

## Artículos originales

Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

### RESULTADOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE INMUNIZACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA BC EN MENORES DE 1 AÑO EN CUBA

Dr. Antonio Pérez Rodríguez<sup>1</sup> y Dr. Félix Dickinson Meneses<sup>2</sup>

#### RESUMEN

---

La enfermedad meningocócica (EM) constituye en la actualidad un importante problema de salud en todo el mundo. La vacuna VA-MENGOC-BC ha sido aplicada en Cuba desde 1991 a niños menores de 1 año mediante el Programa Nacional de Inmunizaciones (PMI), cuyos resultados se decidieron valorar con el presente estudio. Se realizó un estudio descriptivo de morbilidad y mortalidad por EM y de acuerdo con los antecedentes vacunales de los 237 casos diagnosticados entre el 1ro. de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1996, y se estimó también la efectividad vacunal. Entre los resultados más importantes aparece la tasa de EM en este grupo de edad la cual ha disminuido de 49,9 a 13/100 000 habitantes, mientras la cobertura vacunal se ha incrementado por encima del 95 %, para alcanzar una efectividad vacunal por encima del 90 %. Fue desplazada la mayor incidencia a los 3 meses de edad, con una mayor frecuencia de enfermos en no vacunados. La letalidad general fue de 15,2 %. Se concluyó en que la aplicación de la VA-MENGOC-BC, como parte del PNI, disminuyó la morbilidad y mortalidad por la enfermedad meningocócica de los menores de 1 año de edad.

*Descriptores DeCS:* VACUNAS BACTERIANAS/uso terapéutico; NEISSERIA MENINGITIDIS/inmunología; INFECCIONES MENINGOCOCICAS/prevenición & control; PROGRAMAS DE INMUNIZACION; EVALUACION; CUBA.

---

La enfermedad meningocócica (EM) constituye un problema de salud en muchos países del mundo, sobre todo en aquellos en vías de desarrollo.<sup>1</sup> De los 13 serogrupos de *Neisseria meningitidis* existentes, el A, B y C causan la mayor parte de los enfermos.

Las variantes clínicas más graves de la enfermedad, la meningococemia y la meningoencefalitis, provocan con frecuencia cuadros de extrema gravedad, con serias secuelas y una alta mortalidad, en la que se afecta mayormente a las edades extremas de la vida, sobre todo en la

---

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Investigador Titular.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado y Máster en Epidemiología.

población infantil menor de 5 años,<sup>2</sup> y es en el primer año de vida donde la enfermedad puede causar más estragos.

De las vacunas existentes para la prevención de esta enfermedad,<sup>3-5</sup> VAMENGOC-BC es la que ha mostrado una mayor eficacia y efectividad<sup>6-8</sup> contra el serogrupo B y ha sido aplicada a lactantes desde 1991 mediante el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI).

Estas consideraciones motivan la valoración de los resultados de 6 años de aplicación sistemática de dicha vacuna, como parte de la estrategia de la salud pública en la República de Cuba a un grupo de edad tan vulnerable.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de 237 niños menores de 1 año diagnosticados con EM en el período entre el 1ro. de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 1996, los cuales fueron notificados mediante el Sistema de Información Directa (SID). Toda la información se obtuvo de las actividades de vigilancia y control de foco establecidas nacionalmente y validada por los epidemiólogos de los respectivos territorios, junto con la amplia cobertura de los servicios de salud existentes en Cuba, la cual permite una alta confiabilidad.

Se consideró como enfermo o caso a todo aquél con manifestaciones clínicas compatibles con la enfermedad meningocócica y el aislamiento de *N. meningitidis* de la sangre y/o líquido cefalorraquídeo (LCR), y/o con una prueba de antígeno positiva para meningococo, y/o una microscopia directa positiva a diplococos arriñonados gramnegativos, excepcionalmente por criterio clínico-epidemiológico de expertos. Como vacunado se consideró a todo individuo

que había recibido 2 dosis de la vacuna VAMENGOC-BC, y de estos correctamente vacunados a aquéllos que recibieron las dosis con un intervalo entre 42 y 56 días.

