

# VACUNA ANTIMENINGOCÓCICA

## 2018



Dr. Héctor Abate

- **Pediatra Infectólogo.** Sociedad Argentina de Pediatría, Certificación Profesional por el “Consejo de Certificación de Profesionales Médicos”, Academia Nacional de Medicina.
- **Subdirector Asistencial del Hospital Pediátrico “Dr. Humberto Notti” de Mendoza**
- **Ex Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Pediátrico “Dr. Humberto Notti” de Mendoza.**
- **Ex Presidente de la Sociedad Argentina de Pediatría. SAP - Filial Mendoza,** períodos 2008-11 y 2013-15.
- **Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas,** Universidad de Mendoza, Facultad de Ciencias de la Salud, carrera Medicina.
- **Consultor del Comité Nacional de Infectología** de la SAP, entidad matriz. Período 2017-19.
- **Docente del V Curso Argentina y II Curso Latinoamericano de Actualización en Inmunizaciones a Distancia.** Ministerio de Salud-Dirección General de Docencia e Investigación. Dirección de Capacitación y Docencia Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez-Buenos Aires-Argentina
- **Coordinador del Consenso de Vacunas** organizado por la Sociedad Argentina de Pediatría, Comité Nacional de Infectología.
- **Numerosas publicaciones nacionales e internacionales**

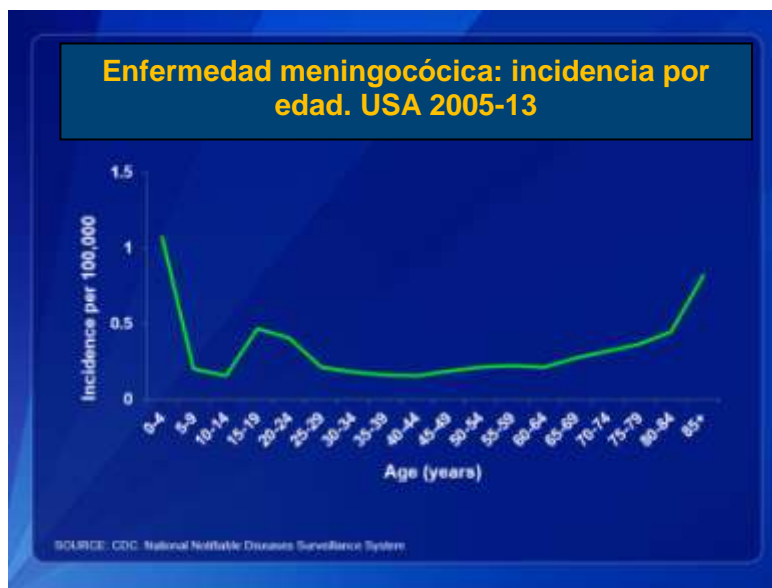
## 1- EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

La epidemiología de la enfermedad meningocócica (EM) cambia constantemente, con fluctuaciones importantes en la incidencia de la enfermedad en las distintas regiones y en la distribución de los serogrupos.

Con frecuencia, la aparición de casos de EM origina alarma en la comunidad y en los profesionales del área de salud. Si bien se ven afectados todos los grupos etarios, la mayor incidencia se observa en los niños menores de 5 años, especialmente en los menores de 1 año, con un pico entre los 3 y 6 meses. En los países desarrollados, le siguen en frecuencia los adolescentes y adultos jóvenes entre 16 y 21 años, especialmente los que viven en condiciones de hacinamiento (dormitorios estudiantiles, reclutas militares, etc.). En América Latina, este segundo pico no se observa o lo hace de manera poco notable. También se ha visto un incremento en mayores de 65 años.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima 1,2 millones de casos de enfermedad invasiva y 135.000 muertes anuales.

**Grafica 1:** Incidencia de EM por edad. Estados Unidos 2005-2013



*Neisseria meningitidis* (Nm) es una bacteria que puede causar una infección severa, principalmente meningitis (~50%) y sepsis (35-40%) o ambas, luego de un periodo



de incubación de 1 a 10 días (frecuentemente menos de 4 días). Más recientemente, varios casos de EM del serogrupo W en adolescentes presentaron síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos; estos casos tuvieron una alta tasa de mortalidad (5 de 15 individuos murieron dentro de las 24 horas de la hospitalización).

Es una enfermedad potencialmente fatal que se desarrolla rápidamente con fiebre, escalofríos, mal estado general, dolor en las extremidades, erupción maculopapular, petequiral o purpúrica. En los casos fulminantes, pese al diagnóstico y tratamiento adecuado, puede conducir a la muerte, por lo que se la considera una emergencia infectológica. La tasa de letalidad es variable de un 10-20%, elevándose hasta un 25% en los adolescentes. Algún tipo de secuela como sordera, trastornos neurológicos y circulatorios con riesgo de amputación de extremidades se presenta entre el 10 y 20% de los sobrevivientes, con gran impacto psicológico en los enfermos y familiares. Se estima que alrededor de un 36% de los sobrevivientes puede quedar con uno o más déficit físico, cognitivo o psicológico.

La susceptibilidad a la EM se ha asociado con bajos niveles de anticuerpos bactericidas en suero (SBA) para meningococo, de allí que la OMS ha aceptado un título de SBA, utilizando complemento humano exógeno (hSBA) > 1: 4 como correlato de protección.

Se consideran personas con mayor riesgo para contraer EM o formas recidivantes o por serogrupos menos comunes como X, Y, Z, aquellas con antecedentes de:

- Asplenia anatómica o funcional (incluida la enfermedad de células falciformes)
- Déficit persistente de componentes terminales de complemento C3, C5-C9, properdina, factor H o D.
- Terapia con eculizumab.
- Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.
- Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinada.
- Pacientes con VIH asintomáticos o sintomáticos, SIDA
- Niños, adolescentes y adultos alojados en instituciones semicerradas.
- Personal de las Fuerzas de Seguridad.
- Tripulación de aviones y navíos.
- Viajeros a las regiones epidémicas o hiperendémicas.



- Personal de laboratorio de microbiología u otras áreas que manipulan cepas de *Nm*.

Históricamente tres bacterias capsuladas han sido causa frecuente de meningitis y sepsis: *Haemophilus influenzae b (Hib)*, *Streptococcus pneumoniae (Spn)* y *Nm*. Hasta la década del 90, *Hib* fue la causa principal de meningitis bacteriana en la mayoría de los países del mundo. La inclusión de la vacuna conjugada contra esa bacteria, en los esquemas de vacunación obligatoria de los niños, redujo drásticamente la ocurrencia de la enfermedad. Igual tendencia se está presentando en países que incorporaron la vacuna conjugada para *Spn* a calendario, por lo que *Nm* pasó a ser el agente etiológico más frecuentes de las Meningitis bacterianas.

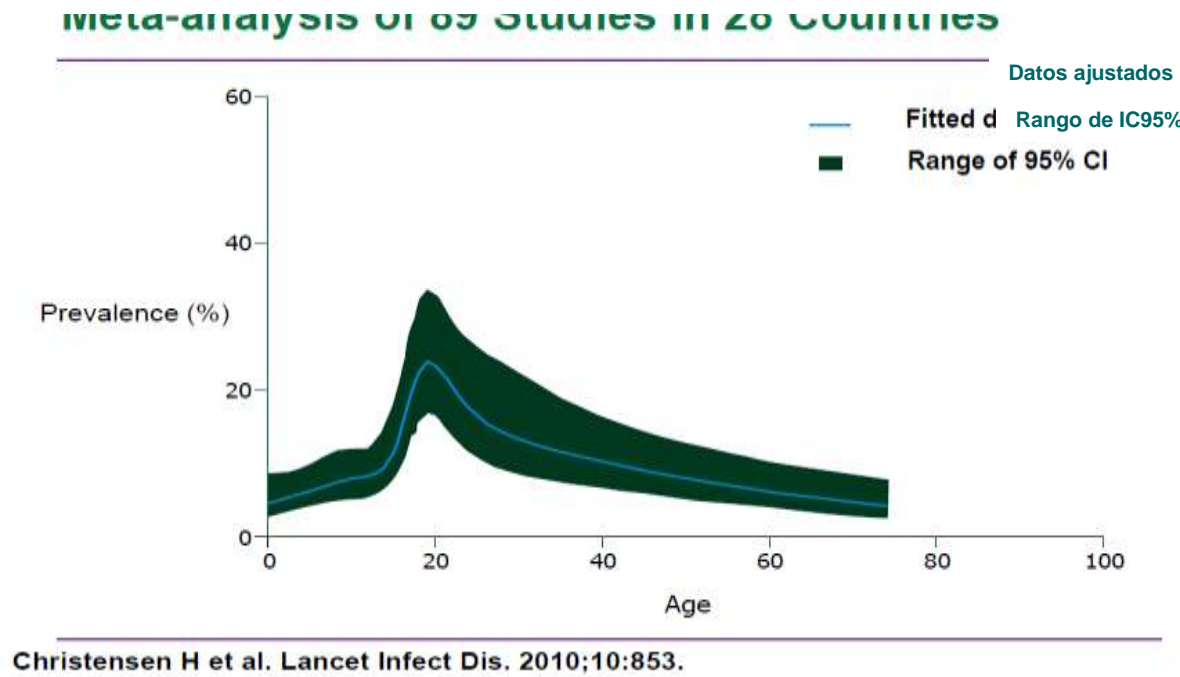
*Nm* infecta solo a humanos y se transmite de persona a persona (de un portador asintomático o un enfermo) por gotas o contacto directo con secreciones respiratorias o saliva. Generalmente se requiere que el contacto sea cercano y prolongado. Los enfermos que reciben cefalosporinas de tercera generación, como tratamiento, dejan de contagiar 24 horas después de iniciado el antibiótico.

La adquisición de meningococo puede conducir a una portación transitoria, colonización persistente o resultar en una enfermedad invasiva (<1%). La mayoría permanecerán como portadores asintomáticos a lo largo de su vida (5-10% en épocas no epidémicas) y la evolución a EM invasiva es rara. Se observa usualmente diferencias fenotípicas y genotípicas entre las cepas de portación y las cepas invasivas y solo una pequeña proporción de cepas portadoras representan un linaje hiperinvasivo. Para la mayoría, la portación es un proceso de inmunización que provoca anticuerpos protectores. En un estudio europeo se identificó complejo clonal 23 (CC23) y CC35 como los más frecuentemente asociados con la portación.

