

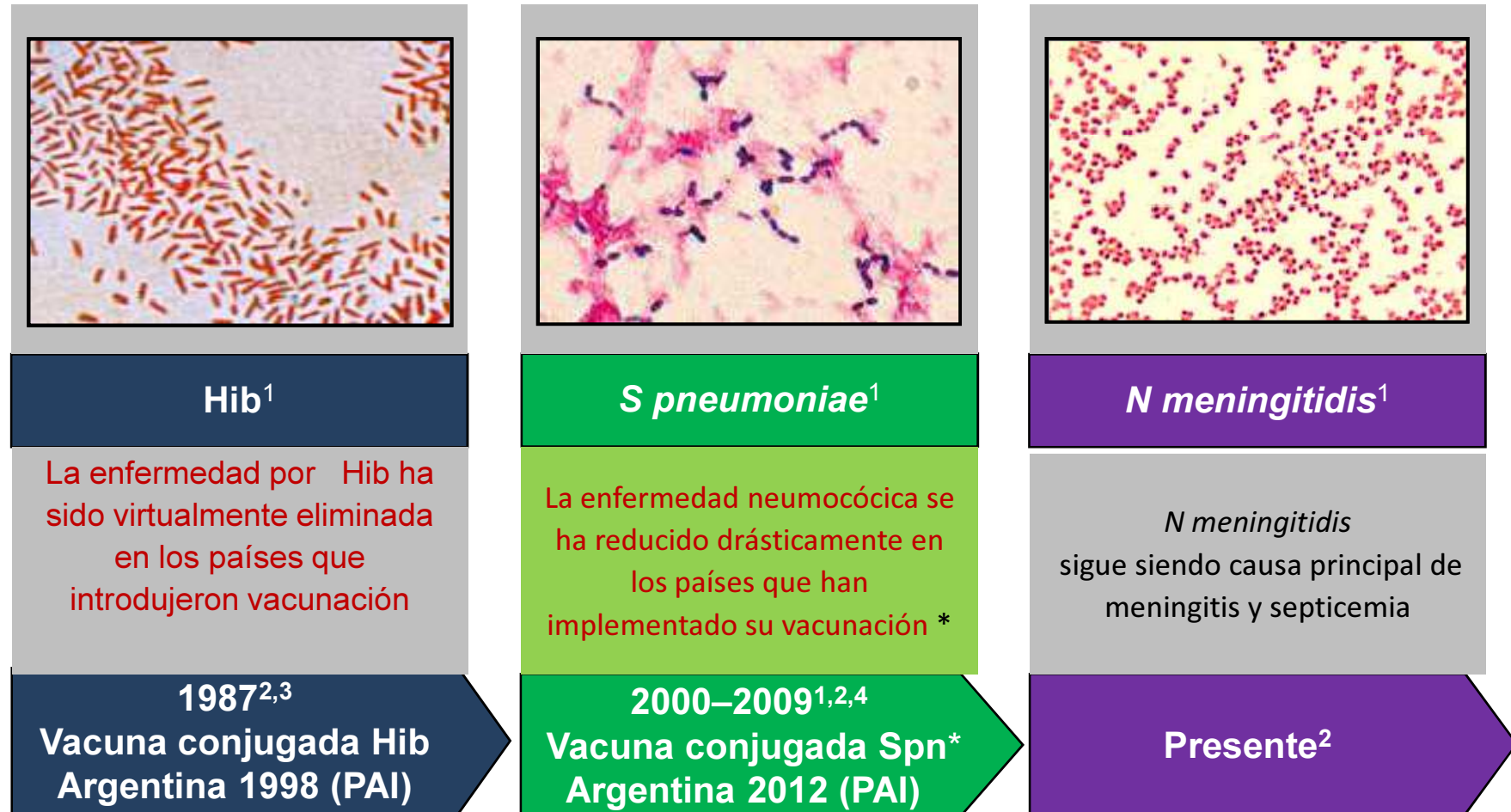
Jornadas Metropolitanas: Sesión Interactiva Vacunas

Enfermedad meningococcica: la complejidad de la prevención

Prof. Dra Angela Gentile
Hospital de Niños R. Gutiérrez
Sociedad Argentina de Pediatría



Principales bacterias involucradas en meningitis y septicemia

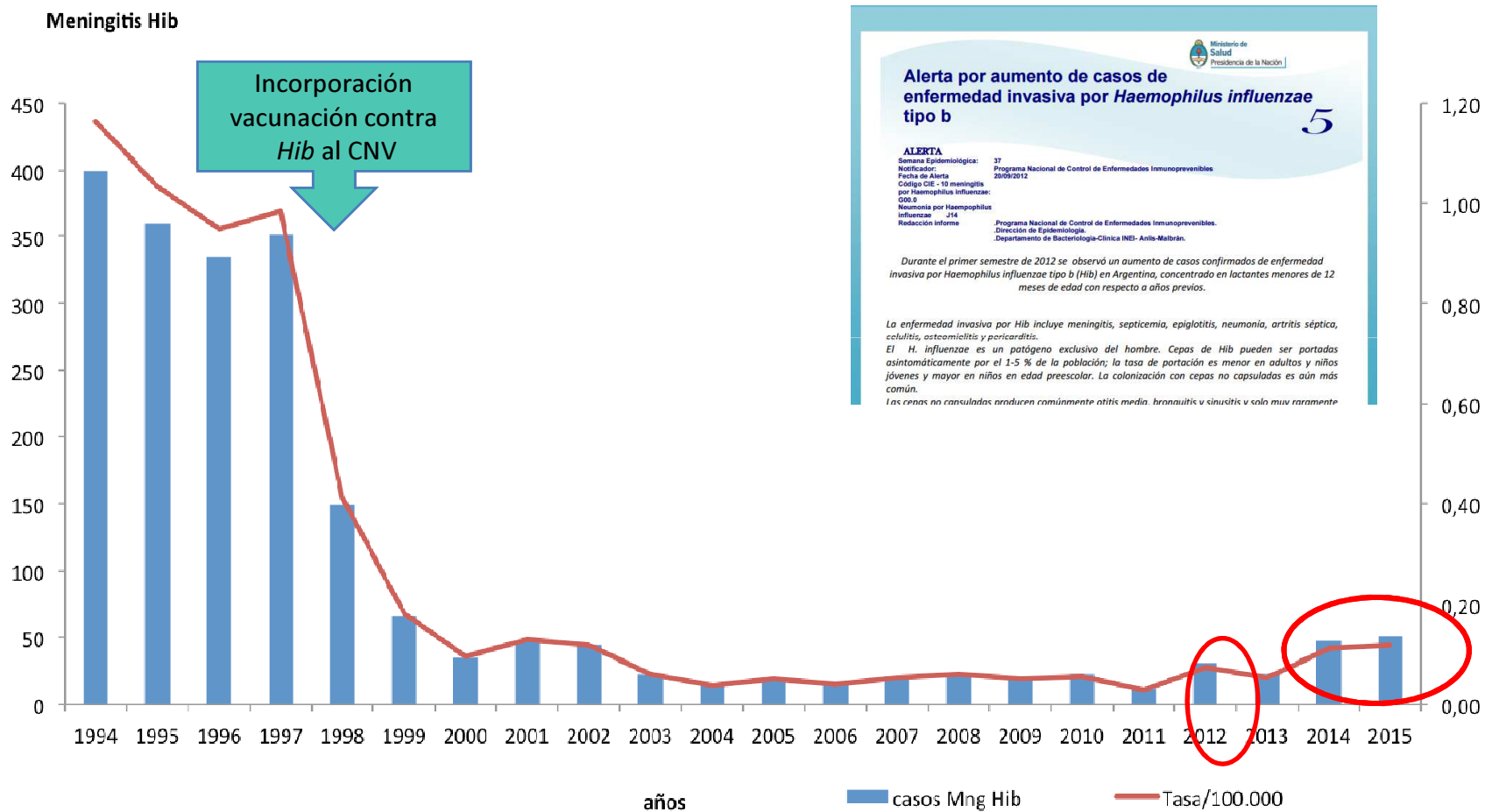


*PCV=7- and 13-valent pneumococcal glycoconjugate vaccines.