La cobertura vacunal se obtuvo de los datos disponibles en la Dirección Nacional de Epidemiología, y los estimados de nacidos vivos de la Dirección Nacional de Estadística del MINSAP.

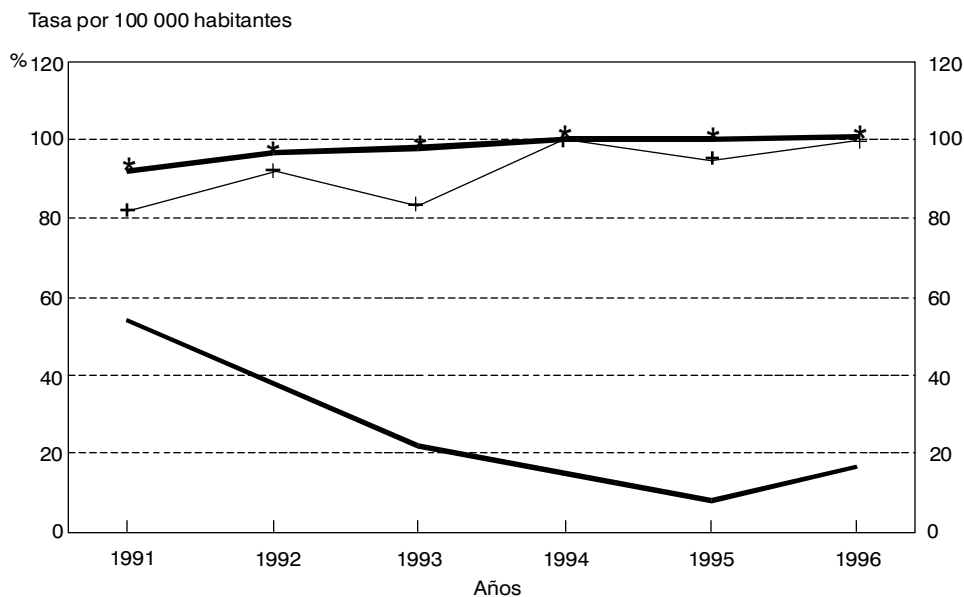
Se analizó el comportamiento de la enfermedad, y se calcularon las tasas específicas de incidencia por año de ocurrencia, distribución por meses de edad, letalidad y formas clínicas según el antecedente vacunal. También se calculó el tiempo transcurrido entre las dosis, a partir de las fechas de aplicada la primera y segunda dosis y se obtuvo la distribución de frecuencias absolutas y relativas de acuerdo con diferentes intervalos de tiempo.

Para medir la efectividad de la vacuna (EV) se utilizó la fórmula de Orenstein<sup>9</sup>  $EV = P - C/P(1-C) \times 100$ , donde P=proporción de población vacunada o cobertura vacunal y C = proporción de enfermos vacunados.

Para el procesamiento y presentación de los datos se utilizaron los paquetes EPIINFO 6,0, Harvard Graphics y Word para WINDOWS 95 versión 7,0.

## RESULTADOS

La tasa de EM ha disminuido paulatinamente de 49,9/100 000 habitantes en 1991 hasta 13/100 000 habitantes en 1996, mientras la cobertura vacunal se ha incrementado con tendencia a la estabilización por encima del 95 %, en los últimos 3 años. Por otra parte la efectividad de la vacuna fluctuó entre 90,4 y 100,0 % y se observó a partir de 1992 que las cifras se estabilizaron por encima del 95 % (fig.1).



|             |     |      |      |      |      |      |      |
|-------------|-----|------|------|------|------|------|------|
| Tasa        | —●— | 49,9 | 37,2 | 22,5 | 14,9 | 7,6  | 13   |
| Cobertura   | -+- | 82,9 | 90,6 | 84,3 | 100  | 96,3 | 99,5 |
| Efectividad | *—  | 90,2 | 95,8 | 95,7 | 100  | 98,9 | 99,8 |

FIG 1. Tasa de enfermedad meningocócica, cobertura y efectividad de la vacuna VA-MENGOC-BC según años. Cuba, 1991-1996.

