmunización se debe hacer por lo menos 4 semanas después de completar la inmunización para neumococo (13-valente).
 - Inmunización en pacientes con esquema tardío, previamente no inmunizados: inmunizar entre los 13 y 18 años.
 - Inmunización en pacientes con esquema tardío, cuando la primera dosis se administró entre los 13 y 15 años: aplicar dosis de refuerzo entre los 16 y 18 años.
 - Inmunización en pacientes con esquema tardío, cuando la primera dosis se administró después de los 16 años: no se requiere dosis de refuerzo, a menos que haya un incremento del riesgo de infección por meningococo.

Vacuna meningococo bivalente (vesículas purificadas de meningococo B en combinación con polisacárido capsular purificado de meningococo C).

El esquema de vacunación consiste en dos dosis de 0,5 mL cada una, con un intervalo de 6 a 8 semanas de separación. La segunda dosis es imprescindible para lograr la protección. Este esquema es válido a partir de los 3 meses de edad en adelante. La experiencia de utilización de esta vacuna en forma programada según el esquema propuesto no ha requerido dosis de refuerzo. Cuando se usa en campañas repetidas específicas, no se excluye administrar la dosis de refuerzo para aquellas personas que no poseen prueba documentada de una vacunación previa con el esquema propuesto.

1.1.2 Contraindicaciones:

Reacciones alérgicas o pseudo alérgicas severas a alguno de los componentes.

1.1.3 Precauciones

- En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. No ha sido evaluada en individuos inmunocomprometidos, incluyendo individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica.
- La mayoría de las vacunas pierden su inmunogenicidad cuando se exponen tanto a la congelación como a temperaturas por encima de 12°C; como consecuencia de lo anterior, su almacenamiento se debe hacer en condiciones de refrigeración (2-8°C) cuidadosamente controladas. Esta precaución es especialmente importante en las vacunas que contengan microorganismos vivos atenuados; en estas vacunas, el tiempo que transcurra desde que el liofilizado es reconstituido y su uso debe ser el mínimo posible.
- En caso de enfermedad aguda o fiebre ($T > 38.5^{\circ}\text{C}$) en el momento de la vacunación, esta debe suspenderse incluso si no se ha demostrado un riesgo adicional.
- Se han reportado reacciones de hipersensibilidad severas asociadas al uso de esta vacuna. Se debe contar con todo el equipo para el control de las mismas en las IPSs donde se administre.
- Puede ocurrir síncope, se recomienda tomar las medidas preventivas y evitar al máximo los daños por caída del paciente.
- El tapón del vial o el tapón externo de las jeringas precargadas puede contener látex. Úsese con precaución en pacientes alérgicos a esta sustancia.
- En los pacientes inmunocomprometidos puede que no se observe la reacción de inmunidad esperada. Se recomienda vigilar y tomar las medidas necesarias. La vacunación de los pacientes que están en tratamiento con inmunomoduladores debe ser cuidadosamente evaluada por el especialista.
- No hay evidencia de una relación causal entre la vacunación y la aparición de la esclerosis múltiple. Los datos actuales no muestran ningún efecto de la vacunación sobre la aparición de nuevos casos o el empeoramiento de la condición de base.
- No hay ningún argumento científico de validez que asocie el autismo con la vacunación.
- Muchas vacunas contienen trazas de antibióticos (gentamicina, neomicina, polimixina B o estreptomycin). Muchas vacunas también contienen trazas de gelatina, levadura o de látex. Las reacciones alergias previas a cualquiera de

estos componentes contaminantes constituye una contraindicación para el uso de la vacuna.

- Algunos aditivos, como el aluminio y otros adyuvantes, a veces pueden causar reacciones locales graves que no son de tipo alérgico.
- La constitución atópica no es sí misma una contraindicación para la inmunización, a menos que se haya producido una reacción anafiláctica asociada a la administración previa de la vacuna, alguna vacuna similar o que tenga algún componente en común con la misma. Sin embargo, es preferible que los pacientes con constitución atópica permanezcan bajo estrecha supervisión en las horas siguientes a la vacunación. Se debe tener siempre disponible una solución de epinefrina inyectable cuando una reacción anormal ocurrió durante una administración anterior.

1.1.4 Poblaciones especiales:

- **Embarazo.** No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo. Considerando la severidad de la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis*, el embarazo no impide la vacunación cuando el riesgo de exposición está claramente definido.
- **Lactancia** Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de esta vacuna durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, puede ser administrada durante la lactancia.

1.1.5 Efectos adversos:

Niños de 2 a 23 meses de edad:

- **Desórdenes de metabolismo y nutrición:** Muy frecuente: desorden alimenticio.
- **Desórdenes del Sistema Nervioso:** Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia.
- **Desórdenes Gastrointestinales:** Muy frecuente: diarrea, vómitos.
- **Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:** Frecuente: erupción cutánea.
- **Des. Generales y del sitio de administración:** Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el lugar de inyección, eritema en el lugar de inyección (≤ 50 mm), induración en el sitio de inyección (≤ 50 mm) Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre Poco frecuente: eritema en el sitio de la inyección (> 50 mm), induración en el sitio de inyección (> 50 mm).

Niños de 2 a 10 años:

- **Desórdenes de metabolismo y nutrición:** muy frecuente: desorden alimenticio
- **Desórdenes del Sistema Nervioso:** muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza Desórdenes Gastrointestinales Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea.
- **Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:** frecuente: erupción cutánea Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo Frecuente: mialgia, artralgia.
- **Des. Generales y del sitio de administración:** muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm) Frecuente: eritema del sitio de inyección (>50 mm), induración del sitio de inyección (>50 mm), escalofríos, fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección.

Individuos de 11 a 65 años:

- **Desórdenes del Sistema Nervioso:** Muy frecuente: dolor de cabeza; poco frecuente: mareos.
- **Desórdenes Gastrointestinales:** muy frecuentes: náuseas.
- **Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo:** frecuente: erupción cutánea.
- **Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo:** muy frecuente: mialgia; frecuente: artralgia.
- **Des. Generales y del sitio de administración:** muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema del sitio de inyección (≤ 50 mm), induración del sitio de inyección (≤ 50 mm), malestar frecuente: eritema del sitio de inyección (>50 mm), induración del sitio de inyección (>50 mm), fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, escalofríos; Poco frecuente: prurito del sitio de inyección.

1.1.6 Registros sanitarios:

Al consultar la base de datos de registros sanitarios de INVIMA, se encontraron 7 registros sanitarios: 3 vigentes, 2 en trámite de renovación, 2 temporalmente no comercializados y uno vencido.

	Nombre del Producto	Cobertura	Estado Registro	Registro sanitario
1	VA- MENGOC - BC®	Tipo B y C	En trámite renovación	INVIMA 2012M-011972-R2
2	A VACUNA POLISACARIDA ANTIMENINGOCO CCICA A+C	Tipo A y C	Temporalmente no comercializado	INVIMA 2009M-001462-R3
3	MENJUGATE.	Tipo C	Temporalmente no comercializado	INVIMA 2008M-0007996

	Nombre del Producto	Cobertura	Estado Registro	Registro sanitario
4	NEISVAC - C VACCINE (VACUNA CONJUGADA DE POLISACARIDO FRENTE A MENINGOCO DEL TIPO C)	Tipo C	Vencido	INVIMA 2003M-0002220
5	MENACTRA®	A, C, W-135 e Y	Vigente	INVIMA 2016M-0011293-R1
6	MENVEO®	Tipo C	Vigente	INVIMA 2017M-0011552-R1
7	NIMENRIX®	A, C, W-135 e Y	Vigente	INVIMA 2014M-0015084

Fuente: (12) (fecha de revisión 22/01/18)

1.2 Indicación de uso de la tecnología

Enfermedad meningocócica

La *Neisseria Meningitidis*, es la bacteria que causa de la enfermedad meningocócica (MD por su sigla en inglés), la cual ocurre súbitamente en personas sanas y tiene mayor incidencia en niños y jóvenes. Se estima que ocurren 500.000 casos anuales en el mundo, los cuales son causa significativa de morbilidad y mortalidad (2); la tasa de letalidad puede alcanzar hasta un 10 a 15 % incluso en individuos tratados (2,3). Entre un 12 y 20% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas permanentes como, discapacidad del neurodesarrollo, alteraciones psicológicas, pérdida de visión o audición, amputaciones o convulsiones (2,3).

“En América Latina, posterior a la introducción de vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) y *Haemophilus influenzae* tipo b, el meningococo se ha convertido en una de las principales causas de meningitis bacteriana en niños”(4).

En Colombia, según el estudio realizado por Velez-van-Meerbeke y cols (4), en 2016. Entre 2005 y 2011 se confirmaron 491 casos, correspondientes a un 46% que equivale a una incidencia promedio de 0,18 para casos confirmados por cada 100.000 habitantes; la mayor cantidad de casos se presentó en Antioquia, Bogotá y Valle del Cauca (4). “De los casos de enfermedad meningocócica fallecieron en promedio el 13,3%. De estos, el 30% correspondieron a menores de 5 años”(4)

“Actualmente se reconocen 12 serogrupos diferentes de *Neisseria meningitidis*, de ellos los serogrupos A, B, C, Y y W causan el 95% de la enfermedad meningocócica reportada en el mundo”(4). Los aislamientos obtenidos por el laboratorio central del Instituto Nacional de Salud (INS) entre 1987 y 2010, muestran que el serogrupo B representó la mayor proporción; sin embargo, en los últimos años, los serogrupos Y y C han tenido un repunte importante (4).

La transmisión de la bacteria de un individuo infectado a individuos sanos se produce por contacto directo con las secreciones respiratorias. Es importante tener en cuenta que existen portadores, en los cuales la *N. meningitidis* coloniza la mucosa del tracto respiratorio superior sin producir MD. Los casos de portadores son frecuentes e involucran al 10% de la población general (3).