La transición entre la portación y el desarrollo de EM invasiva puede tener lugar desde 1 día hasta aproximadamente 2 semanas después de la adquisición de la bacteria. Los factores atribuidos a la fisiopatología de la portación, como la fijación bacteriana a células epiteliales y la eventual invasión del torrente sanguíneo u otras superficies epiteliales, no son completamente entendidos.

La prevalencia de portación nasofaríngea varía con la edad, siendo baja durante los primeros años de vida, aumentando en adolescentes y adultos jóvenes (tasas del 20-50%), seguidas de una disminución durante la edad adulta. En situaciones de brote las tasas de portación suelen ser altas, al igual que en los convivientes con enfermos y en instituciones cerradas (>30%). La portación entre los asistentes masculinos al Hajj y la Umrah (reuniones masivas internacionales) registraron tasas de hasta el 86%. Diversos factores relacionados con el huésped, el agente y el medio ambiente se han asociado con un aumento en el riesgo de EM invasiva. La inhalación de humo (tabaco, biomasa, carbón, leña, etc.) y las infecciones virales o por *Mycoplasma*, incrementan la portación. Se han descrito brotes de EM a continuación de epidemias de influenza A. El hacinamiento favorece la diseminación de la enfermedad.

**Grafico 2: Portación NM por edad: meta-análisis de 89 estudios en 28 países.**



Algunas cepas de *E. coli* y otras bacterias entéricas poseen polisacáridos capsulares y antígenos celulares de pared inmunológicamente similares o idénticos a los de la *Nm*.

Se considera **endemia** cuando en un área geográfica la tasa es  $\leq 1$  casos/100.000 personas, uniformemente distribuidos en tiempo y espacio.

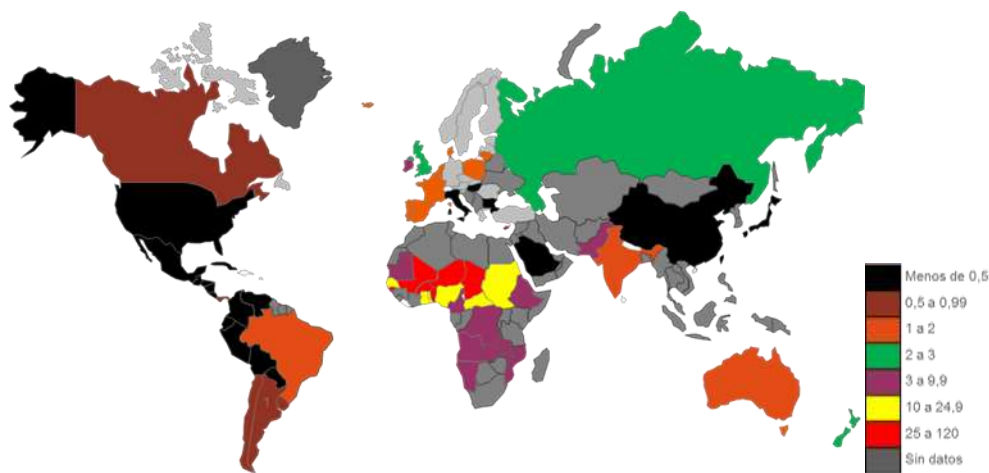
Los **brotes epidémicos** se presentan cada 8-12 años y se da entre personas que residen en la misma área, que no comparten filiación ni contacto cercano, igual serogrupo y con una tasa de ataque  $\geq 10$  casos /100.000 personas. En una comunidad o institución (por ej. escuela) se establece cuando existen  $\geq 3$  casos confirmados o probables de EM, con igual serogrupo, en un período  $\leq 3$  meses.

La mayoría de los casos se presentan en forma esporádica pero pueden presentarse brotes en la comunidad, colegios, universidades, jardines maternas, campamentos militares, etc. EM es endémica en climas templados, con mayor incidencia en invierno y primavera. Un patrón diferente se observa en la región sub-sahariana, conocida como "cinturón de meningitis", que se extiende de Senegal a Etiopía. En periodos epidémicos la tasa de ataque varía entre 100 y 800 casos/100.000 personas. La periodicidad y estacionalidad se da cada 2-3 años en la estación seca, interrumpida en la estación húmeda, si bien en ocasiones es impredecible. Durante las epidemias un

incrementado número de casos ocurre con frecuencia entre adolescentes y adultos jóvenes.

El índice de ataque para contactos domésticos es de 500 a 800 veces superior al índice para la población general.

**Figura 1:** incidencia global de enfermedad meningocócica



1. Efron A. et al. *J. Clin Microbiol* June 2009:1979-1980. 2. Sáfadi M. et al. *Neurological Research* 2010 Vol 32 N°3:263-271

En 2014, se notificaron 2.760 casos confirmados de EM invasiva en Europa, con mayor incidencia en lactantes (10,1 casos por 100.000). Serogroup B fue responsable de la mayoría de los casos informados (64%), mientras que el serogrupo C fue más prominente en los países que no habían implementado la vacunación. En España, en la temporada 2016 (SE 41) 2017 (SE 15) se notificaron 135 casos de EM con una tasa de 0,35/100.000 y una letalidad de 10,4%.

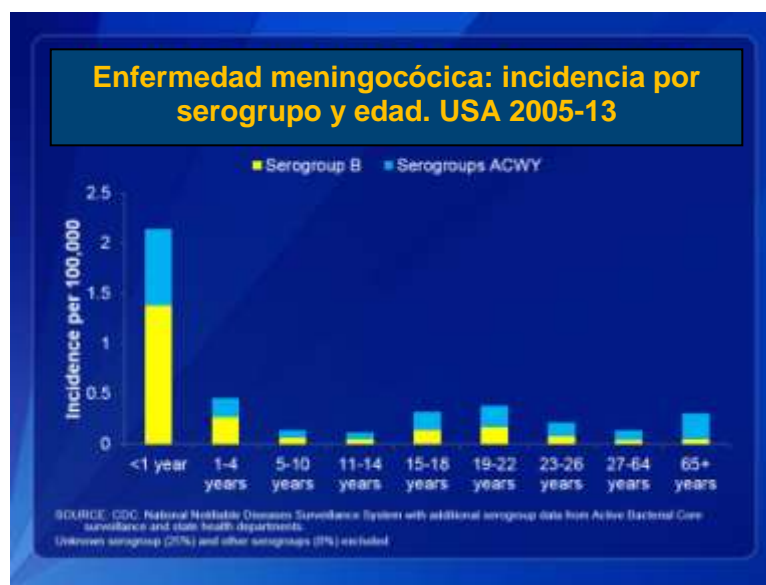
De 2000 a 2015, solo dos países, Nueva Zelanda e Irlanda, informaron una incidencia anual promedio de EM por serogrupo B (EM-B) por encima de 2 / 100,000 habitantes por año. Australia, Islandia, los Países Bajos y el Reino Unido reportan tasas de incidencia de 1-2 / 100,000, mientras que los países restantes reportan tasas <1 / 100,000. Las proporciones de casos-fatalidad variaron del 3% al 10% en la mayoría de los países. Tres genotipos hiperinvasivos (clonal complex (cc) 32, cc41 / 44 y cc269) fueron responsables de la mayoría de los casos endémicos de EM-B a nivel mundial.



En Estados Unidos, como en otros países industrializados, más del 98% de los casos son esporádicos y se estima entre 1.400 y 2.800 casos de EM, por año, con una tasa de 0,5-1,1/100.000 habitante. En el 2015 se reportaron 375 casos de EM (0.12 / 100,000) y 60 muertes (16%) el serogrupo B fue responsable de aproximadamente el 60% de los casos en niños menores de 5 años.

En Canadá, serogrupo B permanece como el serogrupo predominante, particularmente a edades más tempranas. Sin embargo, recientemente se ha informado una mayor incidencia del serogrupo W.

**Grafica 3:** Incidencia de EM por serogrupos y grupos de edades. Estados Unidos 2005-2013.



En América Latina, las tasas de incidencia de EM ha variado ampliamente en los últimos años, de <0.1 casos por 100,000 en México, Perú, Paraguay y Bolivia, a 2 por 100,000 en Brasil, con tasas de incidencia más altas en niños. El desconocimiento y la vigilancia deficiente en algunos países de la región, especialmente en aquellos con tasas de incidencia bajas, son problemas que introducen algún sesgo en el análisis de estos datos. Respecto a la distribución de serogrupos, el B y C son responsables de la mayoría de los casos informados en la región, con un mayor número de casos del serogrupo W asociados con el cc ST-11, reportado en Argentina y Chile.

**Figura 2:** carga de enfermedad meningocócica en América Latina 2011.



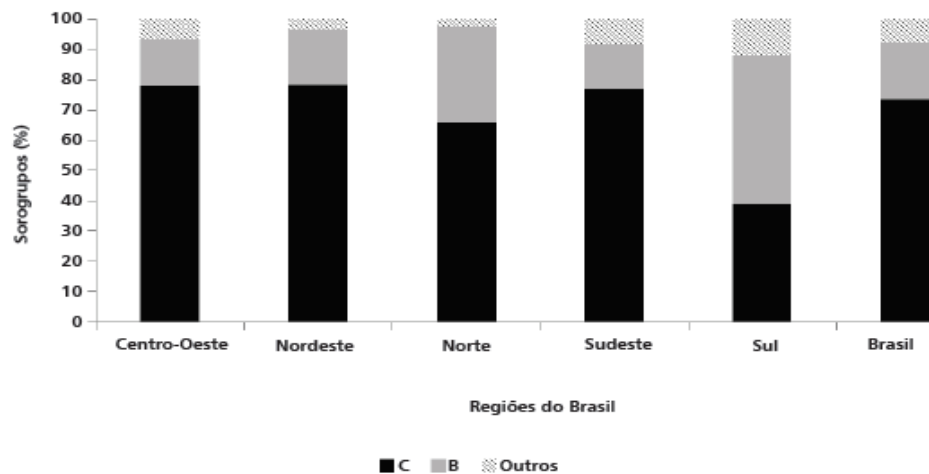
Los niveles de vigilancia varían entre los países, lo que puede limitar las comparaciones directas de la incidencia de la enfermedad.

Informe Regional de SIREVA II, 2012, Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud, 2013.

