



SEIP

Sociedad Española de
Infectología Pediátrica

Noviembre 2024

Grupo de Trabajo de infecciones de manejo ambulatorio

Revisor

María Belén Hernández Rupérez

Referencia del artículo

Mohammed H, Peut C, McMillan M, Wang B, Sullivan TR, Marshall HS. THE ROLE OF SCHOOLS IN MENINGOCOCCAL CARRIAGE AMONG ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS IN SOUTH AUSTRALIA. *Pediatr Infect Dis J.* 2024 Apr 10. doi: 10.1097/INF.0000000000004362. Epub ahead of print. PMID: 38621163.

Resumen estructurado

Objetivo: analizar la influencia de las características de los colegios de educación secundaria en la prevalencia del estado de portador de *N. meningitidis* en la población adolescente.

Diseño: análisis observacional de los datos obtenidos a partir de un ensayo clínico controlado de gran tamaño aleatorizado en grupos (NCT03089086) realizado durante los años 2017-2018 con el objetivo de investigar el impacto de la vacunación con 4CMenB en el estado de portador de *N. meningitidis* en los estudiantes de secundaria en el sur de Australia¹.

Aunque los factores sociales y de comportamiento para el estado de portador de *N. meningitidis* fueron evaluados en el ensayo clínico original, este estudio se enfoca en las

características propias de los colegios y su relación con estado de portador de *N. meningitidis* en el momento inicial del estudio.

Los participantes completaron un cuestionario anónimo sobre características personales predisponentes (edad, sexo y etnia) y factores relacionados con la susceptibilidad y/o exposición a *N. meningitidis* (interacción social, tamaño del hogar, historia de tabaquismo, ingesta de antibióticos reciente e infección del tracto respiratorio superior). Además, se recopiló información relacionada con el nombre del colegio, curso escolar y régimen de residencia (internado o no).

El nivel socioeconómico de los colegios se determinó según el Índice de Ventaja Socioeducativa Comunitaria, en 3 grupos: < 970 (bajo), 970-1020 (medio) y >1020 (alto). De acuerdo con este índice la localización de las escuelas se clasificó en metropolitana, provincial, remota o muy remota.

El tamaño de la escuela se agrupó en 6 categorías: 1-100, 101-200, 201-300, 301-400, 401-500 y ≥ 501 estudiantes por curso.

Las escuelas se clasificaron según el sexo de sus alumnos: mixtas, exclusivas masculinas y exclusivas femeninas.

Respecto a la financiación, los colegios se agruparon en públicos/gubernamentales y privados/no gubernamentales.

Se obtuvieron muestras de faringe posterior en el momento de inicio del estudio en 2017. Cada muestra se analizó por PCR en tiempo real de *N. meningitidis* utilizando la detección del gen porA.

Estadística: estudio observacional descriptivo basado en datos recopilados de un ensayo clínico controlado aleatorizado previo (“B-Part-of-it”), realizado a nivel estatal en el sur de Australia. No se estimó un nuevo cálculo de tamaño muestral

Se aplicaron modelos de regresión logística univariante y multivariante para evaluar la relación entre las características de los colegios de secundaria y el estado de portador de meningococo, con el objetivo de tener en cuenta el agrupamiento a nivel escolar. En los modelos ajustados se incluyeron variables demográficas (sexo, etnia), factores de riesgo individuales (infección respiratoria de vías altas u odinofagia en el momento de recogida

de la muestra) y factores de riesgo conductual adicionales (consumo de tabaco, uso de cachimba la semana previa, días libres la semana previa, besos íntimos en la semana previa, relación sentimental y tratamiento antibiótico) identificados como potenciales predictores del estado de portador de meningococo según la literatura. Los resultados se expresaron en odd ratio ajustada (aOR) e intervalos de confianza del 95% (IC). Todos los análisis se realizaron en STATA versión 17.0. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética.

Resultados:

En total, participaron en el estudio 235 escuelas con 34.489 estudiantes de secundaria superior, de los años 10° a 12° (aproximadamente de 15 a 18 años). En el modelo ajustado final los datos disponibles correspondían a 32.311 estudiantes.

Las 235 escuelas, con una mediana de 248 estudiantes/escuela (rango intercuartílico: 170-355), incluyeron 214 escuelas mixtas, 7 exclusivas para niños y 14 exclusivas para niñas.