Las presentaciones más comunes de MD invasiva son la meningitis y la sepsis. Las infecciones localizadas pueden resultar en neumonía, endoftalmítis, artritis, pericarditis o miocarditis (3).

“La MD se caracteriza por presencia súbita de síntomas como fiebre, cefalea intensa, náuseas y vómitos, rigidez de nuca y exantema. Debido la presencia de estos síntomas inespecíficos, en muchas ocasiones los pacientes no son diagnosticados tempranamente y la mayoría de los casos progresan rápidamente y, sin tratamiento, son fatales”(4).

En Colombia, “la fiebre fue el síntoma más frecuentemente reportado (80%); sin embargo, el número de casos que presentaron otros signos característicos de la inflamación meníngea, como rigidez de nuca (42%), alteración de la conciencia (34%) y abombamiento de la fontanela en los lactantes (20%), fueron menos frecuentes, posiblemente por la rapidez con que se instauró el cuadro o la letalidad que presentó”(4).

La vacunación sigue siendo un método clave para la prevención de la MD, y se han desarrollado varias vacunas y estrategias de vacunación. Los principales efectos deseados de la vacunación son proteger a los vacunados contra la MD invasiva cuando están expuestos (3).

2 Resultados de la Revisión sistemática de literatura

La evaluación de la efectividad clínica y seguridad de la vacuna contra el meningococo se complementó con una revisión de su perfil de seguridad.

Para analizar estos aspectos, se planteó una pregunta de investigación siguiendo la estructura PICOT. Los desenlaces clínicos relevantes fueron identificados inicialmente, mediante una consulta de revisiones temáticas y estudios integrativos. Se realizó una clasificación de los desenlaces usando la propuesta

del sistema GRADE (13) y se seleccionaron los resultados críticos para la toma de decisiones. Con el fin de refinar la pregunta se consultaron las siguientes fuentes: registros sanitarios del INVIMA, el listado de medicamentos esenciales de la OMS 2017 para niños (14) y adultos (15) , y recomendaciones de agencias como CDC, OMS, OPS.

La metodología empleada para la realización de este estudio se basó en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud.”(16) del IETS. Para conocer los detalles sobre los métodos y los resultados de este estudio técnico, remítase al Anexo 1.

2.1 Pregunta principal de investigación

En población sana y población de alto riesgo ¿cuál es la eficacia y seguridad de vacuna antimeningocócica (serogrupos A, C, Y, W, B) en términos de seroconversión, presencia de casos nuevos y eventos adversos leves y serios?

Tabla 2-1. Pregunta con estructura PICO

<p>Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Población sana 2. Población alto riesgo <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencias persistentes de los componentes del complemento - Pacientes esplenectomizados - Infección por VIH - Viajeros a zonas endémicas - Convivencia con casos o portadores - Población cautiva (militares, cárceles, hogares de bienestar, etc.) <p>La evidencia se analizará de acuerdo con información disponible en los estudios seleccionados.</p>
<p>Intervención: las tecnologías en salud de interés (nominadas para la exclusión)</p>	<p>Vacunas contra meningococo</p> <p>Presentación: monovalente, bivalente y tetravalente, conjugadas o de polisacáridos, disponibles en Colombia, de los siguientes serogrupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serogrupo A • Serogrupo B • Serogrupo C • Serogrupo W-135 • Serogrupo Y
<p>Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. No vacunar 2. Vacunas contra meningococo

salud de interés	<ul style="list-style-type: none"> • Serogrupo A • Serogrupo B • Serogrupo C • Serogrupo W-135 • Serogrupo Y
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y daños) que pueden atribuirse al uso de las tecnologías, y son relevantes de examinar	Efectividad <ul style="list-style-type: none"> - Seroconversión - Presencia de casos nuevos Seguridad <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos leves - Eventos adversos serios
Tipo de estudios	Revisiones sistemáticas Ensayos clínicos en el caso en el cual no se identifiquen revisiones sistemáticas.

2.1.1 Síntesis de la evidencia científica sobre su efectividad clínica y seguridad

Para dar respuesta a la pregunta de efectividad clínica y seguridad de la vacuna contra el meningococo y con base en los criterios de inclusión definidos *a priori* en el protocolo de la revisión, la única revisión sistemática que cumplió con los criterios de elegibilidad fue la revisión sistemática y metanálisis realizada por Pellegrino y cols., por tanto se considera la mejor evidencia disponible.

La revisión realizada en 2014 (2), incluyó 15 ensayos clínicos aleatorizados que compararon vacuna conjugada contra meningococo-toxoide tetánico (MenACWY-TT) comparada con vacuna contra meningococo Men-PS (serogrupos A, C, W 135 y Y).

Los desenlaces evaluados fueron SBA: actividad bactericida sérica; GMT: Valor del promedio geométrico de títulos de anticuerpos. Los grupos de edad incluidos fueron 2 a 10 años, 11 a 18 años, 18 a 55 años y >55 años, no se incluyeron niños menores de 2 años. Todos los estudios fueron publicados entre 2009 y 2013 e incluyeron en total 6543 sujetos, en todos los estudios incluidos usaron dosis única. A continuación se presentan los resultados reportados en esta revisión.

Tabla 2-2. Síntesis de evidencia de efectividad clínica

Población: Población sana por grupos etarios.
Comparación: Vacuna conjugada contra meningococo-toxoide tetánico (MenACWY-TT) comparada con Vacuna contra meningococo Men-PS (serogrupos A, C, W 135 y Y).

(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo A)

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2199	Diferencia de riesgo: 0,10 [IC 95 %: -0,02-0,23]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1300	DEM: 0.99 [IC 95 %: 0,86-1,13]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2079	Diferencia de riesgo: 0,07 [IC 95 %: 0,02-0,12]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1092	DEM: 0.69 [IC 95 %: 0,55-0,83]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	3654	Diferencia de riesgo: 0,09 [IC 95 %: 0,05-0,14]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	721	DEM: 0.53 [IC 95 %: 0,38-0,68]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	424	Diferencia de riesgo: - 0,15 [IC 95 %: -0,34-0,04]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1	251	DEM: -0.62 [IC 95 %: - 0,91- -0,33]

(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo C)

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2593	Diferencia de riesgo: 0,08 [IC 95 %: 0,04-0,12]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1264	DEM: 0.66 [IC 95 %: 0,53-0,79]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2521	Diferencia de riesgo: 0,03 [IC 95 %: -0,04-0,11]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1241	DEM: 0.33 [IC 95 %: 0,20-0,46]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	4567	Diferencia de riesgo: - 0,02 [IC 95 %: -0,05-0,02]

GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	851	DEM: 0.02 [IC 95 %: -0,11-0,16]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	461	<u>Diferencia de riesgo: 0,12</u> <u>[IC 95 %: 0,00-0,24]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1 ECA	258	<u>DEM: -0.48 [IC 95 %: -0,76- -0,19]</u>
(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo W-135)			

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2605	Diferencia de riesgo: 0,08 [IC 95 %: -0,01-0,17]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1254	<u>DEM: 1.22 [IC 95 %: 1,09-1,36]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2518	<u>Diferencia de riesgo: 0,06</u> <u>[IC 95 %: 0,00-0,11]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1246	<u>DEM: 0.78 [IC 95 %: 0,65-0,91]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 18-55 años	5 ECA	5313	Diferencia de riesgo: 0,06 [IC 95 %: 0,03-0,08]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	823	DEM: 0.75 [IC 95 %: 0,60-0,89]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	448	Diferencia de riesgo: 0,05 [IC 95 %: -0,05-0,16]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1 ECA	258	DEM: -0,16 [IC 95 %: -0,44-0,12]

(MenACWY-TT) comparado con Men-PS (serogrupo Y)

Desenlace	Tipo y N° de estudios	N° de participantes	Tamaño del efecto
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 2-10 años	3 ECA	2640	<u>Diferencia de riesgo: 0,21</u> <u>[IC 95 %: 0,17-0,26]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1318	<u>DEM: 1.19 [IC 95 %: 1,06-1,31]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) 11-18 años	3 ECA	2520	<u>Diferencia de riesgo: 0,13</u> <u>[IC 95 %: 0,09-0,18]</u>
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2 ECA	1220	<u>DEM: 0.76 [IC 95 %: 0,64-0,92]</u>
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$)	5 ECA	4504	<u>Diferencia de riesgo: 0,08</u> <u>[IC 95 %: 0,05-0,11]</u>

18-55 años GMT ($\mu\text{g/mL}$)	2ECA	442	DEM: 0.76 [IC 95 %: 0,54-0,98]
Tasa de respuesta SBA (Título $\geq 1:8$) >55 años	2 ECA	463	Diferencia de riesgo: 0,04 [IC 95 %: -0,15-0,23]
GMT ($\mu\text{g/mL}$)	1 ECA	259	DEM: -0.34 [IC 95 %: - 0,62- -0,06]

Fuente de la evidencia y riesgo de sesgos: los datos que se presentan en este cuadro provienen de la revisión sistemática publicada por Pellegrino y cols.(2), en el 2014 (riesgo de sesgos en la revisión: poco claro).

ECA: ensayo controlado aleatorizado; SBA: actividad bactericida sérica; GMT: Valor del promedio geométrico de títulos de anticuerpos; DEM diferencia estandarizada de medias; IC: intervalo de confianza.

Concepto del estudio:

Todos los estudios incluidos en este metanálisis muestran alta inmunogenicidad de la vacuna MenACWY-TT en todos los serogrupos probados, en adultos y niños a partir de los dos años de edad.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos C y Y, en el grupo de 2-10 años de edad.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos A, Y y W-135 en el grupo de edad de 18-55 años, con excepción del serogrupo C.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS de los serogrupos A, Y y W135, en el grupo de edad de 11-18 años.

La vacuna MenACWY-TT fue más efectiva que las vacunas Men-PS del serogrupo C en el grupo de edad de >55 años.