Algo más del 55 % del total de 237 lactantes enfermos en el período ocurrieron entre los no vacunados, alrededor del 30 % en vacunados, mientras que el 12,7 % de los niños que enfermaron tenían una vacunación incompleta. Esta distribución se mantuvo similar en casi todos los años, con excepción del año 1995 en el que más de la tercera parte (76,9 %) de los casos ocurrieron entre los no vacunados.

Con menos de 6 meses de edad ocurrieron 131 (56,7 %) enfermos del total de 231 con edad precisada en meses, para corresponder 108 de ellos (82,5 %) a no vacunados y en los restantes, concentrado en parcialmente vacunados. Por el contrario en las edades a partir de los 6 meses ocurrieron un total de 100 casos (43,3 %), para corresponder 69 de ellos a vacunados (69,0 %). El 32,0 % (74 niños del total de

231) de todos los enfermos ocurrieron en los 3 primeros meses de vida y de ellos más de la mitad (38 casos) en el tercer mes. Contrariamente es de destacar la caída en la proporción de enfermos en cada mes de edad a medida que ésta aumenta en el subgrupo de los que tenían igual o mayor que 6 meses (tabla 1 y fig.2).

Entre los vacunados la EM ocurrió con mayor frecuencia (66,2 %) después de transcurridos 60 días de aplicada la última dosis. Se debe resaltar que en 9 niños (12,7 %) no había transcurrido 1 mes de la aplicación de la última dosis cuando comenzaron los primeros síntomas de la enfermedad. Más de la mitad de los vacunados tenían un intervalo entre dosis incorrecto, de los cuales la mayor proporción se ubica entre los que tenían más de 60 días de vacunados (tabla 2).

TABLA 1. *Enfermedad meningocócica en menores de 1 año según los meses de edad y antecedentes vacunales. Cuba. 1991-1996*

| Meses de edad | No     |       | Vacunación   |      |                   |      | Total* |       | Distribución porcentual |
|---------------|--------|-------|--------------|------|-------------------|------|--------|-------|-------------------------|
|               | Número | %     | Sí<br>Número | %    | Parcial<br>Número | %    | Número | %     |                         |
| 1             | 14     | 100,0 | -            | -    | -                 | -    | 14     | 100,0 | 6,1                     |
| 2             | 22     | 100,0 | -            | -    | -                 | -    | 22     | 100,0 | 9,5                     |
| 3             | 35     | 92,1  | -            | -    | 3                 | 7,9  | 38     | 100,0 | 16,4                    |
| 4             | 22     | 64,7  | 1            | 3,0  | 11                | 32,3 | 34     | 100,0 | 14,8                    |
| 5             | 15     | 65,2  | 1            | 4,4  | 7                 | 30,4 | 23     | 100,0 | 9,9                     |
| < 6 meses     | 108    | 82,5  | 2            | 1,5  | 21                | 16,0 | 131    | 100,0 | 56,7                    |
| 6             | 8      | 34,8  | 10           | 43,5 | 5                 | 21,7 | 23     | 100,0 | 9,9                     |
| 7             | 5      | 23,8  | 16           | 76,2 | -                 | -    | 21     | 100,0 | 9,1                     |
| 8             | 2      | 11,7  | 13           | 76,6 | 2                 | 11,7 | 17     | 100,0 | 7,4                     |
| 9             | 2      | 12,5  | 12           | 75,0 | 2                 | 12,5 | 16     | 100,0 | 6,9                     |
| 10            | 2      | 14,3  | 12           | 85,7 | -                 | -    | 14     | 100,0 | 6,1                     |
| 11            | 3      | 33,4  | 6            | 66,6 | -                 | -    | 9      | 100,0 | 3,9                     |
| ≥ 6 meses     | 22     | 22,0  | 69           | 69,0 | 9                 | 9,0  | 100    | 100,0 | 43,3                    |
| Total*        | 130*   | 56,3  | 71           | 30,7 | 30                | 13,0 | 231    | 100,0 | 100,0                   |

Fuente: SID.