Images courtesy of CDC. Public Health Image Library (PHIL) (*Hib* and *S pneumoniae*) and Swiss Tropical Institute (*N meningitidis*).

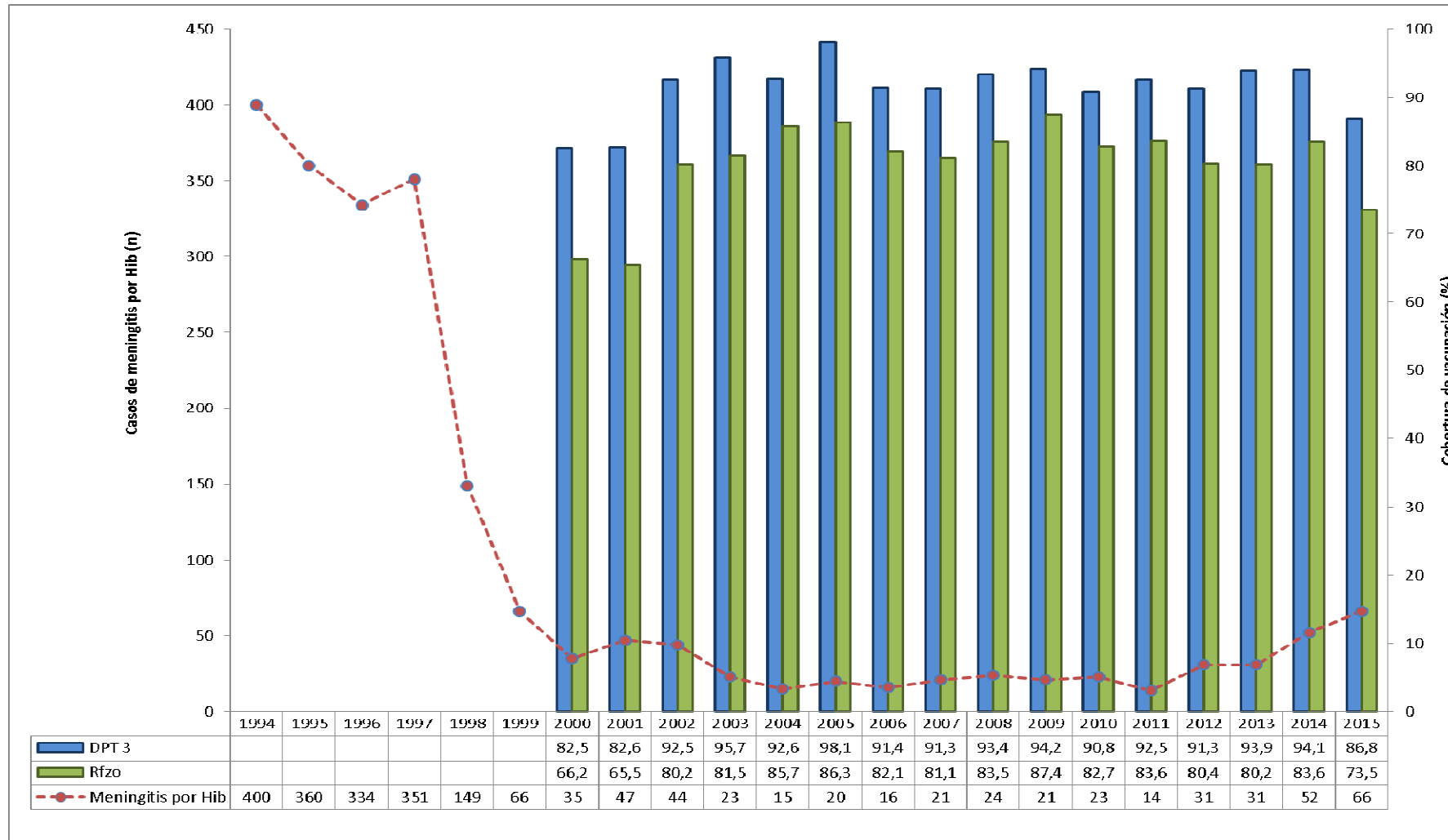
1. Bacterial meningitis. World Health Organization website. <http://www.who.int/nuvi/meningitis/en/index.html>; 2. Stoddard J, et al. *Hum Vaccin*. 2010;6:219-223; 3. Invasive *Haemophilus influenzae* type B (Hib) Disease Prevention. World Health Organization website. <http://www.who.int/nuvi/hib/en/>; 4. *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus). World Health Organization website. <http://www.who.int/nuvi/pneumococcus/en/index.html>.

Meningitis por Hi tipo b. Argentina 1994-2015



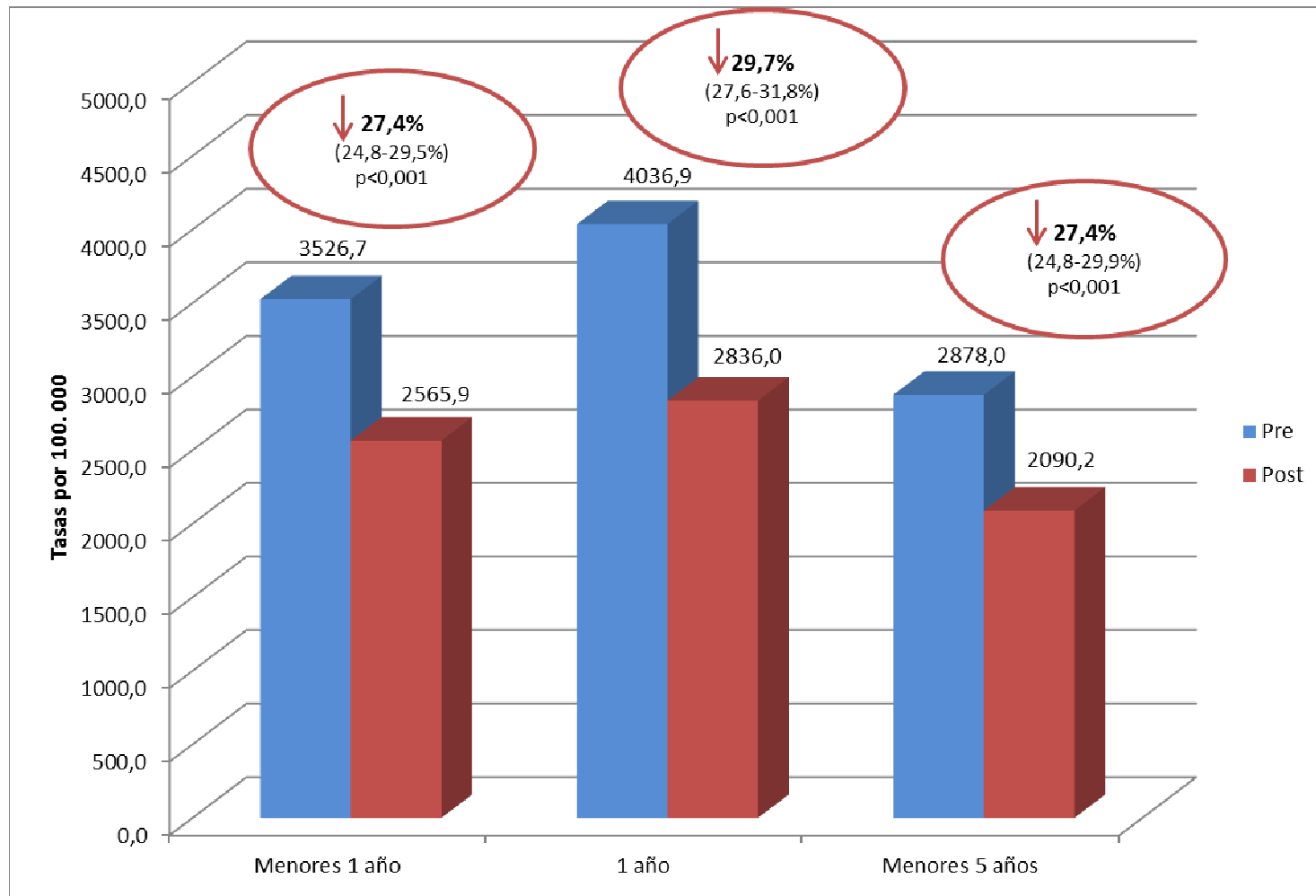
Fuente: Datos provenientes de SNVS (C2-SIVILA) e INEI Anlis Malbrán.
 Elaborado por la Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. MSAL.