En relación con el GMT, fue alto después de 1 mes en sujetos que recibieron la vacuna MenACWY-TT para todos los serotipos con excepción del grupo de mayores de 55 años, para el serotipo W-135.

En esta revisión no se reportaron desenlaces relacionados con la seguridad, ni para el grupo etario de menores de dos años. Tampoco se identificó evidencia para población de alto riesgo ni para el serotipo B.

No se identificaron ensayos clínicos que respondan a la pregunta de investigación y cumplan con los criterios de elegibilidad.

2.2 Pregunta secundaria

¿En individuos sanos o en poblaciones a riesgo de cualquier sexo, edad y localización geográfica, cuál es el impacto epidemiológico de la introducción de estrategias de vacunación con MENVEO®, MENACTRA®, NEISVAC-C® o VA-MENGOC-BC®, en términos del cambio en las estimaciones de prevalencia o incidencia de la enfermedad meningocócica, enfermedad meningocócica invasiva o muerte atribuida al meningococo?

Tabla 2-3. Pregunta con estructura PICO

Población: los pacientes elegibles para el uso de las tecnologías	<ol style="list-style-type: none"> 1. Población sana 2. Población alto riesgo <ul style="list-style-type: none"> - Deficiencias persistentes de los componentes del complemento - Pacientes esplenectomizados - Infección por VIH - Viajeros a zonas endémicas - Convivencia con casos o portadores - Población cautiva (militares, cárceles, hogares de bienestar, etc.) <p>La evidencia se analizará de acuerdo con información disponible en los estudios seleccionados.</p>
Intervención: las tecnologías en salud de interés (nominadas para la exclusión)	<p>Vacunas contra meningococo</p> <p>Presentación: monovalente, bivalente y tetravalente, conjugadas o de polisacáridos, disponibles en Colombia, de los siguientes serogrupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serogrupo A • Serogrupo B • Serogrupo C • Serogrupo W-135 • Serogrupo Y
Comparación: otras tecnologías disponibles para la condición de salud de interés	<ol style="list-style-type: none"> 1. No vacunar 2. Vacunas contra meningococo <ul style="list-style-type: none"> • Serogrupo A • Serogrupo B • Serogrupo C • Serogrupo W-135 • Serogrupo Y
Desenlaces (del inglés <i>outcomes</i>): las consecuencias en salud (beneficios y	<p>Impacto</p> <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la incidencia de la enfermedad meningocócica - Disminución de la incidencia de la enfermedad

daños) que pueden atribuirse al uso de las tecnologías, y son relevantes de examinar	meningocócica invasiva – Disminución de la mortalidad atribuida al meningococo
Tipo de estudios	Revisiones sistemáticas Ensayos clínicos en el caso en el cual no se identifiquen revisiones sistemáticas.

2.2.1 Síntesis de la evidencia científica sobre el impacto del uso de la vacuna contra el meningococo

Para dar respuesta a la pregunta sobre el impacto del uso de la vacuna contra el meningococo y con base en los criterios de inclusión definidos *a priori*, se incluyó la revisión publicada por De Oliveira y colaboradores en el año 2017. Esta revisión incluyó 32 estudios primarios publicados entre 1999 y marzo de 2107, realizados en España, Canadá, Reino Unido, Brasil, Italia, Australia, Cuba, Irlanda y Escocia, los cuales evaluaron la efectividad (14 estudios) o el impacto de las diferentes vacunas meningocócicas (30 estudios), entre ellas: antimeningocócica C conjugada, antimeningocócica de polisacáridos A+C, MenACWY-135, 4CMenB, VA Meningo BC y la vacuna de polisacáridos MenC. Los desenlaces de interés fueron casos de enfermedad meningocócica (EM) y muertes por EM compatibles por clínica y/o confirmados por laboratorio (5).

Concepto del estudio

De Oliveira y cols, encontraron en su revisión que todos los estudios reportaron un impacto positivo en la disminución de la incidencia de la enfermedad meningocócica y la mortalidad asociada a esta enfermedad, tanto para las vacunas de polisacáridos como para las vacunas conjugadas, siendo estas últimas las que presentaron un mayor impacto, efectividad y una protección más duradera (5).

Vacunación de rutina

Los resultados de diferentes estudios muestran que la implementación de programas de vacunación de rutina en infantes y adolescentes, con las vacunas conjugadas MCCV y ACWY135, tiene un impacto positivo en la prevención de la enfermedad meningocócica (cualquiera sea la definición de caso e incluyendo la enfermedad invasiva), pues disminuyen significativamente la incidencia esta (5).

Los estudios incluidos en este análisis evaluaron el impacto en personas de todas las edades, con excepción de O Maoldomhnai y cols., quienes lo evaluaron solo en menores de 19 años. Los esquemas de vacunación variaron

considerablemente entre los estudios, así mismo la fuente de los datos y la medida en la cual es reportado el impacto, por lo cual no fue posible estimar una medida de resumen (Tabla 1.4) (5).

Respecto a las vacunas de polisacáridos se observó que en niños de 1 a 4 años personas que recibieron la vacuna VA-Meningo-BC, la incidencia de la enfermedad disminuyó de 10,8 a 0,68 por 100.000; y en pacientes hospitalizados que recibieron Menpovax A+C el RR crudo de infección meningocócica fue de 0,94 (Tabla 1.4) (5).

Vacunación de rutina más campaña de captación (catch-up)

14 estudios reportaron esquemas de vacunación de rutina en recién nacidos y niños de hasta 15 meses, y campañas de captación (catch-up) en niños mayores de 2 años y adultos de hasta 24 años, todos con vacunas conjugadas. Los resultados para la vacuna MCCV muestran que la incidencia de enfermedad meningocócica (cualquiera que fuera la definición de caso), posterior a la implementación de los programas de vacunación rutinaria y las campañas masivas, disminuyó en las diferentes poblaciones en quienes se midió el impacto de la intervención, con cifras que variaron entre el 95% y el 96% para enfermedad meningocócica en general, y entre el 50% y el 85% para la enfermedad específica por serotipo C (Tabla 1.5) (5).

Lawrence y cols., reportaron además un impacto positivo en la mortalidad, con una disminución del número de muertes del 95,6% (68 casos para el periodo 2000-2002 y 3 casos en el periodo 2010-2012) (Tabla 1.5) (5).

Por su parte, Parikh y cols., reportaron que la aplicación de la vacuna 4CMenB en Reino Unido, en esquemas de rutina en niños de 2 a 4 meses y captación de oportunidad para niños de 3 y 4 meses, tuvo un impacto en la reducción de la tasa de incidencia del 50% (Tabla 1.5) (5).

Vacunación en campaña de captación (catch-up)

Para esta estrategia de vacunación, los resultados reportados en la revisión de De Oliveira y cols., para vacunas conjugadas, son contradictorios: En Canadá, De Wals y cols., evaluaron la vacuna MCCV en personas de 2 a 20 años, y estimaron tasas de incidencia de 1,04 por millón en 1996-2000, 7,84 en 2001 y 3,63 en 2002, en la población general; para el grupo etario seleccionado para la vacunación, la incidencia aumentó de 2,90 por millón en 1996-2000 a 21,47 en 2001 y luego disminuyó a 3,26 en 2002; para los mayores de 21 años la incidencia fue similar entre 2001 (3,26) y 2002 (3,77) (Tabla 1.6) (5).

Por el contrario, Cruz Rojo y cols, quienes evaluaron la campaña de vacunación en menores de 10 años en Andalucía (España), reportaron un impacto positivo de esta estrategia, con una incidencia anual en menores de 10 años antes de la vacunación de 8,2 por 100.000 habitantes y después de la vacunación de 2,0 por 100.000 habitantes (diferencia estadísticamente significativa); mientras que en la población de más de 10 años no se presentó esa tendencia a la baja en la incidencia, ni una diferencia significativa entre las tasas anuales promedio de ambos períodos (Tabla 1.6) (5).

Tabla 2-4. Impacto de las vacunas meningocócicas para la estrategia de rutina

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Vacuna MCCV (conjugada)						
Tauil, 2014, Brasil (Distrito federal)	3 meses a 2 años	Datos de vigilancia; base de mortalidad; base del laboratorio de salud pública	Manifestaciones clínicas consistentes con enfermedad meningocócica quienes cumplieran al menos uno de los siguientes criterios: aislamiento de N. meningitidis de LCR o sangre; prueba inmunodiagnóstica positiva para antígeno de N. meningitidis en LCR o sangre; presencia de diplococos Gram negativos en LCR; asociación o no de púrpura fulminante con meningitis.	Todas las edades	El promedio de la tasa anual de incidencia fue 2/100.000 habitantes/año (rango 1,3 a 2,5) de 2005 a 2009, 1,8 /100.000 habitantes/año en 2010 y 0,8 /100.000 habitantes/año en 2011.	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Sadarangani, 2014, Canadá	<ul style="list-style-type: none"> • Menores de 1 año: 3 dosis • 12-23 meses y 12-24 años: 1 dosis 	Vigilancia poblacional	Admisión en el hospital e identificación de N. meningitidis de una muestra estéril	Todas las edades	Entre 2002 y 2005, la incidencia de EMI fue de 0,14/100.000/año para el serogrupo C y de 0,33/100.000/año para todos los demás serogrupos combinados. Entre 2009 y 2012, la incidencia disminuyó en un 77% a 0,03/100.000/año para el serogrupo C ($P < 0.0001$), sin cambios significativos en la enfermedad no C.	Disminución de la incidencia en 77%
Garrido, 2005, España	2, 4 y 6 meses de edad (en 2006, se agregó una dosis de refuerzo durante el segundo año)	Casos reportados al Sistema Nacional de Vigilancia de Enfermedades de Notificación obligatoria	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todas las edades	Entre 1997/98 y 1999/00, las tasas de incidencia de MenC se mantuvieron en 0,9 casos por 100.000 habitantes. Entre las temporadas 2000/01 y 2005/06, las tasas de incidencia de	VE 94,83%

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					MenC se mantuvieron en 0,37 casos por 100.000 habitantes. Entre las temporadas 2006/07 y 2012/13, las tasas de incidencia de MenC se mantuvieron en 0,14 casos por 100.000 habitantes. El esquema de rutina 2 mostró una VE mayor que la rutina 1 (99,3% vs. 90,2%, $p < 0,001$).	