En Brasil, la situación epidemiológica entre el 2007 y 2013 confirmó 18.756 casos, con una tasa media anual de incidencia de 1,4 casos/100.000 habitantes y de mortalidad de 0,3/100.000. La letalidad media por año fue de 22,2%. Las mayores tasas para Nm C (60%) correspondieron al grupo etario <1 año y presente en casi todas las regiones geográficas, excepto en el sur donde predominó el serogrupo B. Con la introducción de la vacuna antimeningocócica conjugada C, en el año 2010, para menores de un año (1º dosis 3 meses, 2º dosis 5 meses y refuerzo 12 meses), hubo una reducción en la incidencia de la EM en <1año y 1 a 4 años.



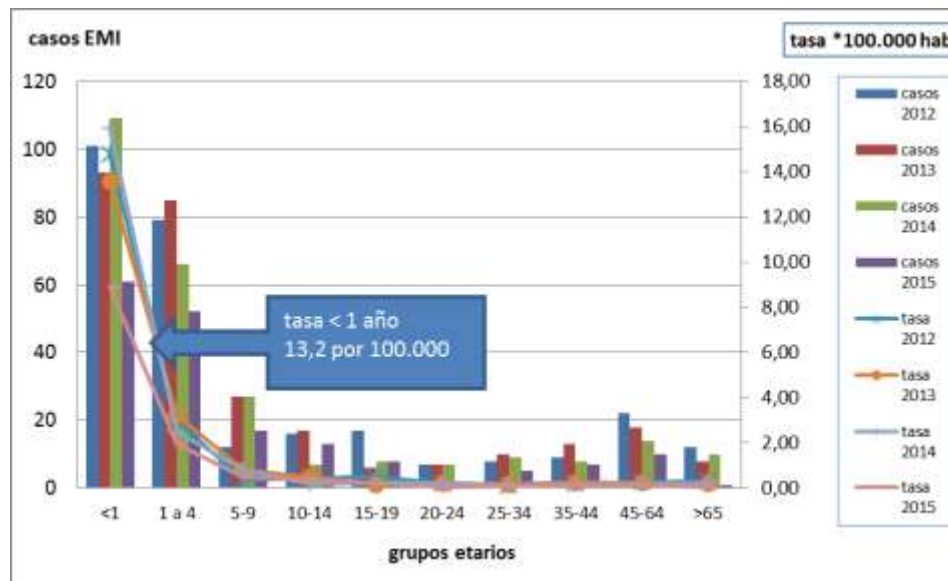
**Grafico 4:** Distribución proporcional de serogrupos, por región. Brasil 2007-2013



### 1.1 - EPIDEMIOLOGÍA EN ARGENTINA

En Argentina se la considera una enfermedad endemo-epidémica, englobada dentro del régimen legal de las enfermedades de notificación obligatoria, según la ley nacional 15.465, sancionada el 29/09/1960 y promulgada el 24/10/1960. Las tasas de notificaciones de Meningoencefalitis por *Nm* han mostrado variaciones a través de los años. Se observó una tendencia decreciente a partir del año 1997, cuya tasa fue de 2.88/100.000 habitantes, hasta llegar a valores por debajo de 1/100.000.

**Grafico 5:** Notificación de EM según grupo de edad. Argentina (casos/100.000) años 2000-2013.

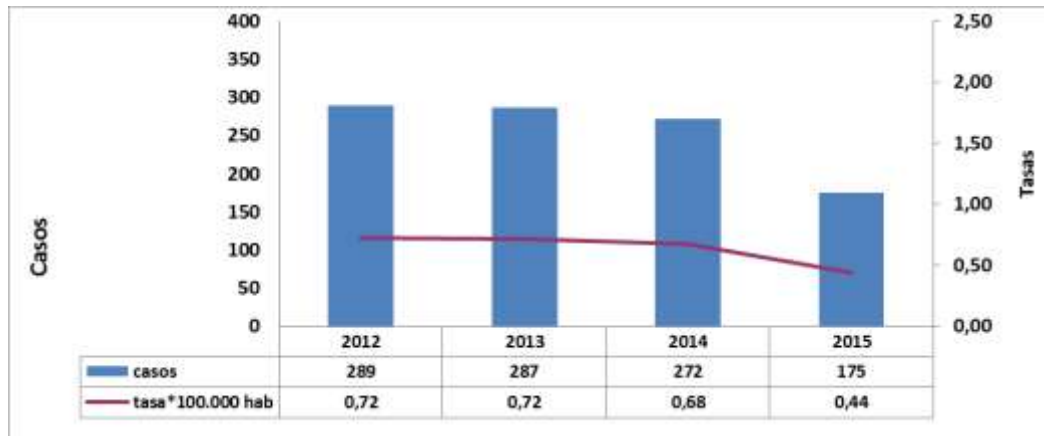


**Fuente:** CEI. SNVS.INEI.Anlis-Laboratorio de Bacteriología Clínica. Instituto "Carlos G. Malbrán".

Según datos de SIREVA, entre los años 2000 y 2005 el grupo etario más afectado fue de 1-5 años (39%) y de éstos el menor de un año (25,5%). Para los años 2011 y 2012 los menores de 2 años representaron el 45,5% y 50,9% respectivamente. La letalidad más baja se observó en el año 2002 (7.4%) y en el 2005 la más elevada (15.5%). Los datos del año 2014 fueron <1año: 68 (45,64%), 12-23 m: 12 (8,05%), 24-59 m: 19 (12,75%), 5-14 años: 12 (8,05%), 15-29 a: 11 (7,4%), 30-49 a: 8 (5,4%), 50-59 a: 5 (3,35%), ≥ 60 a: 10 (6,71%) y sin datos de edad 4 (2,7%).



**Grafico 6:** Casos y tasas de EM. Año 2012-2015



**Fuente:** CEI. SNVS.INEI.Anlis-Laboratorio de Bacteriología Clínica. Instituto "Carlos G. Malbrán". Ministerio de Salud de la Nación

**Tabla 1:** Numero de aislamientos de *Neisseria meningitis* por grupo de edad y sexo 2015

Grupos de edad	Sexo						Total	
	Masculino		Femenino		Sin dato			
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 12 meses	13	44,8	16	55,2	0	0,0	29	31,2
12-23 meses	7	50,0	7	50,0	0	0,0	14	15,1
24-59 meses	5	50,0	5	50,0	0	0,0	10	10,8
<b>Subtotal (1)</b>	<b>25</b>	<b>47,2</b>	<b>28</b>	<b>52,8</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>53</b>	<b>57,0</b>
5-14 años	12	66,7	6	33,3	0	0,0	18	19,4
15-29 años	5	83,3	1	16,7	0	0,0	6	6,5
30-49 años	4	50,0	4	50,0	0	0,0	8	8,6
<b>Subtotal (2)</b>	<b>21</b>	<b>65,6</b>	<b>11</b>	<b>34,4</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>32</b>	<b>34,4</b>
50-59 años	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2	2,2
≥ 60 años	0	0,0	6	100,0	0	0,0	6	6,5
<b>Subtotal (3)</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>8</b>	<b>100,0</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>8</b>	<b>8,6</b>
Sin dato	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>49,5</b>	<b>47</b>	<b>50,5</b>	<b>0</b>	<b>0,0</b>	<b>93</b>	<b>100,0</b>

Fuente: SIREVA II. OPS. INEI-ANLIS C.G. Malbran 2015

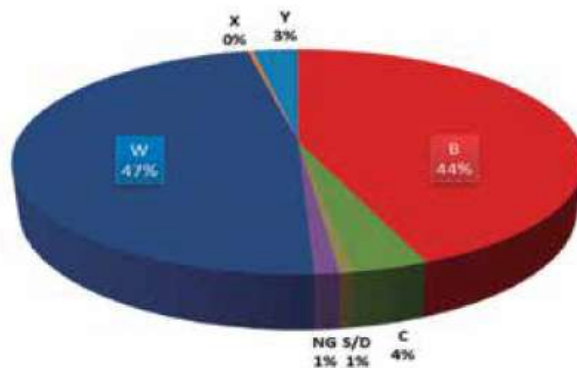
Si bien existen diferentes serogrupos de *Nm* circulantes a nivel mundial, los serogrupos B y W son los predominantes en Argentina, en los últimos años En el año

2008, el serogrupo W aumentó significativamente y alcanzó un 27.7% de los aislamientos recibidos durante los primeros 5 meses. El serogrupo W representó el 38.5 % del total de los aislamientos en el 2008, el 42,7% de 136 aislamientos estudiados en el 2009, 47% de 134 aislamientos en el 2010, 48% de 153 aislamientos en el 2011 y en el 2012 59% de 165 aislamientos. En el año 2013, sobre un total de 168 cepas estudiadas y causantes de enfermedades invasivas, correspondieron al serogrupo W 47,6%, al B 44%, al C 5,4%, al Y 2,4% y al X 0,6%.

. El análisis del cuatrienio 2012-2015 evidencia que el 91% de los aislamientos de Nm en Argentina correspondieron a los serogrupos W (47%)y B (44%). En el 2016, sobre un total de 81 aislamientos, el B representó el 54,3%, W: 33,3%, C: 6,2% e Y: 6,2%.

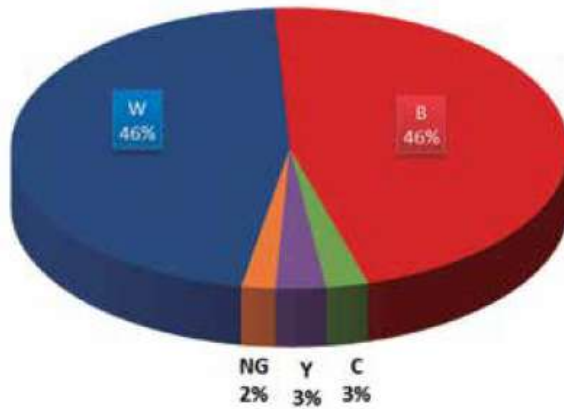
Según datos no publicados del Servicio de Bacteriología Clínica INEI-ANLIS C. G. Malbrán, sobre un total de 79 cepas estudiadas en el 2017 el 57% (n 45) fueron serogrupo B, 25,3% (n 20) W, 11,4% (n 9) C y 6,3% (n 5) Y.

**Grafico 7:** Distribución porcentual de serogrupos de Nm años 2012-2015 en Argentina



Fuente: DiCEI. Laboratorio de Bacteriología Clínica del INEI-ANLIS "Carlos G. Malbrán".  
Ministerio de Salud de la Nación.