Coberturas DPT3 y casos de meningitis por Hib. Argentina 1994-2015



Fuente: Dirección Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. MSAL.

Argentina: Tasas de Neumonía periodos pre (2010-2011) y post (2013-2015) vacunación con VCN13.



Fuente: Datos elaborados por DiNaCEI.GeCO-C2.Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Ministerio de Salud.Datos extraídos 21 marzo 2016.

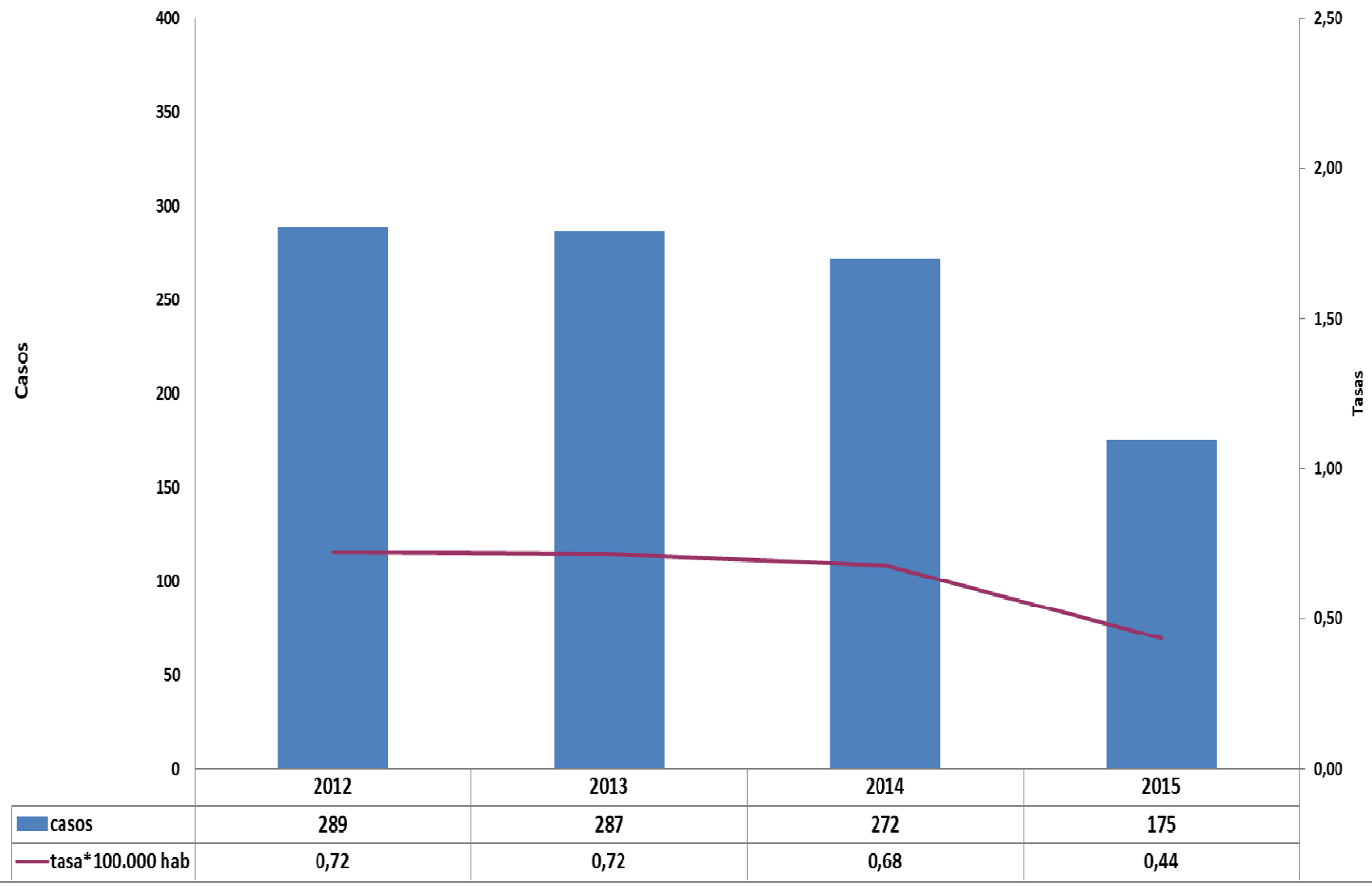
En relación a la vacunación antimeningocócica señale la opción correcta:

- 1- Las autoridades sanitarias de cada país, determinaran en base a los grupos etarios afectados y los serotipos circulantes, cuál será el esquema y la vacuna meningocócica conjugada a incorporar al calendario de inmunizaciones.
- 2- Las vacunas meningocócicas conjugadas no pueden ser administradas simultáneamente con otras vacunas del calendario.
- 3- Las vacunas meningocócicas conjugadas solo se aplican en lactantes.
- 4- Las vacunas meningocócicas conjugadas solo están autorizadas para aplicar en adolescentes .
- 5- Es fundamental incorporar estas vacunas porque Argentina se encuentra en situación de brote epidémico al igual que Chile.

En relación a la vacunación antimeningocócica señale la opción correcta:

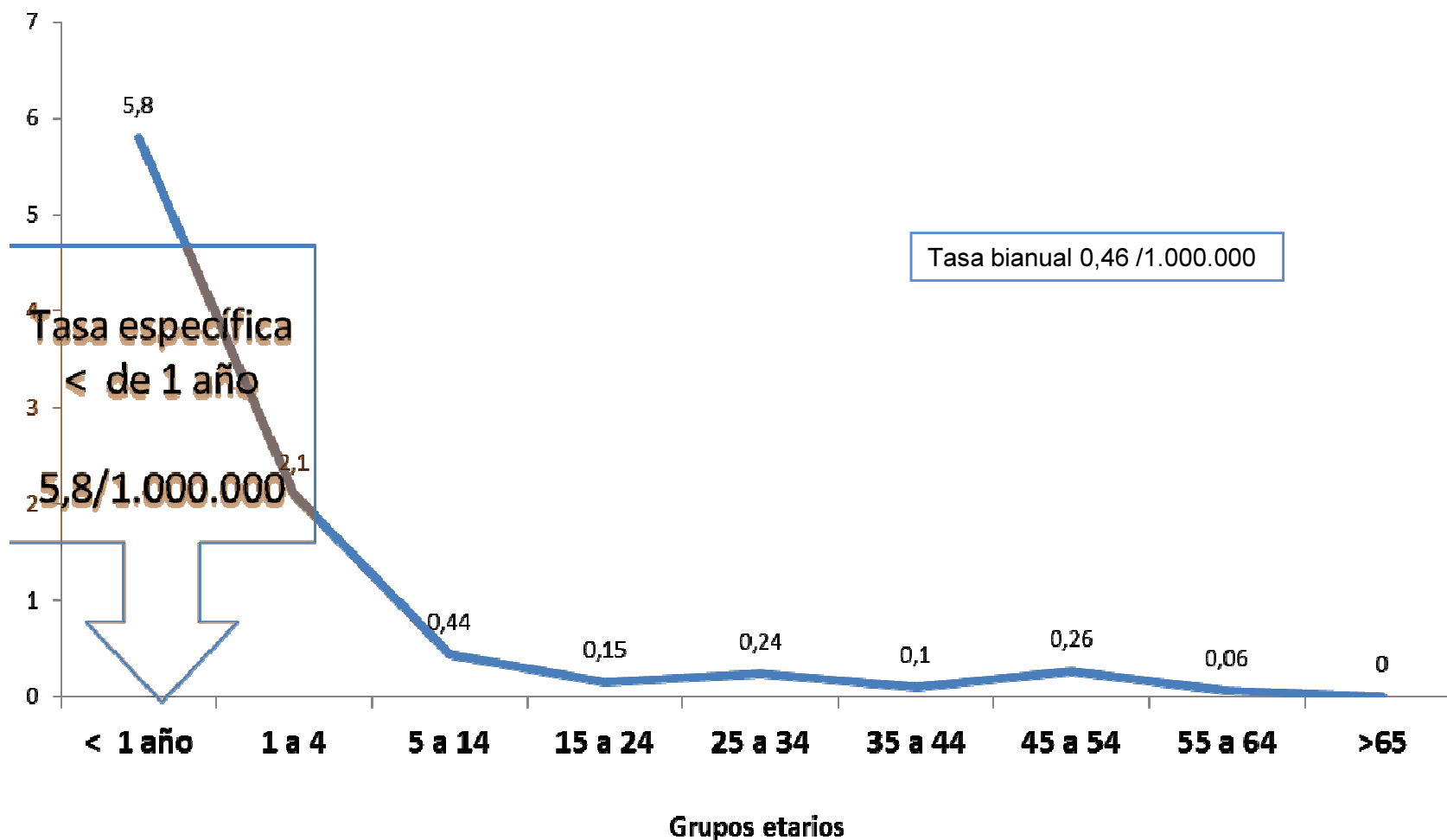
- 1- Las autoridades sanitarias de cada país, determinaran en base a los grupos etarios afectados y los serogrupos circulantes, cuál será el esquema y la vacuna meningocócica conjugada a incorporar al calendario de inmunizaciones.
- 2- Las vacunas meningocócicas conjugadas no pueden ser administradas simultáneamente con otras vacunas del calendario.
- 3- Las vacunas meningocócicas conjugadas solo se aplican en lactantes.
- 4- Las vacunas meningocócicas conjugadas solo están autorizadas para aplicar en adolescentes .
- 5- Es fundamental incorporar estas vacunas porque Argentina se encuentra en situación de brote epidémico al igual que Chile.

Casos y tasas de EM. Argentina, años 2012 a 2015

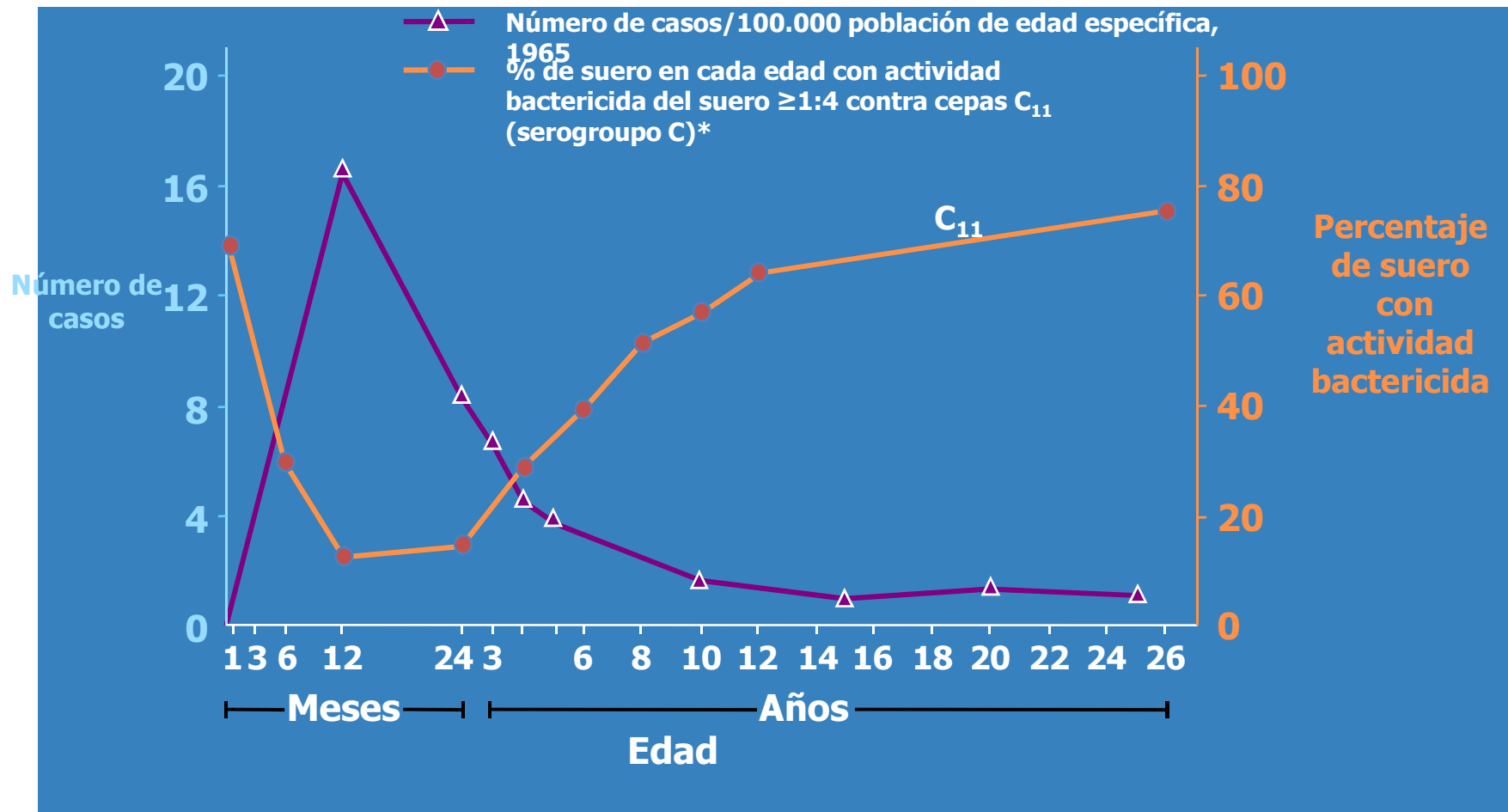


Fuente: SNVS-Sivila-C2-Servicio de Bacteriología Clínica.NEI-ANLIS. Malbrán, Ministerio de Salud de la Nación