Respecto a la financiación de la escuela, 144 eran públicas (142 mixtas, 2 exclusivas para niñas) y 91 privadas.

En total, había 15 escuelas con régimen de internado, de las cuales 8 eran mixtas, 4 exclusivas para niñas y 3 exclusivas para niños.

Respecto a la localización, 124 escuelas se encontraban en áreas metropolitanas, 76 en áreas comarcales, 18 en áreas remotas y 17 en áreas muy remotas.

Se obtuvo una prevalencia global inicial del estado de portador en orofaringe de *N. meningitidis* del 3.6% (n=1222).

Se objetivó que los estudiantes que asistían a las escuelas con mayor número de estudiantes por año (≥ 501 estudiantes/curso) mostraron una mayor prevalencia portadores de *N. meningitidis* (OR ajustada=1,56; IC del 95%: 1,01-2,41; p=0,044), en comparación con los estudiantes de escuelas más pequeñas (1-100 estudiantes/curso). Sin embargo, el valor de p global no obtuvo significación estadística (p=0,086) que mostrara diferencias en el estado de portador de *N. meningitidis* entre las 6 categorías de escuela según el número de estudiantes por curso.

Respecto al tipo de escuela, se observó una mayor prevalencia del estado de portador de *N. meningitidis* en los estudiantes de escuelas exclusivas de niñas (OR ajustada: 1,48; IC del

95%: 1,10-1,98; $p=0,009$) o exclusivas de niños (OR ajustada: 1,51; IC del 95%: 1,05-2,16; $p=0,025$), en comparación con las escuelas mixtas.

De acuerdo con el tipo de residencia en la escuela, los estudiantes que asistieron a escuelas en régimen de internado tuvieron una mayor prevalencia de *N. meningitidis* en orofaringe (OR ajustada: 1,92; IC del 95%: 1,13-3,27; $p=0,016$).

Relativo al tipo de financiación de la escuela, los estudiantes de escuelas públicas mostraron una mayor prevalencia de *N. meningitidis* en orofaringe (OR ajustada: 1,32; IC del 95%: 1,09-1,61; $p=0,005$).

En cuanto a la localización de la escuela, después de los ajustes, no hubo asociación estadística con la prevalencia del estado de portador de *N. meningitidis*.

Conclusiones: Este estudio demuestra una correlación moderada entre las características de las escuelas de educación secundaria superior y el estado de portador de *N. meningitidis* en orofaringe de sus estudiantes. Las escuelas se consideran lugares donde los comportamientos sociales de sus estudiantes adolescentes podrían facilitar la transmisión bacteriana de *N. meningitidis*, contribuyendo a tasas elevadas de infección meningocócica invasiva en adolescentes.

Conflictos de intereses y fuentes de financiación: Este trabajo fue financiado por GSK. El consejo de investigación y desarrollo clínico de GSK revisó el protocolo, pero no tuvo ningún papel en la gestión o análisis de los datos. Los autores no revelaron conflictos de interés.

Comentario del revisor

Justificación.

Las escuelas de educación secundaria superior proporcionan un entorno y momento ideal para el estudio de los factores de riesgo asociados al estado de portador de *N. meningitidis* en orofaringe, a consecuencia del aumento en la prevalencia de portadores de esta bacteria desde los 15 años alcanzando su pico máximo a los 19 años, con una mayor transmisibilidad en este grupo de edad¹. Este aumento en la prevalencia de portadores de

N. meningitidis en orofaringe en adolescentes y adultos jóvenes podría probablemente explicarse debido a un aumento en el número e intimidad de los contactos sociales. Existen pocos estudios acerca de las características de las escuelas y la influencia en el estado de portador orofaríngeo de *N. meningitidis* de sus estudiantes, así como su transmisión.

Validez o rigor científico.

Se trata de un estudio que incluye un número elevado de participantes (n=34.489), con edades comprendidas entre los 15-18 años aproximadamente, tratándose de un periodo de alta prevalencia de portadores de meningococo en orofaringe, proporcionando con ello validez al estudio. Se emplearon modelos de regresión logística univariante y multivariante con el objetivo de corregir la agrupación a nivel escolar. Además, los resultados se ajustaron de acuerdo a variables demográficas, factores de riesgo social y de comportamiento, relacionados con el estado de portador de meningococo.