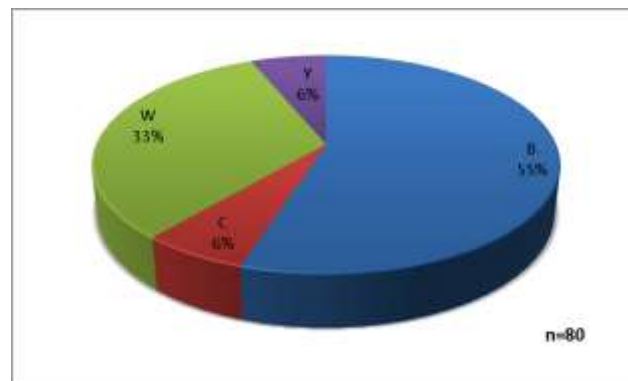
**Grafico 8:** Distribución porcentual de serogrupos de Nm en menores de 9 meses. Argentina 2012-2015



fuente: DiCEI. Laboratorio de Bacteriología Clínica del INEI-ANLIS "Carlos G. Malbrán".  
Ministerio de Salud de la Nación.

**Grafico 9:** Distribución porcentual de serogrupos de Nm año 2016 en Argentina

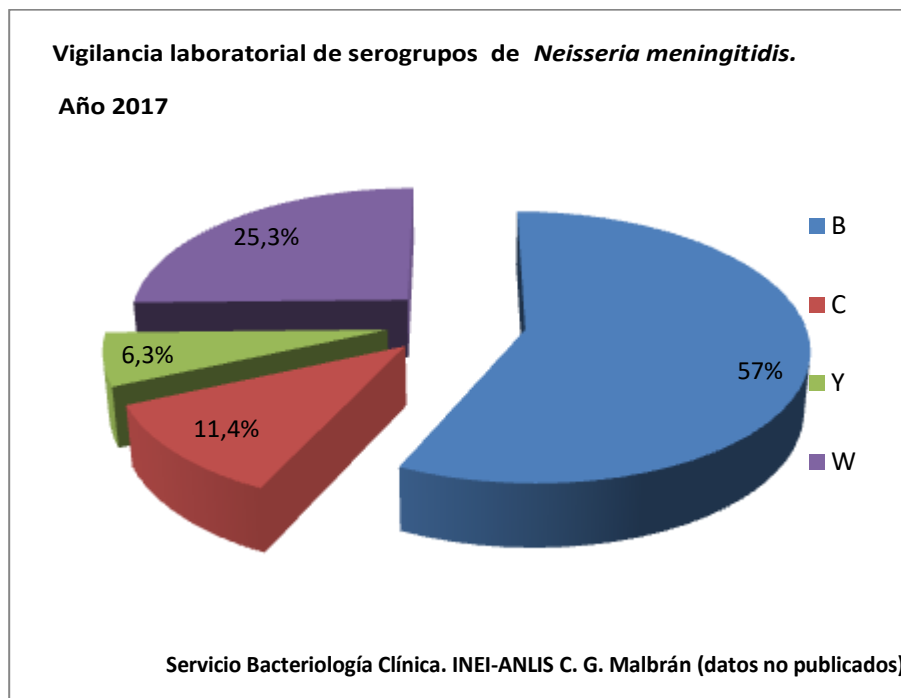
Distribución porcentual de serogrupos  
Argentina 2016



Fuente: SNVS. DiCEI. Ministerio de Salud de la Nación. INELAnlis-Laboratorio de Bacteriología  
Clínica. Instituto "Carlos G. Malbrán".



**Grafico 10:** Distribución porcentual de serogrupos de Nm año 2017 en Argentina



**Tabla 2: Casos y Tasas de Meningitis Bacteriana Acumulados por 100.000 habitantes.. Argentina años 2015-17 (semana 48)**

**Meningitis Bacteriana**  
 Casos y Tasas Acumulados por 100000 habitantes. Hasta la 48ª semana epidemiológica  
 PAIS ARGENTINA por Provincia. Años 2015 - 2017

PROVINCIA	2015		2016		2017		Diferencia tasas 2016/2017
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	
BUENOS AIRES	207	1,24	128	0,76	169	0,98	32%
<b>Total CABA</b>	<b>120</b>		<b>97</b>		<b>124</b>		
No residentes	71		69		78		
Residentes	49	1,60	28	0,92	46	1,50	64%
Córdoba	44	1,23	48	1,33	41	1,11	-15%
Entre Ríos	26	1,97	23	1,72	21	1,54	-9%
Santa Fe	36	1,06	43	1,26	44	1,26	2%
<b>Centro</b>	<b>433</b>	<b>1,55</b>	<b>339</b>	<b>1,20</b>	<b>399</b>	<b>1,39</b>	<b>18%</b>
Mendoza	42	2,23	29	1,52	33	1,69	14%
San Juan	7	0,95	16	2,14	9	1,18	-44%
San Luis	10	2,10	9	1,86	7	1,41	-22%
<b>Cuyo</b>	<b>59</b>	<b>1,90</b>	<b>54</b>	<b>1,72</b>	<b>49</b>	<b>1,53</b>	<b>-9%</b>
Corrientes	27	2,52	36	3,33	18	1,63	-50%
Chaco	25	2,19	23	1,99	24	2,03	4%
Formosa	0	0,00	19	3,25	4	0,67	-79%
Misiones	17	1,43	13	1,08	21	1,70	62%
<b>NEA</b>	<b>69</b>	<b>1,73</b>	<b>91</b>	<b>2,26</b>	<b>67</b>	<b>1,63</b>	<b>-26%</b>
Catamarca	3	0,76	8	2,00	10	2,45	25%
Jujuy	17	2,34	7	0,95	1	0,13	-86%
La Rioja	3	0,82	10	2,68	4	1,04	-60%
Salta	39	2,92	38	2,81	33	2,38	-13%
Santiago del Estero	14	1,51	6	0,64	17	1,77	183%
Tucumán	23	1,44	22	1,36	19	1,15	-14%
<b>NOA</b>	<b>99</b>	<b>1,85</b>	<b>91</b>	<b>1,68</b>	<b>84</b>	<b>1,51</b>	<b>-8%</b>
Chubut	11	1,94	8	1,39	6	1,00	-25%
La Pampa	9	2,62	6	1,73	8	2,27	33%
Neuquén	8	1,29	5	0,80	7	1,08	40%
Río Negro	19	2,72	19	2,68	12	1,65	-37%
Santa Cruz	5	1,56	1	0,30	2	0,58	100%
Tierra del Fuego	6	3,94	6	3,83	3	1,82	-50%
Sur	58	2,15	45	1,64	38	1,34	-16%
<b>Total PAIS ARGENTINA</b>	<b>718</b>	<b>1,66</b>	<b>620</b>	<b>1,42</b>	<b>637</b>	<b>1,43</b>	<b>3%</b>

Fuente: Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud - SNVS - Módulo C2

Según criterios de CLSI 2015, la sensibilidad antimicrobiana (CIM) para Nm en el 2015 fue para penicilina: sensible 47,8% (n 43), intermedia 52,2% (n 47), resistente 0%; para rifampicina: sensible 100% (n90); cloranfenicol: 100% (n 90); ciprofloxacina: sensible 97,8% (n 88), resistente 2,2% (n 2).

En un estudio conducido por Angela Gentile en Argentina, en seis unidades centinelas, utilizando la vigilancia hospitalaria activa prospectiva en pacientes ≤15 años de



edad (marzo de 2012 a febrero de 2015) la edad media fue de 12.5 meses y el 48% tenían menos de 1 año de edad. El 37% presentó meningococcemia y meningitis, 30% meningitis, 16% meningococcemia, 10% artritis, 5% bacteriemia y 2% neumonía. La tasa de letalidad fue 10%. El serogrupo W se asoció con la edad <1 año (odds ratio: 3,18; 95% CI: 1.14-8.99); la meningococcemia se asoció con mortalidad ( $p = 0,0038$ ).

## 2- CARACTERÍSTICAS DEL AGENTE

*Nm* pertenece al género *Neisseria*, aislado por primera vez en 1887. Es un diplococo gram negativo, aerobio estricto, inmóvil, de forma arriñonada, que se dispone en pares intra y extracelular (tamaño 0,6 - 0,8  $\mu$ ). Es lábil a temperatura ambiente, se autolisa rápidamente y es exigente en sus condiciones de crecimiento. Puede cultivarse en agar-sangre, agar-chocolate y más pobremente en agar Müeller-Hinton. La virulencia está relacionada a la cápsula que lo protege de la fagocitosis mediada por anticuerpos (Ac) y los Pili que le permiten unirse a receptores específicos y favorecer la colonización de la nasofaringe. Las endotoxinas son los mediadores de la mayoría de las manifestaciones clínicas.

Los meningococos pueden intercambiar material genético que codifica la síntesis de la cápsula, modificando la composición antigénica capsular de una cepa específica. Cepas antigénicamente distintas debido a la sustitución alélica del gen *siaD* pueden conducir a brotes. La reacción en cadena de la polimerasa y la secuenciación del genoma completo son actualmente métodos ampliamente utilizados para detectar y caracterizar cepas meningocócicas.

Al ser un patógeno intracelular la respuesta inmune humoral es pobre. Los títulos de Ac Bactericidas del Suero (SBA) miden la muerte de *Nm*, en la presencia de Ac específicos que se unen a la bacteria y activan el complemento. Desde 1960, cuando se demostró con el uso de complemento humano contra *Nm* grupo C, que las personas con títulos de SBA  $\geq 4$  estaban protegidas contra la enfermedad, éstos han sido considerados el estándar inmunológico de protección.

Existen al menos 12 serogrupos basados en la composición química y la especificidad inmunológica del polisacárido capsular (A, B, C, D, X, Y, Z, E6, W, H, I, K, L). Seis de ellos (A, B, C, W, X e Y) causan la mayoría de las enfermedades en el mundo. El serogrupo A se ha asociado a epidemias principalmente en África subsahariana. Un aumento en los casos por W se ha asociado con la Hajj o peregrinación a la Meca en Arabia Saudita.

*Nm* también se clasifica en serotipos y serosubtipos según la composición antigénica de las proteínas de membrana externa (OMP) Por B y Por A respectivamente. El lipopoligosacárido (LPS) permite clasificarla en inmunotipos. En la actualidad hay aproximadamente 20 serotipos, de los cuales los más frecuentes son el 2 (2a y 2b) y el 15.