Tasa de mortalidad por EMI según grupo etario. Años 2012 y 2013. Argentina



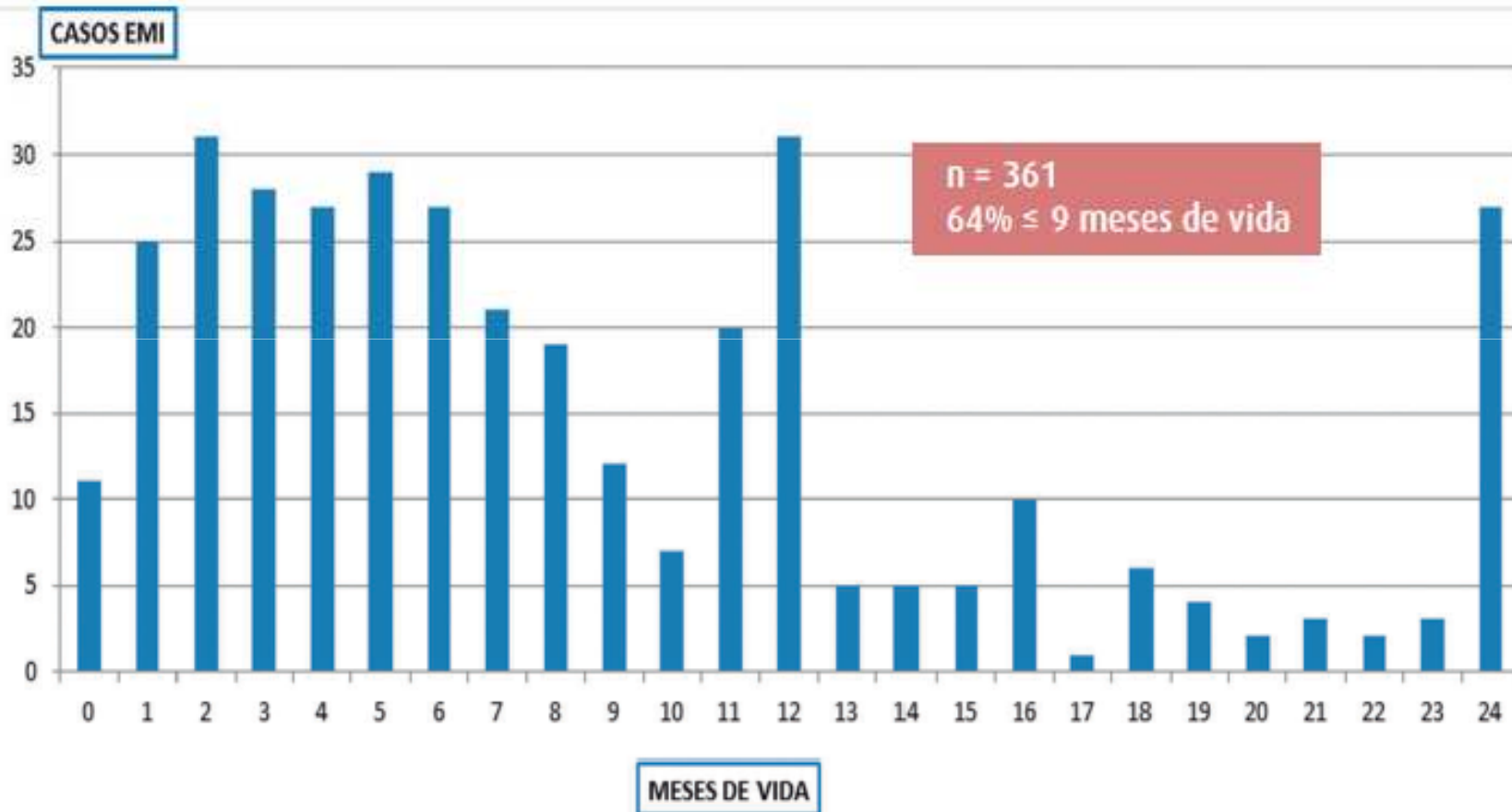
Los lactantes permanecen susceptibles a la Enfermedad Meningocócica por el nivel reducido de anticuerpos maternos



*Resultados similares fueron observados para cepas A₁ (serogrupo A) y B₁₁ (serogrupo B).
Goldschneider I, et al. *J Exp Med.* 1969;129:1307-1326.