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Cano, 2004, España	Infantes	Vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todos los grupos etarios	Comparando los periodos 1999-2000 con después 2002-2003, el RR de enfermedad meningocócica fue 0,58; el RR de EM del grupo C fue 0,42; el RR de EM del grupo B fue 0,75; el RR de EM no agrupable fue 1,59. Se ha estimado que el riesgo de contraer la enfermedad de este serogrupo disminuyó en un 58% si se compara la incidencia del último año epidemiológico con la de la temporada anterior a la introducción de la vacuna conjugada.	RR 0,42
Siu, 2008, Canadá (Columbia)	Infantes y adolescentes	Casos reportados al BCCentre for	Enfermedad meningocócica invasiva serogrupo	Todas las edades	Promedio de incidencia anual de enfermedad invasiva	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
británica)		Disease Control Surveillance. El denominador se obtuvo de una estimación de la población anual de Columbia Británica	específica		por serogrupo C disminuyó de 0,32/100.000 en 2003 a 0,07 en 2005 en este grupo etario, con una significativa tendencia a la baja	
O Maoldomhnaigh, 2016, Irlanda	Menores de 19 años	Registros de dos hospitales pediátricos	Casos de meningococo	Menores de 19 años	De 14,75/100.000 (1999) a 2/100.000 (2011), y 98% de la enfermedad causada por el serogrupo B y un CFR nacional de 3.6%	No reportado
Mooney, 2004, Escocia	Todas las personas hasta los 20 años	División de Estadística de la Agencia de Servicios Comunes, Servicio Nacional de Salud para el Meningococo Escocés, Laboratorio de Referencia del Neumococo	Enfermedad meningocócica por serogrupo C	Todas las edades	De 15.8 casos por 100.000 sujetos en 1999 (IC del 95%, 11.3-20.3) a 0.7 casos por 100.000 sujetos en 2001 (IC 95%, 0.3 a 1.6), para sujetos <5 años de edad, y de 6,7 casos por 100.000 sujetos en 1999	VE 99.23%

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					(IC 95%, 5.1-8.3) a 1.5 casos por 100.000 sujetos en 2001 (IC 95% 0.7-2.3), para sujetos de 5 a 19 años	
Vacunas MCCV y ACWY135 (conjugada)						
Wormsbecker, 2015, Canadá (Ontario)	Niños de 1 año, Niños de 12 años	Datos de vigilancia del sistema de enfermedades reportables de Ontario, el Sistema de información de salud pública integrado (iPHIS) y el Laboratorio de salud pública de Ontario.	Enfermedad meningocócica invasiva	Todas las edades	Hubo 161 casos de EMI del serogrupo C y su incidencia anual disminuyó significativamente a lo largo del tiempo (17,2% de reducción por año [IC del 95% 13,4 a 20,7]). La incidencia EMI del serogrupo C disminuyó significativamente en niños de 1 a 17 años en el período posterior al programa. Los adolescentes de 12-16 años tenían razones de tasa de incidencia del	Disminución en la incidencia de 17,2% por año

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					serogrupo C más baja (0,07 [IC 95% 0,01 a 0,55]); la tasa disminuyó más de 14 veces entre los periodos previo y posterior. Hubo 187 casos de EMI del serogrupo y una reducción no significativa del 1,6% por año [IC del 95%: -1,9 a 5,1] durante el período de vigilancia. Hubo una disminución no significativa en los casos de EMI de serogrupo Y entre los jóvenes de 12 a 16 años (elegibles para MCV4) en el período posterior al programa.	
Vacuna VA-Meningo-BC						
Perez-Rodriguez, 1999, Cuba	3 meses y medio, 5 meses y medio	Sistema de información directo	Casos de enfermedad meningocócica confirmados por	Niños de 1 a 4 años	Densidad de incidencia en: - 1991: 10,8 por 100.000	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
			laboratorio		- 1995: 0,67 por 100.000 - 1996: 0,68 por 100.000	
Vacuna Menpopvax A+C (polisacárido)						
Bergman, 2000, Reino Unido	Una dosis de vacuna para todos los reclutados	Registros de pacientes hospitalizados	Meningitis bacteriana o meningococcemia	Todos los reclutados	El RR crudo para la infección meningocócica en reclutados después de la vacunación comparado con el periodo antes de la vacunación fue 0,94 (IC 95% 0,44-2,22)	RR 0,94

Tabla 2-5. Impacto de las vacunas meningocócicas para las estrategias de rutina más campaña de captación (catch-up)

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Vacuna MCCV (conjugada)						
Lawrence, 2016, Australia	<ul style="list-style-type: none"> Rutina en niños de 12 meses Campaña de captación para 	Datos de notificación	Enfermedad meningocócica invasiva y mortalidad	Todas las edades	La incidencia disminuyó en el 96% (IC 95% 94-98); el número de muertos disminuyó de 68 en 2000-2002 a 3 en 2010-2012	Disminución de la incidencia en 96%

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
	individuos de 2 a 19 años					
Cardoso, 2012, Brasil (Salvador)	<ul style="list-style-type: none"> • 2 y 4 meses con refuerzo a los dos años de vida • Campaña de captación en 2010 para personas de 10 a 24 años 	Vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todos los grupos etarios	En los niños menores de 5 años, la incidencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo C disminuyó de 7,5/100.000/año durante 2008-2009, a 4 en 2010 y 2 en 2011, y fue significativamente menor en 2011 que durante 2008-2009. En personas de 10 a 24 años, las tasas de enfermedad del serogrupo C fueron más bajas en 2011 que en 2010, pero no fueron significativamente menores que durante 2008-2009 antes de la vacunación masiva.	VE 100%
Bettinger, 2009, Canadá	<ul style="list-style-type: none"> • Quebec y Alberta: 2, 4 y 6 o 12 meses. • Otras provincias: 2 y 12 meses o solo 12 meses. • La mayoría de las provincias 	Reporte de caso de vigilancia del Sistema Nacional de Información de Enfermedades de Notificación Obligatoria (SINAN)	Enfermedad meningocócica invasiva confirmada por laboratorio	Todos los grupos etarios	Disminución de las tasas de incidencia de 0,41 (0,28 a 0,60) en 2002 a 0,07 (0,02 a 0,16) en 2006.	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
	captaron niños de 9 a 18 años.					
Kinlin, 2009, Canadá (Ontario)	<ul style="list-style-type: none"> 12 meses y campaña de captación para niños de 12 años o de 15 a 19 años 	Laboratorio central de salud pública	Enfermedad meningocócica invasiva	Todas las edades	Disminución de 5,48 a 4,26 casos por 100.000. La tasa del serogrupo C disminuyó 50,12% y la de otros serogrupos 5,61%	La tasa del serogrupo C disminuyó 50,12%
De Waure, 2015, Italia	<ul style="list-style-type: none"> Rutina de 13-15 meses Campaña de captación de los 11 a 18 años 	Datos de vigilancia del Sistema informativo de enfermedades infecciosas y la Vigilancia nacional de meningitis bacteriana	Los casos se definen según los criterios clínicos y de laboratorio. Un caso confirmado se define como un paciente con enfermedad clínica compatible y confirmación de laboratorio, como la detección a través de examen microscópico directo, cultivo o PCR de N. meningitidis de un sitio normalmente estéril o la identificación del antígeno polisacárido en el LCR	Menores de 1 año; 1-4 años; 5-9 años; 10-14 años; 15-24 años; 25-64 años; 65 años y más	<ul style="list-style-type: none"> Incidencia previa a la introducción (1994-2005) para todos los casos: 0,40/100.000. Incidencia posterior a la introducción (2006-2012) para todos los casos: 0,28/100.000. Incidencia previa a la introducción (1994-2005) para casos MenC: 0,07/100.000. Incidencia posterior a la introducción (2006-2012) para casos MenC: 0,05/100.000. Incidencia previa a la introducción (1994-2005) para casos no tipificados: 0,20/100.000. 	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia posterior a la introducción (2006-2012) para casos no tipificados: 0,07/100.000 	
Pascucci, 2014, Italia (Emilia Romagna)	12-15 meses y 14 a 15 años	Datos de vigilancia	Presencia de N.meningitidis (detectado por cultivo o por amplificación del ADN del patógeno) en muestra de LCR con hospitalización	Menores de 1 año; 1-4 años; 5-14 años; 15-24 años; 25-64 años; 65 años y más; todas las edades	La incidencia promedio de meningitis causada por meningococo disminuyó de 0,54/100.000 (2000-2005) a 0,33/100.000 (2006-2012). El número total de casos notificados del serogrupo C disminuyó de 0,2/100.000 en 2000-2005 a 0,06/100.000 (-70,1%) en 2006-2012. Este cambio alcanzó el -100% (no se notificaron casos) y el -83,1% en los dos grupos de edad objetivo.	La disminución de la incidencia para el serogrupo C fue del 70,1%.
Bechini, 2012, Italia (Tuscaná)	<ul style="list-style-type: none"> • Rutina: 3 dosis a los 3, 5 y 13 meses de edad • Captación hasta los 6 años con una sola dosis 	Datos de vigilancia	Enfermedad meningocócica invasiva (serotipo C)	Las tasas de incidencia fueron calculadas para: Menores de 1 año; 1-4 años; 5-14 años; 15-20 años; 21-30	Las tasas de incidencia más altas se observaron en los lactantes, que oscilaron entre 3,2/100.000 en 2005 y 9,3/100.000 en 2010. Las tasas de incidencia de meningitis disminuyeron entre 2005 y 2010 en los demás grupos de edad: tasa de incidencia de 5,1/100.000 en sujetos de 1 a 4 años en	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
				años; 31-49 años; 50-64 años; 65 años y más	2005. También se observó una disminución en la tasa de incidencia en sujetos de 5 a 14 años	
Laurri, 2005, España	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: 2, 4 y 6 meses de edad Captación: diferentes edades 	Casos reportados al Sistema de Vigilancia de Enfermedades de Notificación obligatoria	Enfermedad meningocócica por serogrupo C	Niños de hasta 6 años	Reducción del 85% en la incidencia (42 casos en el último año epidemiológico analizado comparado con 268 casos en el periodo precedente a la vacunación). Efectividad con la estrategia de captación 97,8 (96-98,8), y del 98,4 (95,7-99,4) con la vacunación de rutina a los 2, 4 y 6 meses.	Disminución de la incidencia en 85%
Salleras 2003, España	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: 2, 4 y 6 meses de edad. Campaña: niños entre 2 meses y 6 años 	Datos de vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Niños hasta 6 años de edad	Los casos notificados de enfermedad meningocócica del serogrupo C disminuyeron considerablemente después de la campaña de vacunación masiva del año 2000: 18 casos en 2001 comparados con 46 en 2000 observados en el grupo de < 6 años; solo 2 casos en 2001, ambos en niños no vacunados, en comparación con 27 casos en 2000. La efectividad de la	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					vacunación en niños <6 años fue del 100% (94,27-100%).	
Salleras, 2003, España (Cataluña)	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: 2, 4 y 6 meses. Campaña: niños y adolescentes entre 6 y 19 años 	Datos de vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todas las edades	<p>Las tasas de incidencia acumuladas cada 4 semanas, en niños <6 años muestran la dramática disminución en la incidencia de la enfermedad durante la temporada epidémica 2000-2001, la cual se mantuvo durante la temporada epidémica 2001-2002.</p> <p>En contraste, en el grupo de 6-19 años, la disminución moderada observada durante la temporada epidémica 2000-2001 no se mantuvo durante la temporada epidémica 2001-2002. La efectividad de la vacunación en niños <6 años fue del 100% (94.27-100%)</p>	VE 100%
Romero, 2011, España (Galicia)	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: 2, 4 y 6 meses Una vez captación a todos los niños hasta 19 años; otra 	Sistema de vigilancia de meningitis	Aislamiento de N. meningitidis en una muestra estéril o detección del genoma de la bacteria en una muestra estéril o detección de la bacteria	13 a 25 años	La incidencia en 2004-2005 fue de 0,84 casos por 100.000, ésta se redujo a 0,18 casos por 100.000 en 2007-2008	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
	vez captación en individuos de 13 a 25 años que no había recibido la vacuna conjugada		en LCR o diplococos Gram negativos en LCR			
Morales, 2016, España (Navarra)	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: recién nacidos/infantes Campañas de captación: en 2000 para menores de 6 años; en 2004 menores de 17 	Datos de vigilancia	Identificación de N. meningitidis por PCR, aislamiento de LCR, identificación de N. meningitidis de una muestra estéril	< 15 años y adultos	Entre 1995 y 1999, la incidencia media anual de la enfermedad por meningococo C fue de 20,81 en niños menores de 1 año y de 14,13 casos por 100.000 y en niños de 1 a 4 años. En la primera parte del período posterior a la vacunación (2001-2003), la incidencia se redujo en un 100% en los 2 grupos menores de 5 años ($p < 0,001$). En la segunda parte del período posterior a la vacunación (2004-2014), se consolidó la disminución de la incidencia en 95% en los niños de 1 año ($p < 0,001$) y en 100% en niños de 1 a 4 años ($p < 0,001$)	Disminución de la incidencia en 100% y 95% VE 96%
Martin, 2014,	<ul style="list-style-type: none"> Rutina: infantes 	Estadísticas administrativas	"Definimos las enfermedades de	< 15 años	Las tasas de ingreso por persona por 100.000 niños	Disminución del 66% en