El Laboratorio Nacional de Referencia del INEI-ANLIS “Dr. Carlos G Malbrán, sobre 2.244 aislamientos de NM, provenientes de 33 hospitales de todo el país, obtenidos de enfermedad invasiva, durante el período 1993-2005, registró mayor diversidad en la distribución de serotipos y serosubtipos dentro del serogrupo B. Los serosubtipos más frecuentes del grupo B en el período 1993-1999 fueron P1.10; P1.7,16; P1.15 y P1.14; mientras que en el período 2000-2005 fueron P1.7,16; P1.14 y P1.15, con una marcada disminución de P1.10. Para el grupo C el más frecuente durante los dos períodos fue P1.5.

### 3- AGENTE INMUNIZANTE

Desde la década del 60, las vacunas disponibles frente a la EM eran las clásicas vacunas de polisacárido no conjugadas, bien bivalentes (A+C) o tetravalentes (A+C+Y+W). La respuesta poco satisfactoria obtenida con estas vacunas como: mala respuesta en menores de 2 años, corta duración de la respuesta inmune, ausencia de memoria inmunológica y fenómeno potencial de hiporrespuesta inmunológica (por depleción del pool de células B de memoria) tras la utilización de dosis de recuerdo, condujo al desarrollo de vacunas más eficaces, siguiendo la estrategia de conjugación a proteínas transportadoras. Además, hay una declinación progresiva de los Ac. en los dos años siguientes a la vacunación, por lo que es necesario revacunar cada 3 años. Tampoco producen una sustancial reducción de la portación nasofaríngea, por lo tanto no interrumpe la transmisión para lograr la inmunidad de grupo o rebaño.

El polisacárido capsular del serogrupo B es poco inmunogénico debido a que su estructura antigénica es similar a la molécula glucosilada de células neurales que se expresan en el cerebro humano en desarrollo. Este mimetismo antigénico con tejido humano aumenta el potencial para la inducción de autoinmunidad. Por esta razón, la estrategia de selección del antígeno de la vacuna del serogrupo B se direccionó hacia OMP, principalmente PorA y PorB, que puede provocar anticuerpos protectores específicos en sueros humano. En consecuencia, las vacunas contra serogrupo B, que se desarrollaron para controlar brotes epidémicos, de cepas homólogas, en Noruega, Cuba y Nueva Zelanda, son proteínas de membrana externa, denominadas Porina A (OMP), retenidas en la vesícula de la membrana externa (OMV). La limitación principal de estas vacunas es la incapacidad para generar anticuerpos bactericidas contra cepas heterólogas, especialmente en niños.

#### 3.1-Vacunas de Polisacáridos conjugadas:

La conjugación (unión covalente) del polisacárido con una proteína transportadora que contiene epítopes de células-T (CRM197, toxoide tetánico, toxoide diftérico) cambia la naturaleza de la respuesta inmune al antígeno, transformándolo de célula T-independiente a célula T-dependiente. Por consiguiente:

- a) Se logra una respuesta primaria importante en menores de 2 años de edad
- b) Induce memoria inmunológica a la re-exposición del antígeno

- c) Disminuye la portación nasofaríngea, reduciendo la transmisión y logrando inmunidad de grupo o rebaño.

Las vacunas de polisacáridos conjugados de los serogrupos A, C, W e Y se han desarrollado y autorizado, en formulaciones monovalentes, bivalentes y multivalentes desde el año 2000.

La vacuna monovalente de polisacárido conjugado de Nm A, MenAfriVac® de Serum Institute, utiliza como proteína carrier al toxoide tetánico (TT) y fue autorizada para su comercialización en India, país de fabricación, en diciembre de 2009, e introducida en países de África en el año 2010, provocando una caída importante de los casos de EM por serogrupo A, en 26 países de la región. Actualmente, el serogrupo W y más recientemente C se han vuelto predominantes.

La vacuna polisacárida de Nm C, conjugada con la proteína del toxoide tetánico, NEISVAC C® de Baxter y la conjugada con mutante no tóxica de toxina diftérica CMR197, MENJUGATE®, de Novartis, han quedado reducida su indicación a países donde predomina el serotipo C, como por ejemplo Brasil. Estas vacunas están siendo desplazadas por las vacunas polisacáridas conjugadas tetravalentes (A-C-Y-W), teniendo en cuenta la mayor cobertura de serotipos y la realidad epidemiológica regional.

### 3.1.1-Vacuna Polisacárida meningocócica tetravalente, serogrupos A, C, Y, W135 conjugada con toxoide diftérico (TD). MCV4-D

- MENACTRA®, Sanofi Pasteur

En el 2005 fue licenciada por la FDA para adolescentes y adultos, en el 2007 se extendió para el grupo 2-10 años y en el 2011 a partir de los 9 meses de edad, en aquellos niños con riesgo aumentado de EM. En Argentina, por disposición 0144, del 9 de enero de 2012, ANMAT la aprobó a partir de los 9 meses de edad hasta los 55 años.

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

- Polisacárido meningocócico del serogrupo A,C,Y,W: 4 µg de c/u
- Proteína de toxoide diftérico: 48 µg/dosis
- Excipientes: cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio monobásico monohidrato.
- Libre de timerosal



Solución inyectable (líquida) para administración IM, en viales monodosis. No necesita reconstitución.

Conservar entre +2 y +8 °C, no congelar y proteger de la luz.

Esquema:

- Entre 9 y 23 meses de edad: 2 dosis, con un intervalo mínimo de 3 meses.
- Mayores de 2 años hasta 55 años: una dosis única.
- Alto riesgo: 2 dosis (intervalo 2 meses)

Interacciones: En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, sobre 1179 sujetos en los que se les administró vacuna tetravalente conjugada con DT, concomitantemente con otras vacunas de calendario, la respuesta inmune para los diversos Ag fue similar a la respuesta obtenida cuando esas vacunas se aplican individualmente.

Cuando se administró simultáneamente con vacuna antineumocócica PCV-7, la concentración media geométrica (GMC) de Ig. G antineumococo fue menor para los serotipos 4, 6B y 18C. En otro estudio, después de la tercera dosis una respuesta serológica disminuida se observó para el serotipo 6B cuando se administró conjuntamente con PCV-7. La relevancia clínica de este dato no es clara, si bien en el Red Book 30ª edición 2015, menciona en la sección 1: Administración simultánea de varias vacunas (sic) “*en personas con asplenia funcional o anatómica, no se debe administrar MCV4-D (Menactra[Sanofi Pasteur, Swiftwater, PA]) hasta al menos 4 semanas después de haber administrado todas las dosis de PCV13 debido a la interferencia con la respuesta inmunitaria de la serie de PCV13, ya que ambas vacunas están conjugadas con la proteína portadora de toxina de difteria*” No obstante, se necesitará contar con más datos para dar una recomendación definitiva. Un artículo publicado en el 2012 con datos sobre la base de 3 estudios multicéntricos de fase III, sobre el perfil de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente en lactantes y niños pequeños, cuando se administró concomitantemente con PCV-7, los niveles de Ac., aunque disminuyeron, se consideraron protectores para todos los serotipos.

Se puede administrar concomitantemente con vacuna antitifoidea de polisacárido vi (Typhim Vi®) y vacuna doble para adultos (Td).

Efectos adversos: En general son leves. Se realizaron 4 estudios de seguridad y administrada con vacuna para sarampión, rubéola, paperas, varicela, PCV-7 y hepatitis A. Participaron 3.721 niños de 9 a 23 meses de edad, en centros de EEUU y Chile. Eventos adversos serios se presentaron en un 2%-2,5%. Dentro de los 7 días de aplicada la vacuna, se observó con mayor frecuencia: irritabilidad y dolor a la palpación en el lugar de



la inyección. En otro estudio en niños entre 2 y 10 años de edad, la irritabilidad fue del 62% y dolor en el sitio de la inyección 48%. También apareció diarrea, somnolencia y anorexia. En adolescentes de 11-18 años y adultos hasta 55 años, fueron más frecuente la presencia de dolor en el sitio de inyección, cefalea y fatiga.

Se debe tener precaución en individuos con historia de Síndrome de Guillain Barré, por observarse un riesgo incrementado para desarrollar la enfermedad (1.25 casos por millón de dosis distribuidas, IC del 95% 0.058-5.993). La FDA y CDC emitieron, en su momento, un comunicado de alerta por haberse presentado 5 casos en adolescentes de 17-18 años, luego de 2 y 4 semanas de haber recibido la vacuna. Se desconoce si esos casos están relacionados con la vacuna o son coincidentes ya que la tasa de Guillain Barré fue similar a la esperada al azar. Lo que llamó la atención fue la concentración de casos en el tiempo.

### 3.1.2-Vacuna Polisacárida meningocócica serogrupos A, C, Y, W conjugada con la proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*. MCV4-CRM197

- MENVEO®, Novartis/GSK

En febrero de 2010 la FDA la aprobó para ser utilizada en el grupo 11-55 años, luego en enero de 2011 estuvo disponible para el grupo de 2 a 10 años y desde agosto de 2013 se extendió la indicación a partir de los 2 meses de edad, al igual que lo hizo ANMAT en octubre de 2013. El 25 junio de 2016, por resolución 6445, ANMAT aprobó esquema de 2 o 3 dosis para la serie primaria de 2 a <7 meses de edad.

Composición de cada dosis de 0,5 ml:

- Oligosacárido serogrupo A: 10 µg
- Oligosacárido serogrupo C-W-Y: 5 µg c/u
- Excipiente: 12,5 mgr sacarosa, 4.5 cloruro de sodio, 5 mM fosfato de potasio dihidrogenado, 10 mM de amortiguador fosfato de sodio.
- Libre de timerosal
- Polvo liofilizado y solución transparente inyectable.

Después de la reconstitución el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado estabilidad química y física tras la reconstitución, durante 8 hs, por debajo de los 25°C.

#### Esquema recomendado por el laboratorio productor:

- 2 a 6 meses: 2 o 3 dosis (intervalo mínimo 2 meses) y refuerzo entre los 12-16 meses.
- 7 a 23 meses: una dosis y la 2º dosis entre 12 y 24 meses (al menos 2 meses



- después de la primera dosis).
- $\geq 2$  años, adolescentes y adultos: una dosis.