\* Se excluyen 6 casos por edad no precisada.

Número de casos

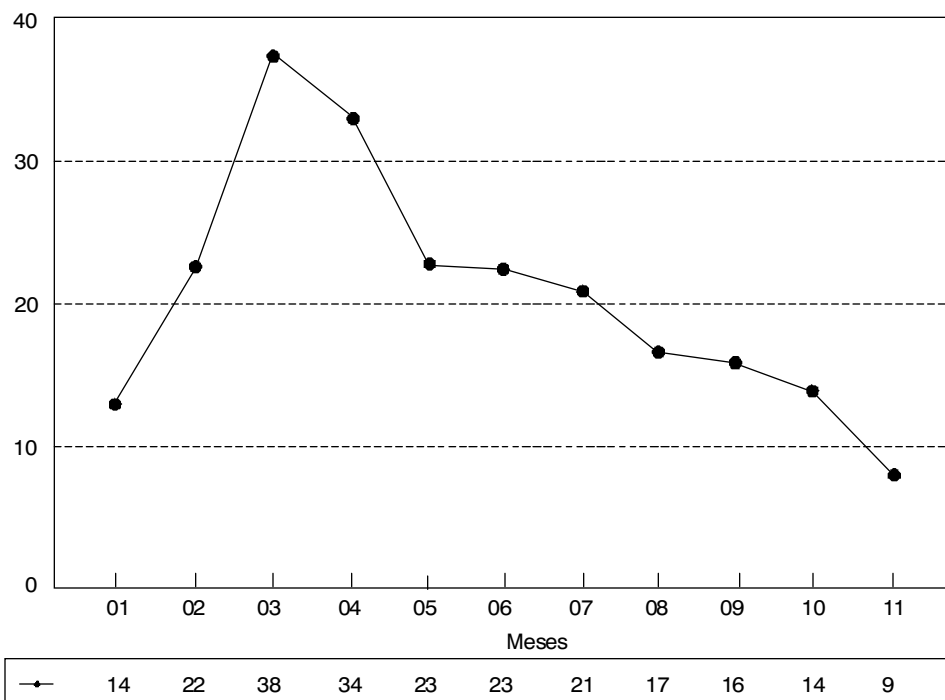


FIG 2. *Número de casos según edad en meses en el momento de la ocurrencia de la enfermedad. Cuba, 1991-1996*

La ocurrencia de meningoencefalitis predominó (87,0 %) en relación con la meningococcemia (13,0 %) en el total de 235 casos clasificados por formas clínicas. La proporción de meningococcemia en vacunados fue superior (16,9 %) comparado con los no vacunados (9,0 %). Un comportamiento similar a los no vacunados ocurrió entre los parcialmente vacunados (tabla 3).

TABLA 2. *Enfermedad meningocócica en menores de 1 año según días transcurridos desde la última dosis de vacuna hasta el inicio de los síntomas y la aplicación e interdosis correcta o incorrecta. Cuba. 1991-1996*

| Días transcurridos | Intervalo entre dosis |       |                      |       | Total* |       |
|--------------------|-----------------------|-------|----------------------|-------|--------|-------|
|                    | Correcto<br>Número    | %     | Incorrecto<br>Número | %     | Número | %     |
| 1-30               | 4                     | 12,9  | 5                    | 12,5  | 9      | 12,7  |
| 31-60              | 10                    | 32,3  | 5                    | 12,5  | 15     | 21,1  |
| ≥61                | 17                    | 54,8  | 30                   | 75,0  | 47     | 66,2  |
| Total*             | 31                    | 100,0 | 40                   | 100,0 | 71     | 100,0 |

Fuente: SID.