El estudio de portador en orofaringe de *N. meningitidis* se realiza en 2017, momento anterior a la instauración del programa de vacunación de meningococo B en el sur de Australia.

Aplicabilidad en la práctica clínica.

El mejor conocimiento de las características intrínsecas de las escuelas de secundaria conociendo los factores asociados a una mayor prevalencia de estado de portador de *N. meningitidis* en orofaringe en estudiantes, podrían facilitar la optimización de estrategias de prevención. Debido a que 4CMenB no demostró haber tenido un impacto en el estado de portador de genotipos de meningococo causantes de enfermedad, concretamente los programas de inmunización frente a 4CMenB, deberían enfocarse en la protección directa (individual) en los grupos de mayor riesgo.

En el estudio comentado, respecto al número de estudiantes por curso en las escuelas, globalmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el estado de portador de *N. meningitidis* entre ellos. Este resultado podría sugerir una relación compleja entre el tamaño de la escuela y el estado de portador, posiblemente influenciada por dinámicas sociales dentro del entorno escolar.

En cuanto al régimen de residencia, se objetivó una correlación positiva entre ser un estudiante de internado y el estado de portador de *N. meningitidis*. Este dato refleja el

impacto que tendría la convivencia comunitaria, los entornos cerrados y las interacciones sociales, en el aumento de portadores de *N. meningitidis* en los colegios con estudiantes internos. Se han descrito brotes de enfermedad meningocócica invasiva en entornos universitarios en Estados Unidos donde los estudiantes suelen vivir en colegios, muy probablemente debido a la mayor prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en este grupo de edad². La incidencia de enfermedad meningocócica invasiva, según datos de vigilancia de Estados Unidos desde 2015 hasta 2017, fue mayor entre los estudiantes universitarios que entre aquellos que no asistían a la universidad; siendo la incidencia anual promedio de la enfermedad por meningococo B superior a 5 veces mayor entre los estudiantes universitarios, y confirmándose que todos los brotes de EMI en universidades entre 2011 y marzo de 2019 fueron causados por meningococo B². De acuerdo a estos datos, debería considerarse recomendar proactivamente la vacunación antimeningocócica a estudiantes internos, en los lugares donde la vacunación frente al meningococo no esté incluida en un programa financiado.

Relativo al curso escolar, existe una asociación entre la prevalencia de portador de *N. meningitidis* y los cursos escolares de secundaria más altos, lo cual es consistente con la literatura, remarcando que la conducta dependiente de la edad y el aumento de las interacciones sociales incrementarían el estado de portador de *N. meningitidis*³.

En relación con la financiación y el tipo de escuela, se objetivó que los estudiantes de escuelas públicas y aquellas exclusivas de chicos o de chicas, presentaban de forma significativa una mayor prevalencia de portadores de *N. meningitidis*, probablemente vinculada a patrones de comportamiento como una mayor socialización. Los estudiantes de escuelas no mixtas podrían interactuar con una red social más amplia, incluyendo compañeros de su mismo sexo, así como del sexo opuesto de otras escuelas, lo que potencialmente podría aumentar la prevalencia de portadores de meningococo. De manera similar, las escuelas públicas suelen tener un mayor número de estudiantes en comparación con las escuelas privadas, contribuyendo a una mayor prevalencia de *N. meningitidis* en orofaringe secundario a un contacto más estrecho y una mayor interacción entre sus estudiantes, aumentando la posibilidad de transmisión del estado de portador.

En cuanto a la localización de la escuela no se encontró una asociación estadísticamente significativa con respecto al estado del portador de meningococo. Sin embargo, otros

estudios a nivel de toda la población del sur de Australia⁴, han detectado que en las áreas no metropolitanas hubo una tasa más alta de casos de enfermedad meningocócica invasiva, así como una mayor prevalencia de portadores de meningococo. Este dato podría ser debido a factores ambientales, explicándose que las condiciones climáticas secas, ventosas y polvorientas podrían estar correlacionados con una mayor prevalencia de portadores de meningococo.

En el estudio comentado, aunque las características propias del colegio se correlacionan de forma moderada con el estado de portador de *N. meningitidis*, no debemos olvidar que los factores individuales y el comportamiento social representan una influencia fundamental y más significativa respecto al aumento del estado de portador de *N. meningitidis* entre los adolescentes^{1,3}. Probablemente, la transmisión de meningococo esté más condicionada por los eventos sociales y las interacciones en el entorno escolar.