Alto riesgo: 2 dosis (intervalo 2 meses)

El Ministerio de Salud del Gobierno de Argentina, por resolución 10/2015, resolvió incorporar al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, con carácter gratuito y obligatorio, la vacunación contra meningococo en niños mayores de 3 meses de edad con esquema 2+1, a los 3, 5 y 15 meses de vida y en adolescentes, con esquema de dosis única, a los 11 años de edad. El objetivo de incorporar la vacunación antimeningocócica en adolescentes se tuvo en cuenta para disminuir la portación orofaríngea de la bacteria en la población vacunada y así contribuir a la disminución de la incidencia de la enfermedad en el grupo más vulnerable (especialmente los niños menores de dos meses para los cuales no se cuenta con una vacuna).

**La vacunación se hizo efectiva para los nacidos a partir de octubre de 2016, esquema 2+1 de la vacuna de polisacárido conjugado tetravalente A,C,W,Y (1º dosis a los 3 meses, 2º dosis a los 5 meses, refuerzo entre los 15-18 meses) y para adolescentes nacidos en 2006 única dosis.**

# CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN

El Estado Nacional garantiza **VACUNAS GRATUITAS** en centros de salud y hospitales públicos de todo el país

Edad	BCG (1)		Heptavalente HB (2)		Pentavalente Conjugada (3)		Quintuple Pertussivo (DT, Hib, Hib) (4)		Polio (5)		Rotavirus (7)		Meningococo (8)		Gripe (9)		Heptavalente HA (10)		Triple Viral SRP (11)		Varicela (12)		Códoptole o Quintuple Pertussivo DT, Hib (13)		Triple Bacteriana Celulosa DT (14)		Triple Bacteriana Acetato de Ca (15)		Virus Papiloma Humano VPH (16)		Doble Escherichia coli (17)		Doble Viral SR o Triple Viral SRP (18)		Fiebre Amariilla FA (19)		Fiebre Hemorrágica Argentina FHA (20)	
	única dosis (A)	dosis mensual (B)																																				
Ración nacida																																						
2 meses				1ª dosis	1ª dosis	1ª dosis	1ª dosis	1ª dosis																														
3 meses																																						
4 meses				2ª dosis	2ª dosis	2ª dosis	2ª dosis	2ª dosis																														
5 meses																																						
6 meses																																						
12 meses																																						
15 meses																																						
15-18 meses																																						
18 meses																																						
24 meses																																						
5-6 años (primer estudio)																																						
11 años																																						
A partir de los 15 años																																						
Adultos																																						
Embarzadas																																						
Puerperio																																						
Preserv. de salud																																						

(1) BCG: Bacilo de Calmette-Guérin (vacuna mixta)  
 (2) HB: Hepatitis B  
 (3) Pentavalente: Rotavirus, Neisseria y Gripe por Neisseria  
 (4) DT, Hib, Hib: (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib) y (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib)  
 (5) Polio: (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib) y (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib)  
 (6) Polio: (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib) y (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib)  
 (7) Rotavirus  
 (8) Meningococo  
 (9) Gripe  
 (10) Heptavalente HA: (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib) y (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib)  
 (11) Triple Viral SRP: (Sarampión, Rubéola, Paperas)  
 (12) Varicela  
 (13) Códoptole o Quintuple Pertussivo: (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib) y (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib)  
 (14) Triple Bacteriana Celulosa DT: (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib) y (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib)  
 (15) Triple Bacteriana Acetato de Ca: (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib) y (Difteria, Tetanos, Toxoide de la Celulosa, Hib)  
 (16) Virus Papiloma Humano VPH  
 (17) Doble Escherichia coli  
 (18) Doble Viral SR o Triple Viral SRP  
 (19) Fiebre Amariilla FA  
 (20) Fiebre Hemorrágica Argentina FHA

La serie de vacunación contra meningococo debe completarse con el mismo producto, siempre que sea posible. Faltan datos de intercambiabilidad entre las vacunas conjugadas tetravalentes disponibles en el mercado.

Indicaciones en huéspedes especiales

ProNaCEI provee la vacuna según las siguientes indicaciones:

- Asplenia anatómica o funcional (incluye linfoma)
- Déficit de factores terminales del complemento C5-C9

- Personal de salud o trabajadores de laboratorio de microbiología que manipulan o procesan cultivos bacteriológicos con potencial exposición a *Nm* (una dosis)
- Niños con infección por VIH

Esquema para huésped especial con Menveo®:

- 2-5 meses: 4 dosis (2,4,6 meses y 12-16 meses)
- 6-23 meses: 2 dosis. La segunda dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (12-24 meses) y con un intervalo de al menos 2 meses respecto a la primera dosis.
- Mayores de 24 meses: una dosis.
- En niños asplénicos entre 2 y 5 años de edad, quienes presentan un riesgo elevado y continuo de enfermedad meningocócica se debe administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera.

No existen datos para su administración a individuos mayores de 65 años. Datos limitados en individuos de edades entre 56 y 65 años.

Revacunar: luego de 3 años en pacientes menores de 6 años y a los 5 años en mayores de 7 años de edad, en caso de mantenerse la situación que genera el riesgo.

Inmunogenicidad: la eficacia se determinó midiendo la producción de anticuerpos anticapsulares, específicos por serogrupo, con actividad bactericida sérica, utilizando suero humano como fuente de complemento exógeno (hSBA  $\geq$ 1:8)

Luego de una serie de 4 dosis, en lactantes entre 2 y 16 meses de edad, en un estudio en EEUU, post 4º dosis las proporciones de sujetos con hSBA  $\geq$ 1:8 fueron para A 94% (87-98), para C 98% (92-100), W 100% (96-100) y para Y 100% (96-100).

En otro estudio (n: 386 sujetos) luego de una serie de 2 dosis en niños de 6 a 23 meses (7-9 m. y 12m), las proporciones para A, C, W e Y fueron respectivamente 88% (84-91), 100% (98-100), 98% (96-100) y 96% (93-99). En niños latinoamericanos que



recibieron Menveo a los 12 y 16 meses (n:106) los resultados fueron: A 97% (92-99), C 100% (96-100), W 100% e Y 100% (96-100).

En Argentina se realizó un estudio aleatorizado, ciego para el observador, inmunizando a los niños de 2 a 10 años, con una dosis de Menveo (n: 949) o ACWY-PS (n: 551), se observó que la respuesta inmune de Menveo, un mes después de la vacunación, no fue inferior a la de ACWY-PS, en términos de hSBA y GMTs. También se observó resultados similares, para los cuatro serogrupos, en diferentes estudios con adolescentes, adultos y adultos mayores, aplicando una dosis y comparando con ACWY-D o ACWY-PS.

Interacciones: en un estudio Fase III, llevado a cabo en Estados Unidos, Colombia y Argentina, sobre 479 sujetos, se observó que, con la administración concomitante con otras vacunas, la respuesta inmune no fue inferior después de la tercera dosis (2,4,6 m.) a excepción de pequeñas diferencias con la respuesta inmune a pertactina con la vacuna pertussis acelular y en el serotipo 6B con vacuna PCV-7. La diferencia en este serotipo no se observó después de la cuarta dosis (12 m.). La interpretación clínica no es clara. En otro estudio presentado en el Congreso SLIPE 2013, sobre 6.132 sujetos de Colombia, Argentina, Costa Rica, Guatemala, Perú y Panamá, no mostró datos relevantes de interferencia cuando se administró concomitantemente con vacunas rutinarias. Se administró concomitantemente con toxoide tetánico, diftérico, pertussis acelular, Hib, polio inactivado, HB, HA, PCV-7, PCV-13, RV pentavalente y virus de sarampión, paperas, rubéola y varicela, no observándose incremento en la reactogenicidad o cambios en el perfil de seguridad de las vacunas. Al mes de la 3º dosis, se cumplieron los criterios de no inferioridad para los serotipos neumocócicos 4, 9V, 14, 18C, 19F y 23 F y no alcanzó para el 6B (niveles de Ac  $\geq 0,35$  mcg/ml). Al mes de la 4º dosis de PCV-7, a los 12 meses, se alcanzó la no inferioridad para todos los serotipos.

Puede administrarse concomitantemente con Tdpa y VPH cuadrivalente en los adolescentes entre 11 y 18 años de edad.

Prematuros: hay pocos estudios publicados en este grupo de edad, mostrando excelente inmunogenicidad, similar a los recién nacidos de término. Debe aplicarse la vacuna según edad cronológica y en dosis estándar de vacuna, logrando similar eficacia a la de los nacidos a término y sin presentar mayor tasa de complicaciones.

Embarazadas: no está establecida su inocuidad pero tampoco su contraindicación. Se debe evaluar riesgo beneficioso. Igual situación se plantea durante la lactancia, al no contar con datos de excreción de la vacuna por leche materna.

Trasplantados de órganos sólidos: pueden recibir la vacuna 6 meses posteriores a la fecha del trasplante: 2 dosis con un intervalo de 2 meses.



Antecedente de EM: se debe comenzar o completar el Calendario Nacional de vacunación contra meningococo independientemente del antecedente de EM documentada, ya que la misma puede haber ocurrido por un serogrupo distinto a los incluidos en la vacuna.

Efectos adversos: la mayoría son leves y en el grupo etario de 2 a 23 meses de edad, ocurrieron dentro de los primeros días, después de su aplicación. No hubo incremento significativo en las tasas de reacciones adversas sistémicas y locales observadas en aquellos que recibieron las vacunas pediátricas de rutina, cuando se vacunaron concomitantemente con Menveo®.

Se observó:

**-Muy frecuente:** sensibilidad en el lugar de inyección, induración  $\leq 50$  mm y eritema  $\leq 50$  mm. Desórdenes alimenticios, llanto persistente, somnolencia, irritabilidad, diarrea y vómitos.

**-Frecuente:** fiebre, erupción cutánea

En el grupo etario de 2 a 10 años (4 ensayos clínicos, 3181 sujetos) las reacciones no fueron severas y similares a los otros grupos estudiados, agregándose en forma frecuente cefalea, mialgias y artralgias. También fueron similares, en 5 ensayos clínicos (6401 sujetos) realizados en el grupo de 11 a 65 años de edad.

#### Contraindicaciones y precauciones

- No aplicar si hay antecedente de reacción alérgica grave a dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna.
- Posponer la administración de la vacuna en presencia de procesos febriles ( $>38^{\circ}$  C en las últimas 24 horas) o enfermedades agudas con compromiso del estado general, hasta que mejore clínicamente el sujeto.