\*Dos casos sin precisar tiempo transcurrido.

La letalidad resultó más alta entre los parcialmente vacunados (23,3 %) y no vacunados (15,4 %), que entre los vacunados (11,3 %).

Se demostró en 161 casos el serogrupo B de *N. meningitidis*, de ellos 49(30,4 %) en vacunados, y sólo en 2 casos el serogrupo A, uno de ellos en vacunados.

## DISCUSIÓN

En 1991 se inicia en Cuba, y por primera vez en el mundo, la aplicación de una vacuna antimeningocócica BC, a los menores de 1 año mediante el PNI, con la estrategia de mantener altas coberturas vacunales y lograr un impacto en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por esta enfermedad en este grupo de alto

riesgo. A medida que ha transcurrido el tiempo, los niveles de cobertura se fueron incrementado hasta alcanzar cifras superiores al 95 % desde el año 1994, lo que originó el rápido descenso de las tasas de la enfermedad en Cuba. Por otra parte se observó que el comportamiento de la enfermedad en el período 1983-1991 tenía una mayor incidencia en grupos de entre 4 y 5 meses de edad, momento en que comienza la mayor exposición o contacto con la comunidad; además se observó un incremento a los 11 meses;<sup>10</sup> mientras que posterior a los 6 años de inmunización sistemática se logró un desplazamiento de la mayor ocurrencia hacia los 3 meses, y se redujo asimismo la incidencia en el grupo de 11 meses de edad.

Después de 6 años de aplicada la vacuna sistemáticamente, el pico de la incidencia se observa a los 3 meses de edad, para coincidir con el momento en que la protección natural de la madre al feto puede ya resultar insuficientemente protectora<sup>11,12</sup> y en el que además todavía no se ha iniciado la vacunación.

De otro modo no se recomienda la inmunización antimeningocócica rutinaria a niños por el corto período de duración de la inmunidad y las fallas en la protección que pueden ocurrir, en particular contra el meningococo B<sup>13</sup>. No obstante, la inmunización tempranamente aplicada durante una epidemia puede controlar la EM por los serogrupos A/C.<sup>13,14</sup> Existen evidencias del uso de la vacuna cubana antimeningocócica BC ante el incremento de la incidencia de EM al serogrupo B, con mejor protección en los grupos de igual o más de 4 años.<sup>15</sup>

El mayor porcentaje de ocurrencia de la enfermedad en el período evaluado ha sido en los lactantes no vacunados; aunque con el incremento de los niveles inmunitarios en el transcurso de los años

TABLA 3. *Enfermedad meningocócica en menores de 1 año según forma clínica y antecedentes vacunales. Cuba. 1991-1996*

| Forma clínica | No     |       | Vacunación |       |         |       | Total* |       |
|---------------|--------|-------|------------|-------|---------|-------|--------|-------|
|               | Número | %     | Número     | %     | Parcial | %     | Número | %     |
| MC            | 12     | 9,0   | 12         | 16,9  | 3       | 10,0  | 27     | 13,0  |
| MM            | 122    | 91,0  | 59         | 83,1  | 27      | 90,0  | 208    | 87,0  |
| Total         | 134*   | 100,0 | 71         | 100,0 | 30      | 100,0 | 235    | 100,0 |

Fuente: SID.

\*Faltan 2 casos por ignorarse la forma clínica en 1996.

debe aparecer una alta frecuencia de enfermos entre los vacunados, como se observó a partir de 1994. Los altos porcentajes de enfermos en vacunados y parcialmente vacunados ocurridos en 1991 son comprensibles, dado que la mayor frecuencia de enfermos estaba en esos momentos precisamente en los niños de alrededor de 5 meses de edad, lo que coincide con el período de inicio de la vacunación en forma sistemática.