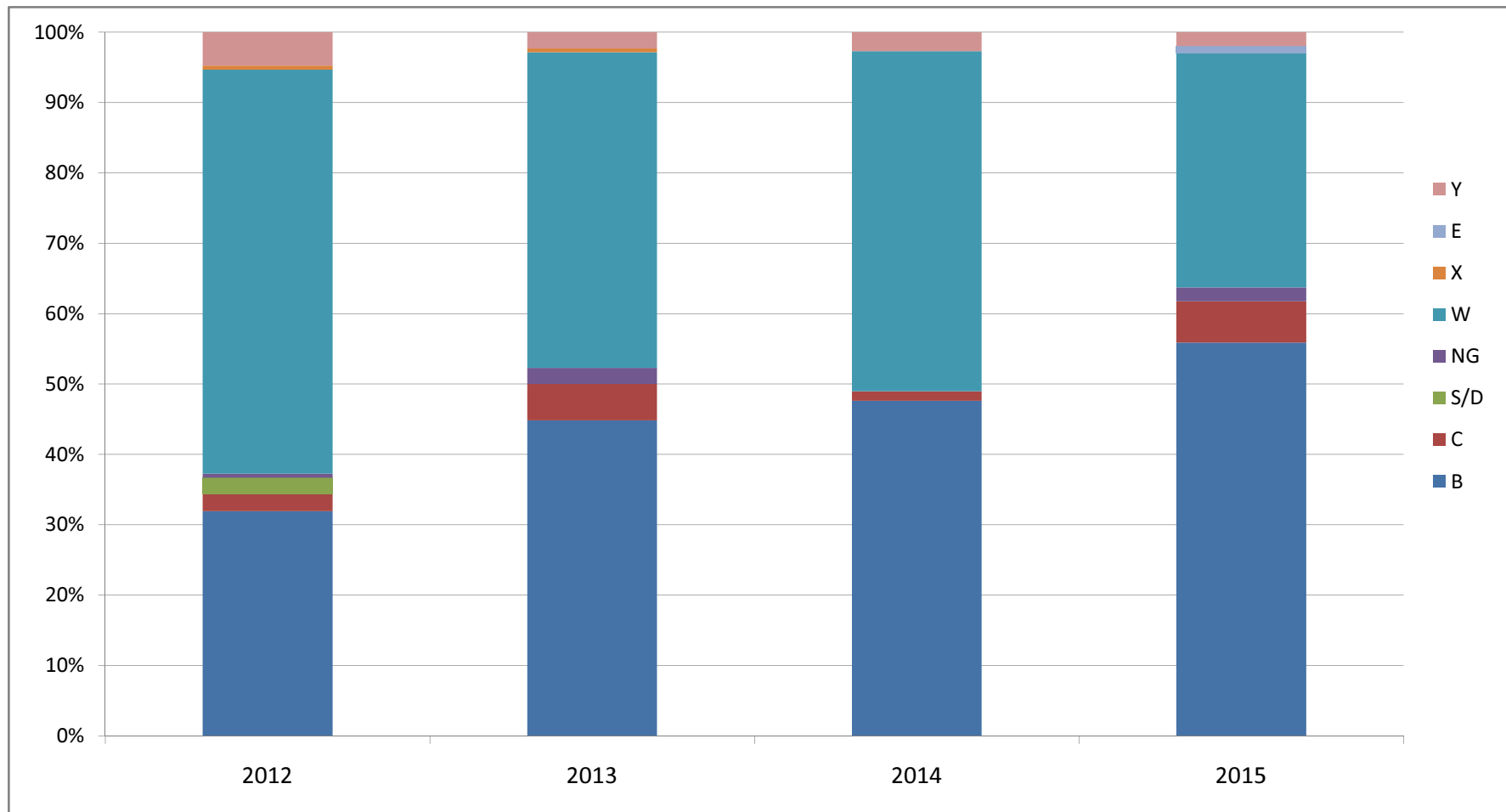
Meningococo

Distribución de casos y tasas de EMI en menores de 2 años
2012-2015. Argentina



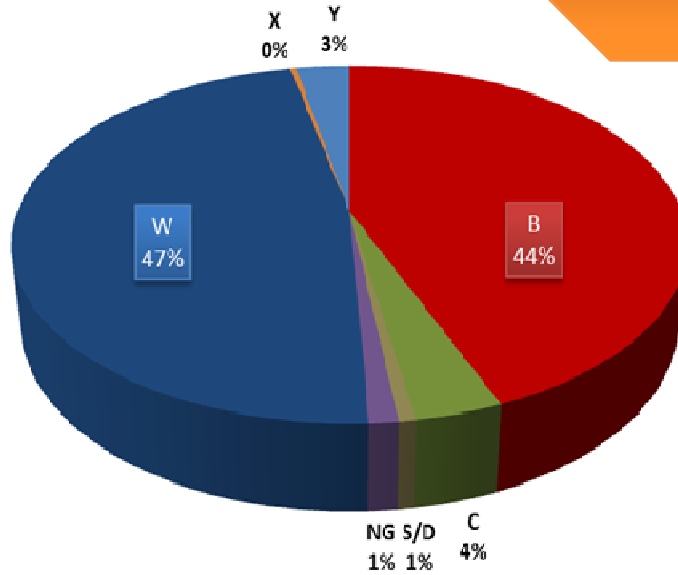
Fuente: DICEI. SNVS.INEI.Anlis-Laboratorio de Bacteriología Clínica. Instituto "Carlos G. Malbrán".
Ministerio de Salud de la Nación

EMI: distribución porcentual de serogrupos de *Nm.* Años 2012 a 2015. Argentina



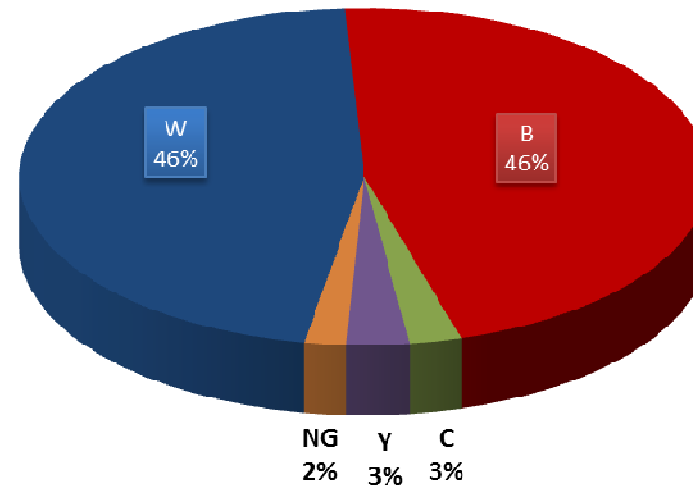
Fuente: SNVS-Sivila-C2-Servicio de Bacteriología Clínica.NEI-ANLIS. Malbrán, Ministerio de Salud de la Nación

Meningococo



Distribución porcentual de serogrupos
Argentina 2012-2015

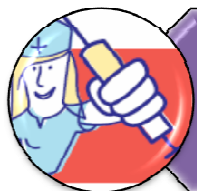
Distribución porcentual de serogrupos
en menores de 9 meses
Argentina 2012-2015



Composición de las vacunas tetravalentes conjugadas A/C/W/Y

Fabricante	Vacuna	Componentes	Adjuvante
Sanofi Pasteur	Menactra®	4 µg each of serogroups A, C, Y and W-135 polysaccharides conjugated to diphtheria toxoid	none
Novartis Vaccines	Menveo™	10 µg of serogroup A & 5 µg each of serogroups C, W-135 and Y polysaccharides conjugated to CRM ₁₉₇	none
GSK	Nimenrix®	5 µg polysaccharide from each of serogroups A, C, Y and W-135 conjugated to ~44 µg of TT	none

Estrategia de vacunación contra Meningococo



Inicio:
Enero 2017



Población objetivo:
Niños que cumplan 3 meses a partir del inicio de la estrategia



Esquema: 3 dosis (2 + 1)
3, 5 y 15 meses de vida



Estrategia complementaria en adolescentes:
11 años (1 dosis)



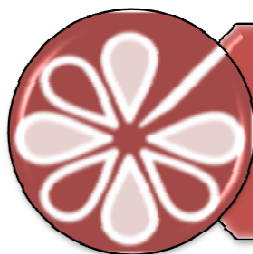
Vacuna tetravalente conjugada (ACYW) con proteína CRM₁₉₇ de *Corynebacterium diphtheriae*

Objetivo:

- Disminuir la incidencia y mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva en Argentina.
- Disminuir las de secuelas graves y permanentes producidas por esta enfermedad

Objetivo:

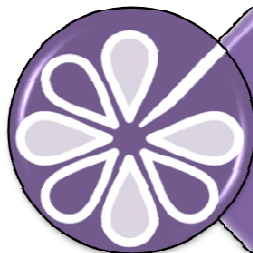
disminuir la portación y proteger en forma indirecta a la población no vacunada



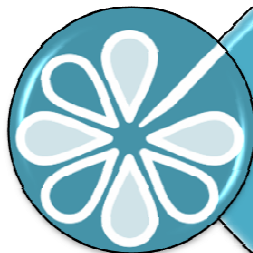
Existe evidencia científica sobre efectividad de la vacunación antimeningocócica en preadolescentes y adolescentes, incluyendo individuos a partir de los 11 años que han recibido una única dosis de vacuna



disminuir la portación nasofaríngea de Nm y contribuir a la disminución de la incidencia de la enfermedad en no vacunados



ofrecer no sólo protección directa del grupo vacunado, sino también protección indirecta



población accesible, ya incorporada al CNV, lo que facilita la implementación de la estrategia

La vacunas meningocócicas conjugadas tetravalentes

- 1- Son efectivas para todos los serogrupos circulantes existentes en la actualidad.
- 2- Solo son efectivas para los serogrupos contenidos en la vacuna
- 3- No pueden ser aplicadas a los menores de dos años
- 4- Solo son útiles en el manejo de un brote.
- 5- Reemplazan la utilización de la profilaxis con rifampicina en el manejo de los contactos cercanos.

La vacunas meningocócicas conjugadas tetravalentes

1- Son efectivas para todos los serogrupos circulantes existentes en la actualidad.