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> • Campaña de captación en menores de 19 años 	recolectadas rutinariamente del cuidado hospitalario.	acuerdo con los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) y los casos incluidos si el diagnóstico se registró como diagnóstico primario o uno secundario".		disminuyeron en un 66%: de 26,68 (25,59 a 42,77) en 1999 a bajaron a 9,10 (8,48 a 9,71) en 2011.	las tasas de admisión
Vacuna 4CMenB (sub-unidad de proteína)						
Parikh, 2016, Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> • Rutina: 2 a 4 meses • Captación de oportunidad para 3 y 4 meses de edad 	Datos de vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Bebés nacidos a partir de mayo de 2015	La efectividad de dos dosis de vacuna fue 82,9% (IC 95% 24,1-95,2) para todos los casos de MenB	Reducción de la tasa de incidencia del 50%. VE 82,9%

Tabla 2-6. Impacto de las vacunas meningocócicas para la estrategia campaña de captación (catch-up)

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
Vacuna MCCV (conjugada)						
De Wals, 2004, Canadá (Quebec)	Una dosis para todas las personas de 2 a 20 años	Estudio observacional poblacional	Enfermedad meningocócica del serogrupo C	Todas las edades	Las tasas de incidencia fueron de 1,04 por millón en 1996-2000, 7,84 en 2001 ($P=0,001$) y 3,63 en 2002. Para el grupo de edad seleccionado para la vacunación, la incidencia aumentó de 2,90 por millón en 1996-2000 a 21,47 en 2001, luego disminuyó a 3,26 en 2002. Para aquellos de 21 años en adelante, la incidencia fue similar entre 2001 (3,26) y 2002 (3,77)	Efectividad de la vacuna 96,8%
Cruz Rojo, 2005, España (Andalucía)	Menores de 10 años	Vigilancia meningocócica de Andalucía	Enfermedad meningocócica	Menores de 10 años	La incidencia anual en <10 años antes de la vacunación fue de 8,2 por 100.000 habitantes y después de la vacunación de 2,0 por 100.000 habitantes, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En la población de más de 10 años no se ha producido ni esa tendencia a la baja en la incidencia, ni una diferencia significativa entre las tasas anuales promedio de ambos períodos (tasas de 1.2 y	No reportado

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
					1.0, respectivamente)	
Vacuna MenC (polisacárido)						
Kupek, 2001, Brasil (Santa Catarina)	Todos los niños entre 6 meses y 14 años	Sistema Nacional de Vigilancia	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio	Todas las edades	En población general la VE fue 74,3% (52,7% a 99,6%), y en niños de 6 meses a 14 años fue de 93,1% (85,2% a 100%)	VE 74,3% y en niños de 6 meses a 14 93,1%
Vacuna ACYW y A+C (polisacárido)						
De Wals, 2001, Canadá (Quebec)	Todas las personas entre 6 meses y 20 años	Casos reportados a las autoridades regionales de salud por médicos, laboratorios de hospitales y laboratorios provinciales que sirven como centro de referencia de N. meningitidis.	Enfermedad meningocócica entre 1990 -1998 y enfermedad meningocócica del serogrupo C probada por cultivo entre 1993-1998	Todas las edades	La incidencia de la enfermedad del serogrupo C disminuyó después de la campaña de inmunización masiva, de 1,4 por 100.000 en 1990-1992 a 0,3 por 100.000 en 1993-1998, y la incidencia global de otros serogrupos se mantuvo estable en 0,7 por 100.000, con un pequeño aumento en la proporción de casos causados por el serogrupo Y. La protección del serogrupo C MCD se observó en los primeros 2 años después de la administración de la vacuna (VE, 65%; IC 95%: 20% - 84%), pero no en los siguientes 3 años.	VE 65% en los primeros dos años, posteriormente 0%
Vacuna Menpovax A+C (polisacárido)						
Goicoechea Saez, 2003,	18 meses a 19 años	Registros clínicos de	Enfermedad meningocócica	Niños hasta 15 años	La tasa de incidencia del serogrupo C se redujo después	VE 83,7% para niños de

Autor, año, país (ciudad)	Esquema de vacunación	Fuente de datos	Definición de caso	Grupo poblacional en el que se midió el impacto	Impacto (como fue reportado)	Estimación del impacto
España (Valencia)		hospitales públicos	invasiva		de la campaña de vacunación de 5.82 / 105 habitantes en 1997 a 1.68 / 105 habitantes en 1998. Tasas similares a las anteriores al momento previo a la vacunación fueron registradas tres años después de la campaña, muestran un aumento en la enfermedad causada por el serogrupo B en los últimos 2 años. 61% de las secuelas fueron entre niños menores de 5 años de edad. La letalidad fue mayor para el serogrupo C. La eficacia de la vacuna tres años después de la campaña fue del 83.7% para el rango de edad de 5-14 años y del 69.1% para el rango de edad de 19 meses-4 años	5 a 14 años y de 69,1% para niños de 19 meses a 4 años.
Vacuna A+C (dos vacunas diferentes) (polisacárido)						
Pereiro, 2001, España (Valencia)	18 meses a 19 años	Vigilancia activa poblacional	Enfermedad meningocócica confirmada por laboratorio o manifestaciones clínicas	Niños menores de 15 años	Tasa acumulada de incidencia: <ul style="list-style-type: none"> - 1996: 10.6 por 100.000 - 1997: 15.2 por 100.000 - 1998: 7.9 por 100.000 	No reportado

3 Información de la vigilancia post-comercialización

El sitio Medwatch de la FDA, el sitio de farmacovigilancia de INVIMA, el sitio de la European Medicines Agency y el sitio de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency no arrojaron información acerca de la seguridad relacionada con las vacunas de meningococo.