Teniendo en cuenta el esquema de esta vacuna y dada la alta cobertura vacunal alcanzada en el período analizado, en parte explican por qué el 69 % de los enfermos ocurrieron en los vacunados, junto a otros elementos que se explicarán a continuación.

La incidencia del 69 % de enfermos vacunados entre los niños de igual o más de 6 meses se explica, por la edad en que concluye la inmunización y por la alta cobertura alcanzada en el período analizado, sin excluir otros factores que detallaremos posteriormente.

Algunos autores señalan que los menores de 1 año tienen una respuesta inmunológica pobre a la vacunación,<sup>16-18</sup> lo que puede influir en los fallos vacunales. Otros factores contribuyentes en éstos pudieran ser los errores en el intervalo de tiempo entre dosis que ocurrieron en más de la mitad de los enfermos vacunados, todo ello sin incluir los problemas relativos a

cadena de frío, técnicas incorrectas de aplicación y otros propios en la ejecución de un programa. Otro aspecto que se debe resaltar es que en 9 niños (>12 %) correctamente vacunados no había transcurrido 1 mes de la aplicación de la última dosis, cuando comenzaron los primeros síntomas de la enfermedad.

En general la forma clínica predominante fue la meningoencefalitis, y se constató que su proporción fue menor entre vacunados, lo que pudiera ser expresión de una mayor protección contra esta forma clínica en los inmunizados o por el contrario, que los vacunados que enferman lo hacen sólo con agentes muy virulentos.

El hecho de que la letalidad sea mayor en los lactantes no vacunados, muestra la posible influencia que puede tener esta vacuna en el desenlace fatal de esta enfermedad.

La *N. meningitidis* del serogrupo B resultó predominante, lo cual nos indica que aún continúa la circulación de este agente y que de no mantener la vacunación pudieran ocurrir brotes o una nueva epidemia.

A pesar de las fallas vacunales y programáticas, el hecho de haber modificado el comportamiento de la enfermedad en un grupo de edad tan vulnerable, constituye un importante aval para continuar la aplicación de la vacuna

en el PNI más aún cuando las estimaciones de la eficacia se corresponden con estos resultados.

Podemos concluir que la aplicación de la VA-MENGOC-BC, como parte del PNI,

ha resultado exitosa en la disminución de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad meningocócica de los menores de 1 año de edad.

#### AGRADECIMIENTOS

Al doctor *M. Galindo* por su colaboración en la obtención de los datos de la cobertura vacunal. A todo el personal que labora en los diferentes niveles del Sistema Nacional de Salud que de alguna forma ha contribuido a la realización del presente estudio.

#### SUMMARY

The meningococcal disease (MD) is currently an important health problem all around the world. The VA-MENGOC-BC vaccine has been used in Cuba since 1991, in children under 1 year of age, through the National Immunization Program (NIP), and its results were assessed in this study. A descriptive study was carried out on morbidity and mortality due to MD, and in concordance with the vaccine backgrounds of 237 cases diagnosed between January 1st., 1991, and December 31st., 1996; the vaccine effectiveness was also estimated. Among the most important results there is the MD rate in this age group, which has decreased from 49.9 to 13/100 000 inhabitants, while the vaccine coverage has increased over the 95 % to reach a vaccine effectiveness over the 90 %. The major incidence at 3 months of age was displaced, with greater frequency in non-vaccinated patients. The general mortality was of 15.2 %. It was concluded that the use of VA-MENGOC-BC as a part of the NIP, decreased the morbidity and mortality due to the meningococcal disease in children under 1 year of age.