#### **3.1.3 Vacuna Polisacárida meningocócica tetravalente, serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide tetánico (TT)**

- NIMENRIX®, Pfizer

Se comercializa en Europa a partir de 2012 y está indicada para la inmunización activa de personas a partir de 12 meses de edad. No cuenta en la actualidad con aprobación de la ANMAT.

Composición de cada dosis de 0,5 ml:

- Polisacáridos de *Nm* del grupo A (5 µg), C (5 µg), W (5 µg) e Y (5 µg)
- TT como proteína transportadora

### 3.2-Vacunas a partir de Vesículas de Membrana Externa (OMV) de Nm B

En Nueva Zelanda, durante la década del 2000 se produjo una epidemia por serogrupo B, con tasas de incidencia que alcanzaron valores de 17.4 por 100.000 habitantes en el 2003. Se elaboró una vacuna del serogrupo B, específica de la cepa, utilizando vesículas de membrana externa (OMV) de cc ST-41/44 (MeNZB®, Instituto Noruego de Salud Pública y Novartis Vacunas) y se introdujo en el año 2004. Una situación similar ocurrió en Noruega con el subtipo B:15:P1.7,16: 25 ug (MenBVac®). Estas vacunas mostraron ser seguras e inmunogénicas en todos los grupos etarios. Hay que aclarar que no están disponibles en el mercado para su uso universal, por lo que reciben el nombre de vacunas a la carta.

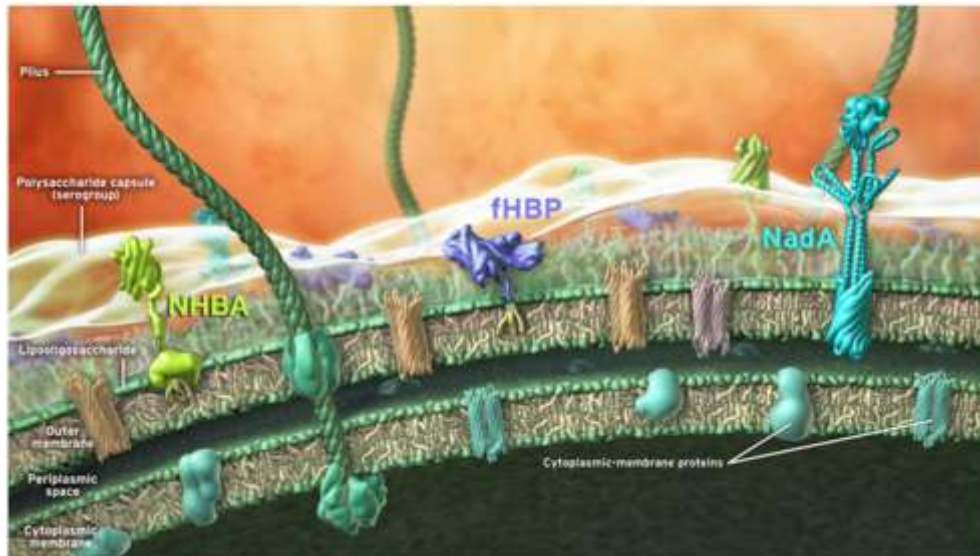
### 3.3-Vacuna de Nm B recombinante (4CMenB)

- BEXSERO®, Glaxo

La técnica de vacunación reversa fue usada para identificar 350 genes del genoma de la *Nm* que codifican potenciales antígenos proteicos expuestos en la superficie (NadA y Factor H), los cuales fueron evaluados por su capacidad para producir anticuerpos bactericidas. NadA se encuentra en el 50% de las cepas aisladas de pacientes con infección meningocócica y 5% de las cepas aisladas de portadores y está involucrada en la colonización mucosa y en la invasión celular. La proteína ligadora de Factor H aumenta la resistencia al complemento. El uso de estos antígenos en las vacunas puede ser ventajoso, dado que no sólo inducen anticuerpos bactericidas sino también inducen anticuerpos que bloquean la unión de los reguladores del complemento a la superficie bacteriana, aumentando la actividad bactericida mediada por complemento.

La vacuna fue autorizada por la European Medicines Agency (EMA), para su comercialización en toda la Unión Europea, el 14 de enero de 2013. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la vacuna en 2015, como un programa de dos dosis, para usar en personas de 10 a 25 años de edad. Esta vacuna se introdujo en el calendario universal de vacunación del Reino Unido (Reino Unido) a los 2, 4 y 13 meses de edad en 2015. También ha sido aprobada en Australia, Canadá, Chile y Brasil. En Argentina, ANMAT la aprueba en 2015 para mayores de 2 meses.

**Figura 3:** representación esquemática de los principales antígenos de la vacuna 4CMenB (NHBA, fHbp y NadA) en la superficie de *Neisseria meningitidis*



#### Composición de la vacuna:

Suspensión de 0,5 ml., en jeringa precargada, que incluye 4 componentes (para maximizar la cobertura de las diversas y cambiantes variedades genéticas de *Nm B*) producidos en células *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante, adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg) como adyuvante.

- Proteína recombinante de fusión NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina) de *Nm B*: 50 µgr
- Proteína recombinante NadA (adhesina A de *Neisseria*) de *Nm B*: 50 µgr
- Proteína recombinante de fusión fHbp (proteína de unión al factor H) de *Nm B*: 50 µgr
- Vesículas de la Membrana externa (OMV) de *Nm B*, cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4: 25 µgr

Ha demostrado una potencial cobertura para la mayoría de las cepas de *Nm B* presentes. Cubriría el 80% de las cepas circulantes en Argentina y Brasil, 76% de las de Australia, 78% (66-92%) de las europeas y 66% de las de Canadá y USA.

Mostró una respuesta inmune adecuada y segura.



Esquema recomendado por el laboratorio productor:

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de refuerzo
2 a 5 meses	3 dosis <sup>a</sup>	≥ 1 mes	1 dosis entre los 12 y 23 meses de edad
6 a 11 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis en el segundo año de vida. Intervalo ≥ 2 meses después de la serie primaria
12 a 23 meses	2 dosis	≥ 2 meses	Necesidad no establecida
2 a 10 años	2 dosis	≥ 2 meses	Necesidad no establecida
≥ 11 años y adultos*	2 dosis	≥ 1 mes	Necesidad no establecida

<sup>a</sup> La primera dosis se debería administrar a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de BEXSERO® en lactantes menores de 8 semanas de edad no ha sido establecida todavía. No existen datos disponibles.

\* La seguridad y eficacia de BEXSERO® en individuos mayores de 50 años de edad no ha sido establecida.

### Indicaciones:

Se administra por vía IM profunda en la zona anterolateral del muslo en los niños pequeños menores de 2 años; y en el músculo deltoides en mayores. Puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las vacunas de calendario, teniendo la precaución de usar zonas de inyección distintas.

En un estudio Fase 2b, multicéntrico (Reino Unido, Italia, Alemania, Bélgica, España y Rca. Checa) sobre 1885 sujetos, se observó mínima interferencia con Ag. de vacunas rutinarias, administradas simultáneamente, como pertactina de vacuna pertussis acelular y serotipo 6B de vacuna para neumococo PCV-7. Es probable que sea de muy baja significancia clínica.

Bexsero® es una vacuna no incluida en el calendario de Argentina, por lo que su indicación es personalizada cuando se desee proteger contra *Nm B*. No proporciona protección frente a todas las cepas de *Nm B* circulantes.

### Efectos adversos

Los más frecuentemente observados fueron: dolor y enrojecimiento local, fiebre, irritabilidad y cambios en el hábito alimentario. Cefalea en adolescentes. La fiebre se incrementa cuando se coloca simultáneamente con otras vacunas.

El paracetamol profiláctico disminuye la fiebre, pero no hay diferencia de niveles de Ac. protectores como se vio con otras vacunas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la vacuna, incluye a Kanamicina.

Precauciones:

- Posponer ante enfermedad febril aguda.
- No administrar en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar inyecciones IM.
- No hay datos suficientes en pacientes inmunocomprometidos, en el embarazo y durante la lactancia.

### 3.4 Vacuna Bivalente rLP2086

- TRUMENBA®, laboratorio Pfizer

La vacuna fue aprobada por la FDA en el 2014 para su uso en adolescentes y adultos jóvenes de 10 a 25 años, en un programa de tres dosis (0, 1-2 y 6 meses) o 2 dosis ( 0 - 6 meses) dependiendo del riesgo de exposición y la susceptibilidad del paciente a la enfermedad meningocócica del serogrupo B. EMA aprobó la vacuna en el 2017 a partir de 10 años en adelante, en un esquema de dos dosis ( 0-6 meses) o en un programa de tres dosis (0,1-2 y 6 meses). Debe considerarse una dosis de refuerzo después de cualquier régimen de dosificación, para individuos en riesgo persistente de EM invasiva.

El rLP2086 bivalente incluye dos variantes de la lipoproteína fHbp (factor H binding protein) expresada en la superficie bacteriana en cantidad variable durante procesos invasores y la colonización nasofaríngea. Esta proteína se segrega en dos subfamilias distintas genéticamente e inmunológicamente, A (A05) y B (B01), que se han encontrado expresadas en casi todas las cepas aisladas de la enfermedad invasiva causada por el serogrupo B, en laboratorios de referencia de Europa. La vacuna contiene una mezcla bivalente de ambas.

Los estudios clínicos incluyeron más de 15,000 sujetos de 10 a 25 años de edad en 11 estudios clínicos realizados en los Estados Unidos, Europa, Canadá, Chile y Australia. Estos estudios demostraron que el rLP2086 bivalente provoca SBA capaz de matar la cepa del serogrupo B que expresa fHbps, homólogos y heterólogos. Fuera de



este rango de edad, su desarrollo clínico no se ha completado aun y en particular en lactantes menores de 1 año, su elevada reatogenicidad (en forma de fiebre fundamentalmente) obligó a la suspensión del desarrollo clínico para esta población. Se observó eritema, hinchazón o induración en <1%. Los eventos adversos serios más comúnmente reportados fueron: convulsiones febriles, enfermedad de Kawasaki y artritis. La administración profiláctica de paracetamol antes y 4-6 horas después de la vacunación reduce significativamente la fiebre post vacunación sin afectar la respuesta inmunológica.