El Instituto Nacional de Salud para el 2017 reportó 595 ESAVIS, de los cuales el 1.5% de los eventos fueron relacionados con la vacuna anti meningococo y estos eventos corresponden a los reportados dentro de la literatura (6).

Cabe anotar que no hay información referente a la cantidad de vacunas aplicadas o de la población que recibió la vacuna.

Referencias

1. Public Health England. Meningococcal: The green book. In: The Green book. V.10. 2016. p. 1–16.
2. Pellegrino P, Perrone V, Radice S, Capuano A, Clementi E. Immunogenicity of meningococcal quadrivalent (serogroup A, C, W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2015;92:31–9.
3. Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(4):313–28.
4. Velez-van-Meerbeke A, Medina-Silva N, Besada-Lombana S, Mojica-Madero JA. Epidemiología de la enfermedad por meningococo en Colombia. *Infectio.* 2016;19–24.
5. Oliveira LH De, Jauregui B, Carvalho AF. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines : a review. *Pan Am J Public Heal.* 2017;41:e158.
6. Sastoque Díaz LA. EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN INFORME DEL EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN, HASTA EL PERIODO EPIDEMIOLÓGICO XI, COLOMBIA, 2017. Bogotá; 2017.
7. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2017 May 12]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC
8. OPS. Alerta epidemiológica Meningitis meningocócica (fiebre cerebroespinal). 2012.
9. Ministerio de Salud y Protección Social M, Instituto Nacional de Salud I. LINEAMIENTOS PARA EL ABORDAJE INTEGRAL DE BROTES DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN EL CONTEXTO DE LA ATENCIÓN INTEGRAL EN SALUD. Bogotá; 2016.
10. Instituto de Evaluación de Tecnología en salud I. Vacuna meningococo. Medicamentos a un clic. 2017.
11. Instituto Finalay de Vacunas I. VA-MENGOC-BC . Vacuna antimeningocócica BC. La Habana; 2018.
12. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos I. Sivicos - Consulta datos de productos. Base de datos. 2016.
13. group TG working. GRADE working group.
14. World Health Organization - WHO. WHO Model List of Essential Medicines for Children 6th. 2017.
15. World Health Organization - WHO. WHO Model List of Essential Medicines 20th. 2017.
16. Díaz M, Peña E, Mejía A, Flórez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en

- Salud - IETS; 2014.
17. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. Green S, editor. 2011. Available from: <http://handbook.cochrane.org/>
 18. Liberati A, Altman D, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;07/28. 2009;62:e1-34.
 19. Ochoa-Azze R, García-Imia L. Efectividad de la vacuna VA-MENGOC-BC® contra cepas heterólogas de meningococo B. *Vaccinmonitor*. 2016;25(2):43–8.
 20. Pöllabauer EM, Petermann R, Ehrlich HJ. Group C Meningococcal Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine: A Meta-Analysis of Immunogenicity, Safety and Posology. *Hum Vaccin*. 2005;1(4):131–9.
 21. Lee HJ, Choe YJ, Hong Y-J, Kim K-H, Park SE, Kim Y-K, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea—A randomised trial. *Vaccine*. 2016;34(9):1180–6.
 22. Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: A new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infect Drug Resist*. 2014;7:85–99.
 23. Patel M, Lee C. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1).
 24. Harder T, Koch J, Wichmann O, Hellenbrand W. Predicted vs observed effectiveness of outer membrane vesicle (OMV) vaccines against meningococcal serogroup B disease: Systematic review. *J Infect*. 2017;75(2):81–94.
 25. Fijen CAP, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement- deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol*. 1998;114(3):362–9.
 26. Carter, N. J. (2013). Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB; Bexsero®): a review of its use in primary and booster vaccination. *BioDrugs*, 27(3), 263-274.
 27. Ghanem, S., Hassan, S., Saad, R., & Dbaibo, G. S. (2013). Quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT): a review. *Expert opinion on biological therapy*, 13(8), 1197-1205.
 28. Lakos, A., Torzsa, P., & Ferenci, T. (2016). Bexsero, a novel vaccine against meningococcus. *Orvosi hetilap*, 157(7), 242-246.
 29. Rodríguez AP, Meneses FD, Ortega MR. Efectividad de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC en el primer año de vida, Cuba, 1997-2008. *Rev Cuba Med Trop*. 2011;63(2):155–60.
 30. Rojo CC, Gil CG, Vera JN, Morcillo AM. Enfermedad meningocócica e

impacto de la vacunación sistemática con la vacuna conjugada antimeningocócica C en un área sanitaria de Andalucía. Rev Esp Salud Publica. 2005;79(6):655–63.

31. Whiting P, Savovic J, Higgins JP, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. J Clin Epidemiol. 2015/06/21. 2016;69:225–34.

Anexo 1. Metodología y resultados

1. Revisión sistemática de la literatura

Se llevó a cabo una revisión sistemática de literatura, tipo revisión panorámica (*Overview*) para las dos preguntas de investigación. La síntesis se concentró en revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados. Esta evaluación se realizó de acuerdo con un protocolo definido a priori por el grupo desarrollador. La metodología empleada para la preparación de este reporte se basa en el “Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud” del IETS (16).

A continuación, se describe en detalle los métodos y los resultados del proceso.

1.1. Criterios de elegibilidad

Los estudios se tamizaron y seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión descritos en el *Cuadro 1*

Cuadro 1 Criterios de elegibilidad.

Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Población, intervención, comparación, desenlaces y tiempo: según la pregunta PICOT. ▪ Estudios: <ul style="list-style-type: none"> - Diseño: para la pregunta principal se priorizó la selección de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, considerando revisiones con o sin metanálisis (en parejas “pairwise”, indirecto o en red). Para determinar que los estudios correspondieran a revisiones sistemáticas, se tomaron en cuenta los criterios propuestos en el manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (17). Dados los desenlaces de interés de la pregunta secundaria, se priorizó la selección de revisiones sistemáticas o con componentes de revisiones sistemáticas. - En caso de no identificar revisiones sistemáticas de literatura que respondan a la pregunta de investigación se consideró el uso de estudios primarios tipo ensayos clínicos. - Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados debido a que la información reportada es incompleta para evaluar su calidad metodológica, además, es posible que los resultados de los estudios puedan cambiar significativamente entre la presentación inicial en un evento científico y la publicación final. - Idioma de publicación: inglés o español. - Estado de publicación: estudios publicados, en prensa o literatura gris. - Fecha de publicación: ninguno. - Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones
------------------------	---

	del efecto individuales (por cada estudio primario) o estimaciones combinadas (metanálisis), que fuesen atribuibles a la comparación de interés y al menos a un desenlace crítico, según la pregunta PICOT previamente descrita.
Criterios de exclusión	Ninguno.

1.2. Búsqueda de evidencia

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de la literatura, con el objetivo de identificar estudios relevantes sobre la efectividad, seguridad e impacto para las comparaciones y población definida según la pregunta PICO. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane (17). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado.

1.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultaron las siguientes bases de datos: EMBASE <1974 to 2017 November 30>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present, Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Wiley), y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx).

Para el desarrollo de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta de evaluación en formato PICO. Con base en los términos clave “Meningococcal Vaccines”, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica. La sintaxis de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, DeCS y Emtree) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. El algoritmo de búsqueda se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, y se limitó empleando filtros validados (propios de cada base de datos) para revisiones sistemáticas.

Las búsquedas se realizaron en diciembre de 2017, sin restricción de idioma. Las estrategias de búsqueda se presentan a continuación:

1.2.2. Reporte de búsqueda electrónica de literatura (RSL)

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase (1974 to 2017 November 30), Ovid MEDLINE(R) (In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present)
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	01/12/2017
Rango de fecha de búsqueda	2012-2017

Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Humanos Mejor balance entre sensibilidad y especificidad
Estrategia de búsqueda	1 exp Meningococcal Vaccines/ (9616) 2 Vaccine\$ Meningococcal.tw. (100) 3 Menactra.tw. (420) 4 Tetravalent Meningococcal Vaccine\$.tw. (34) 5 Menomune.tw. (252) 6 Menveo.tw. (267) 7 Bivalent Meningococcal Vaccine\$.tw. (12) 8 Meningococcal Polysaccharide Vaccine\$.tw. (456) 9 meningococcal vaccine\$ group A.tw. (2) 10 meningococcal vaccine\$ group B.tw. (3) 11 meningococcal vaccine\$ group C.tw. (2) 12 meningococcal vaccine\$ group Y.tw. (0) 13 meningococcal vaccine\$ group W.tw. (0) 14 neisvac.tw. (199) 15 VA MENGOC BC.tw. (127) 16 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (9908) 17 limit 16 to humans (8843) 18 limit 17 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" (2022) 19 limit 18 to last 5 years (655)
Referencias identificadas	Total: 655 Sin duplicados: 525

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR Database of Abstracts of Reviews of Effects - DARE
Fecha de búsqueda	01/12/2017
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 Meningococcal Vaccine 609 #2 Tetravalent Meningococcal Vaccine 42 #3 Bivalent Meningococcal Vaccine 24 #4 Meningococcal Polysaccharide Vaccine 239 #5 #1 or #2 or #3 or #4 24
Referencias identificadas	Total: 24 Sin duplicados: 24

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx
Fecha de búsqueda	01/12/2017
Rango de fecha de búsqueda	Ninguna
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	tw:((tw:(vacuna meningocócica)) OR (tw:(vacuna meningocócica))) AND (instance:"regional") AND (mj:("Vacunas Meningococicas")) 69 sin duplicados 66
Referencias identificadas	Total: 69

Sin duplicados: 66

1.2.3. Reporte de búsqueda electrónica de literatura Ensayos Clínicos

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Fecha de búsqueda	01/12/2017
Rango de fecha de búsqueda	2012-2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	#1 Meningococcal Vaccine 609 #2 Tetravalent Meningococcal Vaccine 42 #3 Bivalent Meningococcal Vaccine 24 #4 Meningococcal Polysaccharide Vaccine 239 #5 #1 or #2 or #3 or #4 Publication Year from 2012 to 2017 222
Referencias identificadas	Total:222 Sin duplicados: 222

1.2.4. Métodos de búsqueda complementarios

A partir de los estudios seleccionados para la síntesis de evidencia, se realizó una búsqueda manual en bola de nieve basada en la revisión de los listados de referencias bibliográficas correspondientes.