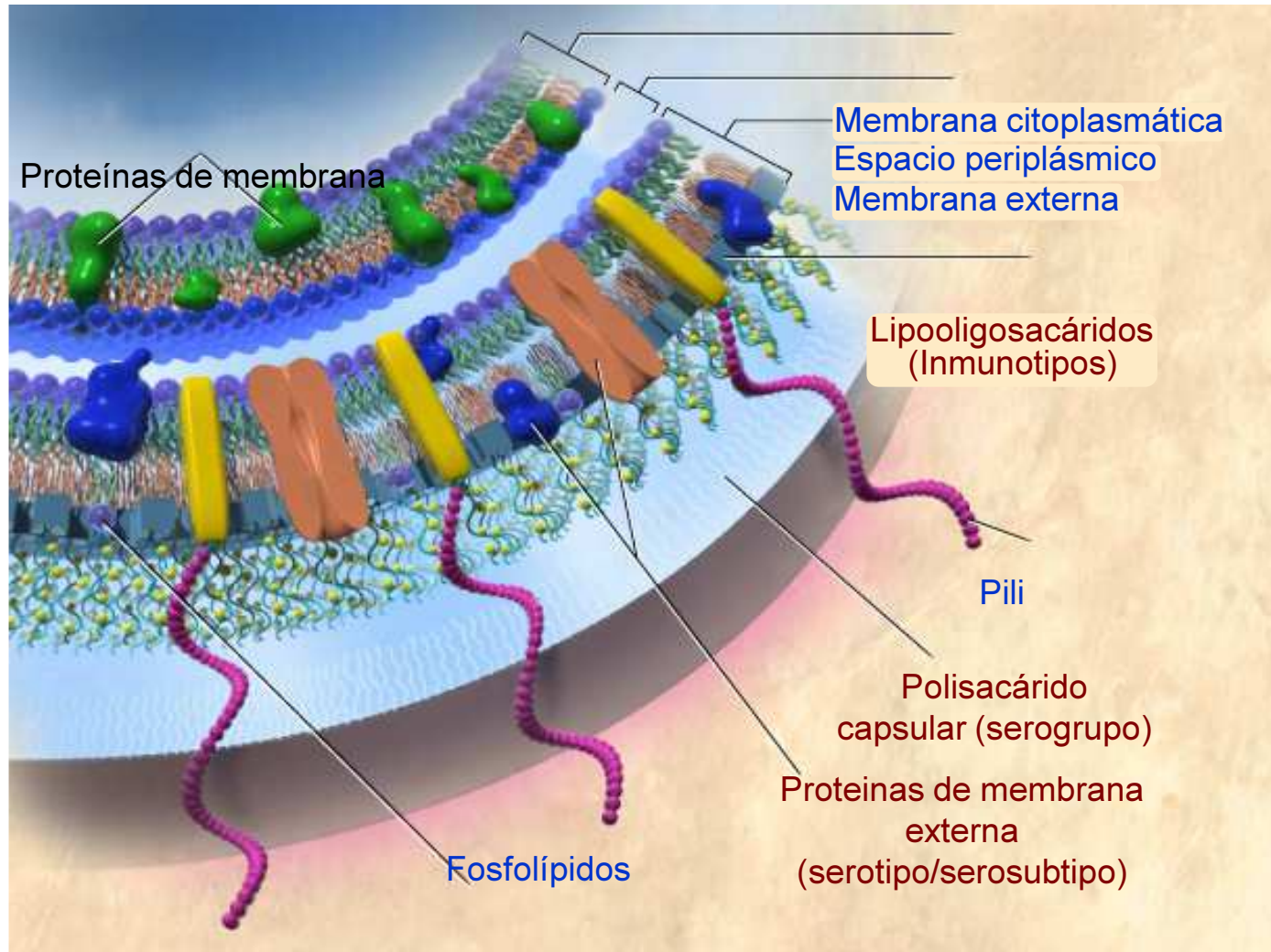
2- Solo son efectivas para los serogrupos contenidos en la vacuna

3- No pueden ser aplicadas a los menores de dos años

4- Solo son útiles en el manejo de un brote.

5- Reemplazan la utilización de la profilaxis con rifampicina en el manejo de los contactos cercanos.

***Neisseria meningitidis*: componentes de la superficie celular**



Modificado de Rosenstein NE, et al. *N Engl J Med.* 2001;344:1378-1388.

Vacunología reversa para NmB

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.

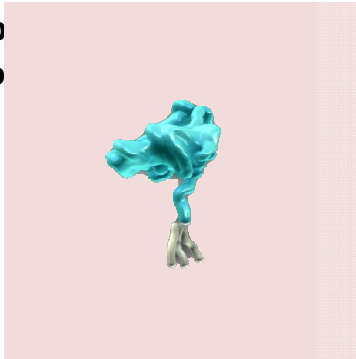
NadA se encuentra en el 50% de las cepas aisladas de pacientes con infección meningocócica y 5% de las cepas aisladas de portadores y está involucrada en la colonización mucosa y en la invasión celular. La proteína ligadora de Factor H aumenta la resistencia al complemento.

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.

Vacuna MenB

(ADNr, componentes, adsorbida)

fHb
pro

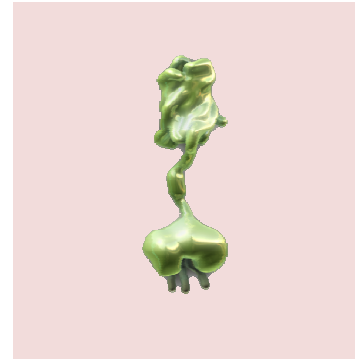


cia



NadA: Neisserial Adhesin A

- Promueve la adherencia y la invasión de las células epiteliales humanas³⁻⁵
- Participa en la colonización⁴

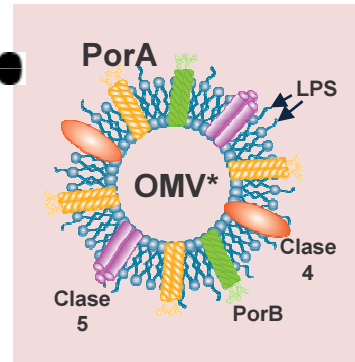


NHBA: neisseria heparin-binding antigen

- Se une a la heparina, quien podría promover la supervivencia de la bacteria en sangre⁷
- Presente virtualmente en todas las cepas^{6,7}

NZ PorA P1.4: porina A

- Proteína de vesícula de membrana externa, induce respuesta bactericida específica de la cepa.⁸



Dosis	fHbp proteína de fusión	NadA proteína	NHBA proteína de fusión	OMV*	Al ³⁺
0.5ml	50 mcg	50 mcg	50 mcg	25 mcg	0.5 mcg

*De la cepa NZ 98/254 *Neisseria meningitidis* serogrupo B medida como cantidad de proteína total conteniendo PorA P1.4.

1. Madico G, et al. *J Immunol.* 2006;177:501-510; 2. Schneider MC, et al. *Nature.* 2009;458:890-893; 3. Comanducci M, et al. *J Exp Med.* 2002;195: 1445-1454; 4. Capecchi B, et al. *Mol Microbiol.* 2005;55:687-698; 5. Mazzon C, et al. *J Immunol.* 2007;179:3904-3916; 6. Serruto D, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:3770-3775; 7. Bambini S, et al. *Vaccine.* 2009;27:1794-2803; 8. Martin DR, et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:486-491.

Vacuna de Nm B recombinante (4CMenB) BEXSERO®

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad	Tres dosis de 0,5 ml cada una, la primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses ^b
Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^b
Lactantes no vacunados de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacuna y la dosis de recuerdo ^b
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	No se ha establecido
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos ^c	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
Lactantes, 2 meses a 5 meses	Tres dosis de 0,5 ml cada una, con una primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a	No menor a 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses de edad ^b
Lactantes no vacunados, 6 meses a 11 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo ^b
Niños no vacunados, 12 meses a 23 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida ^b
Niños, 2 años a 10 años	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida ^b
Adolescentes (de 11 años de edad) y adultos*	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 1 mes	Necesidad no establecida ^b

^a 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.

Un lactante, sin factores de riesgo, recibió una dosis de vacuna meningocócica conjugada tetravalente a los 15 meses de edad y su hermano de 11 años recibió a los 7 años una dosis única de vacuna tetravalente.

¿Cuál es en ambos casos la conducta a seguir?