*Subject headings:* BACTERIAL VACCINES/therapeutic use; NEISSERIA MENINGITIDIS/immunology; MENINGOCOCCAL INFECTIONS/prevention and control; IMMUNIZATION PROGRAMS; EVALUATION; CUBA.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nósof SD. Infecciones por meningococo. En: *Enfermedades infecciosas infantiles*. Moscú: Mir, 1980:302-12.
2. Martínez E. Enfermedad meningocócica. *Fisiopatología, cuadro clínico y pronóstico*. Rev Hosp Niños B Aires 1994;36(158/159):204-14.
3. Gómez LF. Vacunas contra Neisseria meningitidis B y C. *Memorias del XX Congreso Colombiano de Pediatría*. Julio 1997:98-103.
4. Vacunas contra la meningitis meningocócica: situación actual. Bol PAI 1994;15(2):13-5.
5. Froholm LO, Bernal BP, Bovre K. Meningococcal group B vaccine in Norway 1981-1982. NIPH Ann 1991;6:133-8.
6. Sierra G, Campa C, Varcárcel M. Vaccine against group B. *Neisseria meningitidis*. Protection trial and mass vaccination results in Cuba. NIPH Ann 1991;14(2):195-210.
7. Sierra G, Campa C, García I. Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VAMENGOC-BC against disease caused by serogroup B *N. meningitidis*. En: Achtman M, Marchal C, Morelli G, Seiler A, Thiesen B, eds *Neisseria 1990*. Berlin: Walter de Gruyter, 1991:129-34.
8. Almeida L, Rico O. Información general sobre la enfermedad meningocócica en Cuba. Vacuna para su prevención y alcance. Rev Hosp Niños B Aires 1994;36(158/159):234-41.

9. Orenstein WA, Roger HB, Alan RH. Assessing vaccine efficacy in the field: further observations. *Epidemiol Rev* 1988;10(10):212-40.
10. Rico O, Jiménez R, Pereira C. Enfermedad meningocócica y VAMENGOC BC en menores de 1 año. Cuba, 1983 a 1991. *Rev Cubana Med Trop* 1996;48(1):34-9.
11. Goldschneider Y, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus-II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969;129:1327-48.
12. Martínez E, Maciques R, González I, Moreno N, Rivera EG. Transplacental immunity to meningococcus B. *Rev Cubana Ped* 1990;62(5):692-8.
13. WHO. Other vaccines that can be used as a part of EPI. Immunization policy WHO/EPI/GEN 1995;03 rev 1:34-6.
14. Lennon D, Gellin B, Hood D, Leach DT, Woods GM, Williams P et al. Control of epidemic group A meningococcal disease in Auckland. *N Z Med J* 1993;106(948):3-6.
15. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the direct effectiveness of B C meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case control study. *Int J Epidemiol* 1995;24(5):1050-7.
16. Reguera M, Palmeiro S, Gutiérrez MM, Malberty A, Sotolongo F, García A. Estudio de cepas de *Neisseria meningitidis* circulantes en la Argentina 1991-1993 y ensayo de sueros de vacunados con una vacuna antimeningocócica de origen cubano contra cepas de diferentes serotipos y subtipos causantes de enfermedad. *Rev Hosp Niños B Aires* 1994;36(158/159):242-6.
17. Milagres LG, Lemos AP, Meles CE, Silva EL, Ferreira LH, Souza JA, et al. Antibody response after immunization of Brazilian children with serogroup C meningococcal polysaccharide noncovalently complexed with outer membrane proteins. *Braz J Med Biol Res* 1995;28(9):981-9.
18. Carbonare SB, Arslanian C, Silva ML, Farhat CK, Carneiro-Sampaio MM. The antimeningococcal vaccine VA-MENGOC-BC induced poor serum and salivary antibody response in young Brazilian children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(9):797-803.

Recibido: 13 de marzo de 1998. Aprobado: 1ro de abril de 1998.

Dr. *Antonio Pérez Rodríguez*. Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí». Autopista Novia del Mediodía, km 6, P.O. Lisa, Ciudad de La Habana, Cuba.