1.3. Gestión documental

Para cada búsqueda en bases de datos electrónicas se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. Las estrategias de búsqueda fueron almacenadas en formato electrónico para su actualización. Cada listado de referencias bibliográficas fue descargado en una biblioteca del programa Mendeley®, donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

Los resultados de esta fase de la evaluación fueron resumidos mediante un diagrama de flujo PRISMA (18).

1.4. Tamización de referencias y selección de estudios

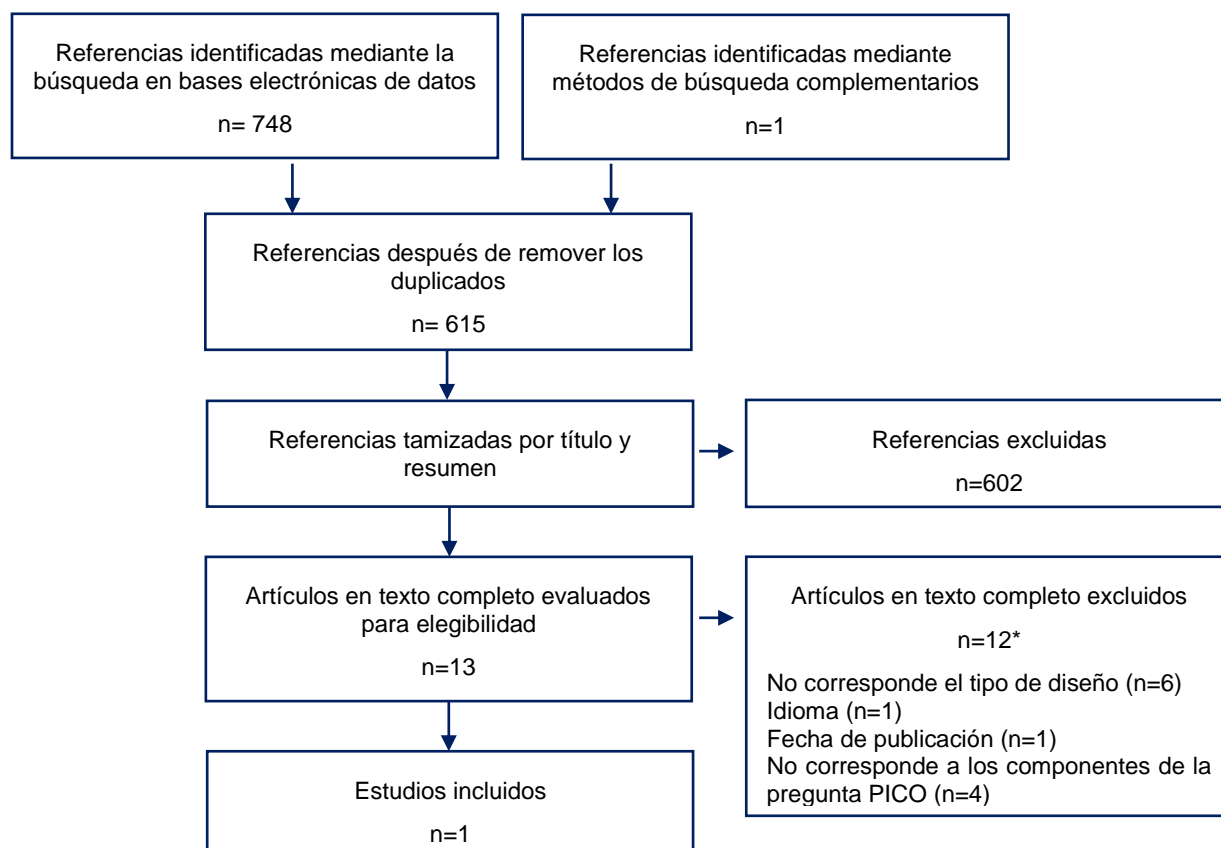
El total de referencias identificadas fue tamizado por dos revisores (LC, CS) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos en el protocolo de la evaluación. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, los revisores (LC, CS) verificaron que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante el examen de cada publicación en texto completo.

Los resultados de esta etapa de la evaluación fueron descritos mediante un diagrama de flujo PRISMA (18) ver *Figura 1*, *Figura 2* y *Figura 3*.

Las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y de los estudios excluidos (junto con las respectivas razones para su exclusión) para la pregunta principal se presentan en el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** y en el *Listado 2*, respectivamente. Las referencias bibliográficas de los estudios incluidos y de los estudios excluidos para la pregunta secundaria se presentan en el **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**³ y en el *Listado 4*, respectivamente.

Figura 1. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de revisiones sistemáticas pregunta principal.



*Las razones de exclusión detalladas de la exclusión en texto completo se presentan el listado 2.

Figura 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de Ensayos clínicos pregunta principal

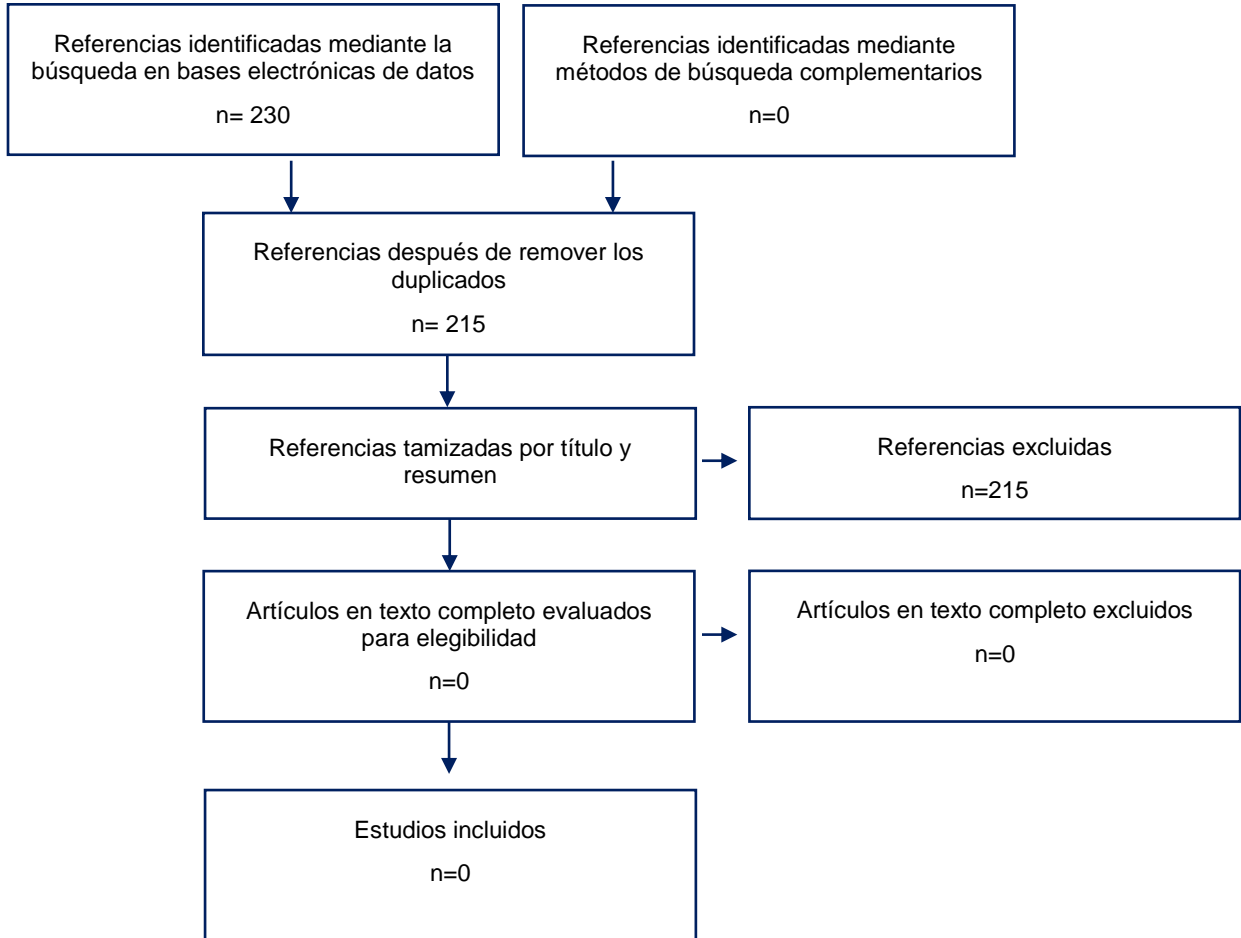
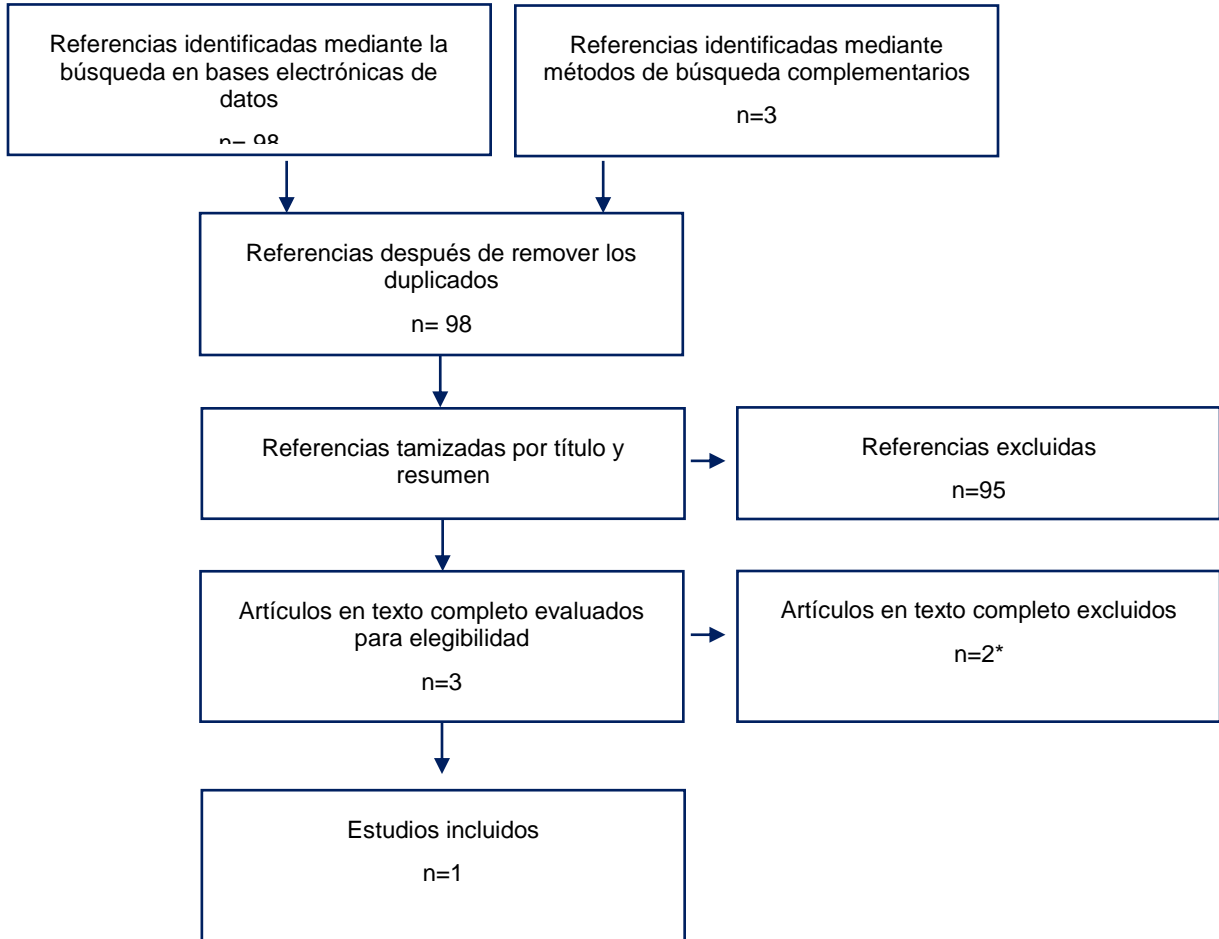