1- Indicar en el niño de 15 meses la segunda dosis con un intervalo mínimo de 2 meses (MENVEO) o 3 meses MENACTRA y al niño de 11 años la vacuna tetravalente.

2- Una sola dosis es suficiente para los 15 meses de edad, en el caso del hermano de 12 años no es necesario indicarle una dosis adicional pues tiene el esquema completo.

3- El niño de 15 meses requiere refuerzo después de los 2 años, el hermano de 11 años necesita aplicarse la dosis única de Calendario.

4- Recomienda otra dosis a los 2 años de edad y al hermano una dosis adicional pero luego de 10 años de la primera dosis recibida.

5- Ambos niños deben completar su esquema con una dosis adicional a los 10 años de la primera.

1- Indicar en el niño de 15 meses la segunda dosis con un intervalo mínimo de 2 meses (MENVEO) o 3 meses MENACTRA y al niño de 11 años la vacuna tetravalente.

2- Una sola dosis es suficiente para los 15 meses de edad, en el caso del hermano de 12 años no es necesario indicarle una dosis adicional pues tiene el esquema completo.

3- El niño de 15 meses requiere refuerzo después de los 2 años, el hermano de 11 años necesita aplicarse la dosis única de Calendario.

4- Recomienda otra dosis a los 2 años de edad y al hermano una dosis adicional pero luego de 10 años de la primera dosis recibida.

5- Ambos niños deben completar su esquema con una dosis adicional a los 10 años de la primera.

Implementación 2017: Cohortes

Niños que cumplan **3 meses desde el inicio de la estrategia**
(nacidos desde 1/10/16)



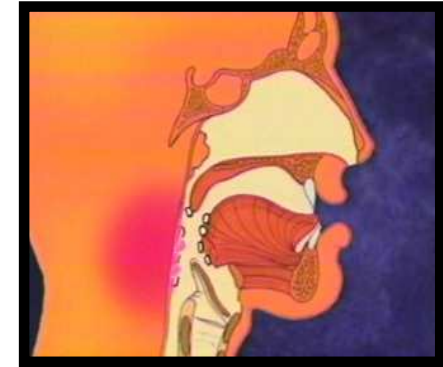
- * 2 dosis (3 y 5m): 2017
- * Refuerzo (15m): 2018

Adolescentes que cumplan **11 años desde el inicio de la estrategia**
(Cohorte 2006)



1 dosis
(independientemente del antecedente de vacunación contra meningitis)

***Neisseria meningitidis* – Trasmision y colonizacion**



-Colonizacion: 8-25% de la poblacion

-1 a 2% en lactantes

- 15 a 25% en adolescentes y adultos jovenes

-Duracion de la colonizacion: dias a meses (3 a 9

meses)???

**Arch Dis Child 1999; 80:290-296
Epidemiol Infect 1987; 99:591-601
Lancet 2002; 359:1829-1831
J Infect Dis 2005; 191:1263-1271
Lancet 2007; 369: 2196-210**

Estudios de portación en América Latina



Presentación ISP, Chile - Julio 2013 - Fuente: Proyecto PAHEF e Instituto Adolfo Lutz, San Pablo, Brasil

Una niña de 5 años es esplenectomizada como consecuencia de un accidente de tránsito.

¿Cómo planifica su esquema de vacunación antimeningococica?

- 1- Los pacientes esplenectomizados no tienen riesgo aumentado de EM
- 2- Una dosis de vacuna conjugada tetravalente y un refuerzo de la misma a los 5 años
- 3- Dos dosis de vacuna conjugada tetravalente, la segunda dosis a los dos meses de la primera y un refuerzo a los 3 años de la primera dosis.
4. Una única dosis de vacuna conjugada tetravalente es suficiente en este tipo de pacientes

1- Los pacientes esplenectomizados no tienen riesgo aumentado de EM

2- Una dosis de vacuna conjugada tetravalente y un refuerzo de la misma a los 5 años

3- Dos dosis de vacuna conjugada tetravalente, la segunda dosis a los dos meses de la primera y un refuerzo a los 3 años de la primera dosis.

4. Una única dosis de vacuna conjugada tetravalente es suficiente en este tipo de pacientes

Vacunación en pacientes con enfermedades de base

	dTpa/Hib/ HB/IPV	antigripal	VCN 13	VPN 23		Anti- Hib	IPV	Antimeningocócica tetavalente conjugada	contra varicela	VPH
Prematuros	PN < 1500 gr y < 6 meses edad		Recomendada en > 1800 gr							
Asplenia		Anual	Esquema según edad hasta 18 años	Mayores de 24 meses		Combinada: según calendario. Monovalente: según esquema previo.		Indicada		
Cáncer (OH ¹ o tumor órg sólido)		Anual	Esquema según edad hasta 18 años	Mayores de 24 meses		Combinada: según calendario. Monovalente: según esquema previo.	Según calendario en reemplazo de OPV	Según riesgo epidemiológico o si requiere esplenectomía	Huésped susceptible: 3 meses luego de suspendido el tratamiento inmunosupresor	
TCH y TOS ²		Pretrasplante: anual. Posttrasplante: Según situación epidemiológica (idealmente a partir de los 4-6 meses posttrasplante)	Esquema según edad hasta 18 años (6-12 meses post trasplante)	Esquema según edad (6-12 meses posttrasplante)		Según calendario. Reiniciar esquema en TCH (6-12 meses post TCH)	Reiniciar esquema (en reemplazo de OPV) 6-12 meses post TCH	Según riesgo epidemiológico o si requiere esplenectomía	TCH: 24 meses luego de suspendido la inmunosupresión. CI si EICH. TOS: 1-2 meses Pre trasplante en huéspedes susceptibles.	Ambos sexos de los 11 a los 26 años
VIH		Anual	Esquema según edad hasta 18 años	Mayores de 24 meses		Combinada: según calendario. Monovalente: según esquema previo.	Según calendario en reemplazo de OPV	Recomendada	Huéspedes susceptibles con CD4 > 15% (o > 200 si > 4 años)	Ambos sexos de los 11 a los 26 años
Tratamiento corticoideo		Anual	Esquema según edad hasta 18 años	Mayores de 24 meses			Según calendario en reemplazo de OPV			

¹OH: oncohematológicos. ²TCH y TOS: trasplante de células hematopoyéticas y trasplante de órgano sólido.

Consideraciones en huéspedes especiales:

Los huéspedes inmunocomprometidos pueden ser vacunados.

El ProNaCEI provee la vacuna meningocócica según las siguientes indicaciones:

- Asplenia anatómica o funcional, o 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 *Neisseria meningitidis*: Una sola dosis.
- Niños con infección por VIH

Esquema:

Vacuna tetravalente conjugada con la proteína CRM197 (Menveo®):

- 2 a 5 meses: 4 dosis: 2, 4, 6 meses y 12-16 meses
- 6 a 23 meses: 2 dosis. La segunda dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (12 a 24 meses de edad) y con un intervalo de al menos dos meses respecto de la primera dosis.
- Mayores de 24 meses: una dosis. En niños aplénicos 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. Existen datos limitados en individuos de edades entre 56 y 65 años de edad.

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

**Se debe continuar con refuerzos cada 5 años
si se mantiene la condición de base que
generó la indicación.**

Recomendaciones de la Soc Arg de Pediatría. Prioridades para la Incorporación de Vacunas al Calendario Nacional Fundasap Ediciones 2011 CDC Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2011;60(03):72-76.

Las vacunas son una herramienta fundamental de la atención primaria y logran un impacto solo comparable al del agua potable y una adecuada nutrición en la salud de la población.



Muchas Gracias !!!