La vacuna se puede administrar a los adolescentes concomitantemente con otras vacunas autorizadas, incluyendo la vacuna conjugada meningocócica (MenACWY), vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (VPH), toxoide diftérico, toxoide tetánico, tos ferina acelular y virus de la polio inactivado (TdaP-IPV y Tdap). Se ha informado que la vacuna es bien tolerada en ensayos clínicos, aunque las reacciones adversas leves a moderadas como el dolor, el enrojecimiento y la hinchazón en el lugar de la inyección son comunes, seguidas de dolor de cabeza, fatiga y fiebre como reacciones sistémicas.

Esta nueva generación de vacunas, diseñadas y licenciadas específicamente frente al serogrupo B, pueden constituir sin embargo la primera generación de vacunas panmeningocócicas, ya que los antígenos que contienen están presentes también en otros serogrupos de *Nm* distintos del serogrupo B.

#### 4- MANEJO DE BROTE

Los brotes pueden ocurrir:

1- En una entidad u organización: tres o más casos confirmados, presuntivos o probables, igual serogrupo, que aparecen en un período de 3 meses o menos, dentro de una misma entidad u organización, pero que no son contactos cercanos (Ej. colegios, universidades, cárceles, etc.).

2- En la comunidad: tres o más casos confirmados, presuntivos o probables, que ocurren en 3 meses o menos, que residen en la misma área y no fueron contactos cercanos (Ej. pueblos, ciudades, países).

De hecho, en algunas circunstancias estos dos tipos de brotes pueden presentarse simultáneamente. Para la evaluación y el manejo de un brote de EM se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones:

1) Reforzar la vigilancia activa

En Argentina, es una enfermedad de notificación obligatoria, según ley 15.465.



## 2) Detección de casos y su confirmación bacteriológica

- Caso confirmado: aislamiento de Nm obtenido de un sitio habitualmente estéril (sangre, LCR), en una persona con enfermedad clínicamente compatible.
- Caso presuntivo: observación de diplococos gramnegativos en cualquier sitio estéril, con cultivos negativos y síntomas de enfermedad.
- Caso probable: Prueba antigénica positiva para Nm (aglutinación en látex contrainmuno-electroforesis), cultivos negativos y clínica compatible.

La información del serogrupo es fundamental. Aquellos laboratorios en donde no se realiza dicho estudio, en forma rutinaria, deben remitir la muestra a laboratorios de referencia, de mayor complejidad, para confirmación del serogrupo. De ser posible, investigar el subtipo de Nm por técnicas como electroforesis en gel de campo pulsado o electroforesis enzimática multilocus, para determinar si las especies, de un grupo de casos, se relacionan entre sí y representan o no un brote.

## 3) Tratamiento adecuado de los enfermos.

4) Administración de quimioprofilaxis y observación cuidadosa de los contactos cercanos.

## 5) Investigar vínculos entre los casos.

Definimos como:

- Caso secundario: aquel caso que ocurre en un contacto cercano, a las 24 h. o más de aparecida la enfermedad en el caso primario.
- Caso co-primario, es aquel caso que ocurre en un contacto cercano, dentro de las 24 h. de aparecida la enfermedad en el caso primario.

6) Determinar si el brote sospechoso se relaciona a la comunidad o a una entidad u organización.

## 7) Definir la población de riesgo.

En los brotes relacionados a una entidad u organización, los casos están vinculados a una afiliación común, como asistir a un mismo jardín maternal, colegio, universidad o pertenecer a un equipo deportivo. En este caso, la población de riesgo comprende a todas las personas que asisten a esos lugares. En los brotes relacionados a la comunidad no hay una afiliación común entre los pacientes, solo una distribución

geográficamente definida como vecindario, pueblo, ciudad, provincia. El grupo de riesgo comprende las personas que residen en esos lugares.

8) Calcular la tasa de ataque

9) Seleccionar el grupo para vacunar

Hay que tener en cuenta las recomendaciones de las autoridades de Salud Pública, de acuerdo al serogrupo involucrado y el grupo etario afectado. Se debe contar con un stock adecuado de vacunas.

## 5- CONCLUSIONES

Debido a las limitaciones presupuestarias que tienen los países de América Latina y teniendo en cuenta la aparición de nuevas vacunas, seguras y eficaces, estamos obligados a tener un conocimiento profundo de la realidad de cada país o región, para un uso racional y correcto de las mismas. Por ello, es imprescindible contar con una vigilancia adecuada de la carga de enfermedad y de los serogrupos circulantes, teniendo en cuenta la variabilidad regional y temporal. Además, la EM puede aparecer como un brote o en forma endémica, por lo cual amerita tomar decisiones adecuadas en cada una de las situaciones que se presenten.

En los últimos años, ha habido cambios importantes en los programas de inmunización universal, con la incorporación de nuevas vacunas. Este avance, en el uso generalizado de nuevas vacunas, tiene el potencial de contribuir, significativamente, a la reducción global de la morbimortalidad infantil.





## Bibliografía

- 1- Bosis S, Mayer A, Esposito S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg.* 2015 Aug31;56(3):E121-4. Review
- 2- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009; 27S:B51-63
- 3- Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, Grogg SE, Poland GA, Rodewald LE, Schaffner W, Stinchfield P, Tan L, Zimmerman RK, Orenstein WA, Infectious Diseases Society of America. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 49(6):817-840
- 4- Irene Rivero Calle, Carmen Rodriguez-Tenreiro Sánchez y Federico Martín-Torres. Vacunas antimeningocócicas. Situación epidemiológica mundial y estrategias de prevención mediante la vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(4):257–267
- 5- Rüttimann R, Gentile A, Macias Parra M, et al. A Consensus Statement: Meningococcal Disease Among Infants, Children and Adolescents in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 284-290.
- 6- Sáfadi M, O’Ryan M, Valenzuela Bravo M, et al The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine* 2015; 33 (48): 6529-6536
- 7- Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio. Enfermedad invasora Neisseria meningitidis 2014. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile.
- 8- Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio. Enfermedad invasora Neisseria meningitidis 2016. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile.
- 9- Safadi MA, Cintra OA. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurol Res* 2010; 32 (3), 263-271.
- 10- Efron AM, Sorhouet C, Salcedo C, Abad R, Regueira M, Vázquez JA. W135 Invasive Meningococcal Strains Spreading in South America: Significant Increase in Incidence Rate in Argentina. *J Clin Microbiol* 2009; 47(6):1979-1980
- 11- Agudelo CI, Sanabria OM, Ovalle MV. Serogroup Y meningococcal extensión del serogrupo W 135 en américa del sur: incremento significativo de la incidencia en argentina. Adriana M. Efron, Cecilia Sorhouet Departamento de Bacteriología Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI-ANLIS, Dr. CG Malbran) Buenos Aires,



Argentina. En JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, June 2009, p. 1979–1980 Vol. 47, No. 6

12- Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. Clin Infect Dis 2010; 50 Suppl 2:S45-53

13- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale. MMWR 2013;62:52-4.

14- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010; 59(9):273

15- Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Millar E. Meningococcal C conjugate vaccines. The experience in England and Wales. Vaccine 2009; 27 (Suppl 2):B20-B29

16- Gasparini R, Conversano M, Bona G, Gabutti G, Anemona A, Dull PM, Ceddia F. Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults. Clin Vaccine Immunol 2010;17(4):537-544

17- Klein N, Reisinger K, Johnston W, et al. Safety and Immunogenicity of a Novel Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine Given Concomitantly with Routine Vaccinations in Infants. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 64-71

18- Johnston W, Essink B, Kirstein J et al. Comparative Assessment of a Single Dose and a 2-dose Vaccination Series of a Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine (MenACWY-CRM) in Children 2-10 Years of Age. Pediatr Infect Dis J. 2016;35(1):e19-27. doi: 10.1097/INF.0000000000000931.

19- Pina M, Bassily E, Machmer A, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers: Three Multicenter Phase III Studies. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 1173-1183

20- Jackson L, Baxter R, Reisinger K, et al. Phase III Comparison of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine with the Licensed Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine in Adolescents. Clin Infect Dis 2009; 49 (1):e1-e10. DOI: <https://doi.org/10.1086/599117>

21- Klein NP, Baine Y, Bianco V, et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to



12-month-old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jul; 32 (7):760-7. doi: 10.1097/INF.0b013e31828693c5.

22- Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaiN). Vacunación en Huéspedes Especiales. Lineamientos Técnicos, Actualización. Argentina 2014

23- Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379:617-624.

24- Serruto D, Bottomley M, Ram S, et al. The New Multicomponent Vaccine Against Meningococcal Serogrup B, 4cMenB: Immunological, Functional and Structural Characterization of the Antigens. *Vaccine* 2012; 30(2): B87-B97

25- Vesikari T, Esposito S, Kimura A, et al. Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age. Presented at: International Pathogenic Neisseria Conference; Sept 11-16, 2010; Banff, Canada.

26- Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, Eiden J, Jansen KU, YorkLJ, Quinn A, Graversen ME, Perez JL. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine*. 2016 Feb 1.pii: S0264-410X(16)00096-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.01.044.

27- Reiner D, Bhuyan P, Eiden J, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of the meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in adult laboratory workers. *Vaccine* 2016; 34, issue 6: 809-813

28- US Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Control of Serogroup B Meningococcal Disease Outbreaks in Organizational Settings [accessed 2017 Oct 1]. <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/interimguidance.pdf>

29- Harder T, Koch J, Wichmann O. Predicted vs observed effectiveness of outer membrane vesicle (OMV) vaccines against meningococcal serogroup B disease : Systematic review. *J Infect* 2017. doi: 10.1016/j.jinf.2017.05.001



30- Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, Eiden, JJ, Jansen KU, Anderson AS, York LJ, et al. A Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *N Engl J Med* 2017;377(24):2349–62. doi: 10.1056/NEJMoa1614474

31- Rodolfo Villena, Marco Aurelio P. Safadi, María Teresa Valenzuela, Juan P.Torres, Adam Finn & Miguel O'Ryan (2018): Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, DOI: 10.1080/21645515.2018.1458175

32- Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with

gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. *Euro Surveill.* 2016;21(12):pii = 30175.

33- Paul Balmer, Cynthia Burman, Lidia Serra & Laura J. York (2018): Impact of Meningococcal Vaccination on Carriage and Disease Transmission: A Review of the Literature, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, DOI: 10.1080/21645515.2018.1454570

34- Gentile A, Bakir J, Agosti M, Ensinck G, Abate H, et al. Meningococcal Disease in Children in Argentina A 3-year Active Sentinel Hospital Surveillance Study. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36:296–300