Figura 3. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de Revisiones sistemática pregunta secundaria



* Las razones de exclusión detalladas de la exclusión en texto completo se presentan el listado 4.

Listado 1. Estudios incluidos, pregunta principal

Pellegrino P, Perrone V, Radice S, Capuano A, Clementi E. Immunogenicity of meningococcal quadrivalent (serogroup A, C, W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* [Internet]. 2015;92:31–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2014.10.006>

Listado 2. Estudios excluidos en la fase de selección por texto completo y razones para su exclusión, pregunta principal

1. Ochoa-Azze R, García-Imia L. Efectividad de la vacuna VA-MENGOC-BC® contra cepas heterólogas de meningococo B. *Vaccimonitor*. 2016;25(2):43–8. No corresponde a los componentes de la pregunta PICO (19)
2. Pöllabauer EM, Petermann R, Ehrlich HJ. Group C Meningococcal Polysaccharide-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine: A Meta-Analysis of Immunogenicity, Safety and Posology. *Hum Vaccin* [Internet]. 2005;1(4):131–9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/hv.1.4.2018>. Fecha de publicación (20).
3. Lee HJ, Choe YJ, Hong Y-J, Kim K-H, Park SE, Kim Y-K, et al. Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea—A randomised trial. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(9):1180–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X16000773>. No corresponde al tipo de diseño (21).
4. Hedari CP, Khinkarly RW, Dbaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: A new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infect Drug Resist*. 2014;7:85–99. No corresponde al tipo de diseño (22).
5. Patel M, Lee C. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;(1). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001093.pub2>. No corresponde a los componentes de la pregunta PICO (23).
6. Harder T, Koch J, Wichmann O, Hellenbrand W. Predicted vs observed effectiveness of outer membrane vesicle (OMV) vaccines against meningococcal serogroup B disease: Systematic review. *J Infect* [Internet]. 2017;75(2):81–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2017.05.001>. No corresponde a los componentes de la pregunta PICO (24).
7. Fijen CAP, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. *Clin Exp Immunol*. 1998;114(3):362–9. No corresponde a los componentes de la pregunta PICO (25).
8. Carter, N. J. (2013). Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB; Bexsero®): a review of its use in primary and booster

- vaccination. BioDrugs, 27(3), 263-274. No corresponde con el tipo de diseño (26).
9. Ghanem, S., Hassan, S., Saad, R., & Dbaiho, G. S. (2013). Quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT): a review. Expert opinion on biological therapy, 13(8), 1197-1205. No corresponde con el tipo de diseño (27).
 10. Lakos, A., Torzsa, P., & Ferenci, T. (2016). Bexsero, a novel vaccine against meningococcus. Orvosi hetilap, 157(7), 242-246. Idioma de publicación (28).
 11. Rodríguez AP, Meneses FD, Ortega MR. Efectividad de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC en el primer año de vida, Cuba, 1997-2008. Rev Cuba Med Trop [Internet]. 2011;63(2):155-60. Available from: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=79544213&lang=es&site=ehost-live>. No corresponde al tipo de diseño (29).
 12. Rojo CC, Gil CG, Vera JN, Morcillo AM. Enfermedad meningocócica e impacto de la vacunación sistemática con la vacuna conjugada antimeningocócica C en un área sanitaria de Andalucía. Rev Esp Salud Pública. 2005;79(6):655-63. No corresponde al tipo de diseño (30).

Listado 3. Estudios incluidos, pregunta secundaria

Oliveira LH De, Jauregui B, Carvalho AF. Impact and effectiveness of meningococcal vaccines : a review. Pan Am J Public Heal. 2017;41:e158.

Listado 4. Estudios excluidos en la fase de selección por texto completo y razones para su exclusión, pregunta secundaria

Ali A, Jafri RZ, Messonnier N, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. Pathogens and Global Health. 2014;108(1):11-20. doi:10.1179/2047773214Y.0000000126. No corresponde al tipo de diseño.

Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. J Med Microbiol. 2002 Sep;51(9):717-22. No corresponde al tipo de diseño.

1.5. Evaluación de la calidad de los estudios

El riesgo de sesgos de la revisión sistemática seleccionada para responder a la pregunta principal fue valorado por un revisor (LC), empleando la herramienta ROBIS (31). A continuación, se describe la valoración del riesgo de sesgos.

Título de la revisión: Immunogenicity of meningococcal quadrivalent (serogroup A, C, W135 and Y) tetanus toxoid conjugate vaccine: Systematic review and meta-analysis
Autor principal y año de publicación: Pellegrino P., 2014
Nombre de la persona que aplicó la evaluación: LC
Fecha de la evaluación: 15/01/18

Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

<p>Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:</p>
<p>1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?</p> <p>Si</p>
<p>1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?</p> <p>Si</p>
<p>1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?</p> <p>Probablemente si</p>
<p>1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?</p> <p>Probablemente si</p>
<p>1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?</p> <p>Probablemente si</p>
<p>Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios</p> <p>Poco claro</p> <p>Justificación para la preocupación: Se mencionan los criterios de elegibilidad, sin embargo, no son específicos en términos fechas de publicación, idioma, calidad de los estudios etc.</p>

<p>Dominio 2: identificación y selección de los estudios</p>
<p>Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):</p>
<p>2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?</p> <p>Si</p>
<p>2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?</p> <p>Si</p>
<p>2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles como fue posible?</p> <p>Si</p>
<p>2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?</p> <p>Probablemente si</p>
<p>2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?</p> <p>Si</p>
<p>Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios</p> <p>Bajo</p> <p>Justificación para la preocupación: Se describe el proceso para la identificación y selección de los estudios.</p>

Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios
Describe los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:
3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos? No hay información
3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados? Si
3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis? Si
3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados? No
3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos? No
Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios Alto Justificación para la preocupación: No se evaluó la calidad de los estudios primarios.

Dominio 4: síntesis y resultados
Describe los métodos para la síntesis:
4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería? Si
4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas? No hay información
4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos? Si
4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis? Si
4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)? Si
4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis? No
Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo

Justificación para la preocupación: No se abordaron los sesgos de los estudios primarios

Fase 3: juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Poco claro	Se mencionan los criterios de elegibilidad, sin embargo, no son específicos en términos de diseños, fechas de publicación etc.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Bajo	Se describe el proceso para la identificación y selección de los estudios.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Alto	No se evaluó la calidad de los estudios primarios
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Bajo	No se abordaron los sesgos de los estudios primarios

Riesgo de sesgos en la revisión

Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?

No

B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?

Probablemente si

C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?

Probablemente si

Riesgo de sesgos en la revisión

Poco claro

Justificación para el riesgo: No se presenta un aspecto muy importante como la evaluación de la calidad de los estudios primarios.

1.6. Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Las revisoras (LC y CS) realizaron la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces críticos, a partir de lo reportado en la publicación original de la revisión sistemática seleccionada para la síntesis. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

La exactitud en la extracción de los datos se controló evaluando la consistencia de las estimaciones incluidas en las tablas de evidencia, frente a los resultados presentados en la publicación original de la revisión incluida en la síntesis.