En consecuencia, los factores a nivel individual, como tener en el momento de recogida del hisopado faríngeo una infección respiratoria de vías altas, y comportamientos sociales, como consumir tabaco, uso de cachimbas, besar de forma íntima y acudir a bares o clubs, demostraron en el ensayo clínico original una asociación estadísticamente significativa con el estado de portador de *N. meningitidis*¹.

Un análisis secundario del ensayo clínico original publicó que el comportamiento social y las características propias personales, influyeron significativamente en el coeficiente de correlación intragrupo, observándose coeficientes de correlación intragrupo más altos para variables relacionadas con la susceptibilidad y/o la exposición a *N. meningitidis*, tales como tener una infección respiratoria de vías altas, pasar una o más noches fuera socializando o besar a una o más personas en la semana anterior⁵.

Otro estudio acerca del estado de portador de *N. meningitidis* entre los estudiantes de secundaria en Estados Unidos, notificó que más de 1/3 de los aislamientos faríngeos detectados se correspondían genéticamente con los de sus compañeros de su colegio, sugiriéndose una transmisión intraescolar de *N. meningitidis*⁶. Además, varios estudios han demostrado que el aislamiento de *N. meningitidis* persistente en orofaringe ha conducido a cambios genómicos rápidos que podrían representar una adaptación para mejorar la persistencia, transmisión y transición a una enfermedad invasiva⁶.

Limitaciones.

Se trata de un estudio secundario realizado a partir de los datos obtenidos de un ensayo clínico controlado aleatorizado previo con un objetivo primario diferente.

No se llevó a cabo un cálculo de tamaño muestral, que si se realizó en el ensayo clínico inicial.

Se trata de un estudio descriptivo, por lo que es difícil establecer asociaciones causales.

El estudio comentado se limita al estudio específico de las características intrínsecas de las escuelas de secundaria, sin estudiar los factores demográficos, individuales, sociales y conductuales, pues ya se han estudiado en estudios previos.

Bibliografía

1.- Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, Maiden MCJ, Ladhani SN, Ramsay ME, Trotter C, Borrow R, Finn A, Kahler CM, Whelan J, Vadivelu K, Richmond P. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med.* 2020 Jan 23;382(4):318-327. doi: 10.1056/NEJMoa1900236. PMID: 31971677.

2.- Marshall GS, Dempsey AF, Srivastava A, Isturiz RE. US College Students Are at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020 Apr 30;9(2):244-247. doi: 10.1093/jpids/piz024. PMID: 31077326; PMCID: PMC7192401.

3.- McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, Bednarz J, MacLennan JM, Maiden MCJ, Ladhani SN, Ramsay ME, Trotter C, Borrow R, Finn A, Kahler CM, Whelan J, Vadivelu K, Richmond PC, Marshall HS. B Part of It School Leaver Study: A Repeat Cross-Sectional Study to Assess the Impact of Increasing Coverage With Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis.* 2022 Feb 15;225(4):637-649. doi: 10.1093/infdis/jiab444. PMID: 34487174.

4.- Milazzo A, McMillan M, Giles L, Page K, Flood L, Marshall H. Geographical distribution of invasive meningococcal disease and carriage: A spatial analysis. *Epidemiol Infect.* 2024 Jan 18;152:e22. doi: 10.1017/S0950268824000116. PMID: 38234190; PMCID: PMC10894902.

5.- Whelan J, Marshall H, Sullivan TR. Intracluster correlation coefficients in a large cluster randomized vaccine trial in schools: Transmission and impact of shared characteristics.

PLoS One. 2021 Oct 14;16(10):e0254330. doi: 10.1371/journal.pone.0254330. PMID: 34648533; PMCID: PMC8516260.

6.- Mustapha MM, Marsh JW, Shutt KA, Schlackman J, Ezeonwuka C, Farley MM, Stephens DS, Wang X, Van Tyne D, Harrison LH. Transmission Dynamics and Microevolution of *Neisseria meningitidis* During Carriage and Invasive Disease in High School Students in Georgia and Maryland, 2006-2007. *J Infect Dis.* 2021 Jun 15;223(12):2038-2047. doi: 10.1093/infdis/jiaa674. PMID: 33107578; PMCID: PMC8205623.