SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA COMITÉ NACIONAL DE INFECTOLOGIA

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA: VACUNAS DISPONIBLES

Neisseria meningitidis es el principal agente etiológico de meningitis y sepsis fulminante en el mundo. Si bien puede afectar a todos los grupos etáreos, es más frecuente en los niños < 5 años. Se transmite de persona a persona a través de gotitas respiratorias de un portador asintomático y menos frecuentemente de un enfermo, hasta 24 hs. de iniciado el tratamiento eficaz.

La enfermedad puede tener una evolución rápida con progresión de los síntomas iniciales inespecíficos a la muerte tan sólo en 24-48 horas. La letalidad es mayor al 10%. La enfermedad invasiva grave puede presentarse como meningococemia, púrpura fulminante (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) y meningitis; siendo menos frecuente otras manifestaciones como bacteriemia oculta, neumonía, miocarditis, pericarditis, artritis, endoftalmía, conjuntivitis y meningococemia crónica. Pericarditis y artritis son manifestaciones tardías, de causa inmunológica, generalmente con buena evolución.

Presentan mayor riesgo las personas con déficit de un componente terminal del complemento C5-C9, deficiencia de C3 y properdina, asplenia anatómica o funcional, hipo/agammaglobulinemia y VIH/SIDA.

Se estiman alrededor de 500.000 casos y 50.000 muertes anuales en el mundo, con variaciones regionales. En Argentina es una enfermedad endemo- epidémica con tasas de incidencia de 0.46-0.66 casos/100000 habitantes/ año. Los brotes epidémicos se presentan cada 8-12 años y ocurren entre personas que viven en la misma área, que no comparten filiación ni son contacto cercano. Ocurren por el mismo serogrupo y con una tasa de ataque ≥10 casos /100.000 personas.

En Argentina durante el año 2012 se notificaron 858 casos de meningitis bacterianas y 821 casos en el 2013. La tasa de incidencia de enfermedad meningocócica fue de 0,37/100.000 habitantes en el 2012, con 148 casos notificados y 0,44/100.000 habitantes, con 175 casos en el 2013. Se debe tener en cuenta que en los últimos años la disponibilidad de mejor metodología diagnóstica y mejores circuitos de información podría determinar un mayor número de casos notificados, aunque como vemos las tasas de incidencia se mantienen estables.

La vigilancia activa que se realiza en el país en cinco unidades centinela, Rosario, La Plata, Región Metropolitana, Mendoza y Corrientes junto con el Instituto Malbrán informa una tasa semejante a la informada por el ministerio de Salud, en este estudio se realiza PCR en LCR en aquellos pacientes con diagnostico clínico de enfermedad meningocócica y LCR compatible con etiología bacteriana pero que presentaron un informe bacteriológico de cultivo negativo, los datos informan que la PCR incrementó el diagnostico en alrededor de un 15%.

Meningitis Bacteriana. Casos y Tasas Acumulados por 100.000 habitantes. Hasta la 52º semana epidemiológica. ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

	2012		2013	
PROVINCIA	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Ciudad de Buenos				
Aires	72	2,49	132	4,57
Buenos Aires	273	1,75	234	1,50
Córdoba	70	2,12	71	2,15
Entre Ríos	21	1,70	30	2,43
Santa Fe	54	1,69	43	1,35
Centro	490	1,87	510	1,94
Mendoza	40	2,30	22	1,27
San Juan	10	1,47	7	1,03
San Luis	19	4,39	13	3,01
Cuyo	69	2,42	42	1,47
Corrientes	31	3,12	14	1,41
Chaco	51	4,83	32	3,03
Formosa	5	0,94	4	0,75
Misiones	34	3,09	42	3,81
NEA	121	3,29	92	2,50
Catamarca	8	2,17	9	2,45
Jujuy	5	0,74	34	5,05
La Rioja	7	2,10	3	0,90
Salta	68	5,60	44	3,62
Santiago del Estero	11	1,26	11	1,26
Tucumán	23	1,59	29	2,00
NOA	122	2,48	130	2,65
Chubut	11	2,16	5	0,98
La Pampa	3	0,94	6	1,88
Neuquén	21	3,81	11	2,00
Río Negro	8	1,25	14	2,19
Santa Cruz	11	4,02	8	2,92
Tierra del Fuego	2	1,57	3	2,36
Sur	56	2,31	47	1,94
Total PAIS	858	2,14	821	2,05

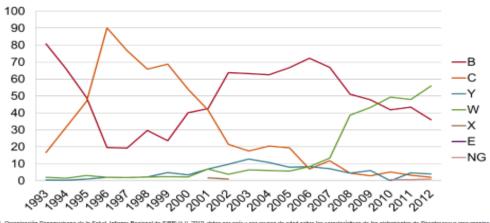
Fuente: Dirección de Epidemiología. Área vigilancia. Ministerio de Salud de la Nación

Meningoencefalitis y otras formas invasivas por *Neisseria meningitidis*. Casos y Tasas Acumulados por 100.000 habitantes. Hasta la 52º semana epidemiológica. ARGENTINA por Provincia. Años 2012 - 2013

	2012		2013	
PROVINCIA	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Ciudad de Buenos				
Aires	19	0,66	44	1,52
Buenos Aires	73	0,47	56	0,36
Córdoba	6	0,18	30	0,91
Entre Ríos	3	0,24	3	0,24
Santa Fe	11	0,34	18	0,56
Centro	112	0,43	151	0,58
Mendoza	5	0,29	3	0,17
San Juan	0		2	0,29
San Luis	5	1,16	2	0,46
Cuyo	10	0,35	7	0,25
Corrientes	3	0,30	1	0,10
Chaco	5	0,47	1	0,09
Misiones	2	0,18	1	0,09
NEA	10	0,27	3	0,08
La Rioja	1	0,30		
Salta	5	0,41	6	0,49
Santiago del Estero	0		2	0,23
Tucumán	3	0,21	3	0,21
NOA	9	0,18	11	0,22
La Pampa	0		1	0,31
Neuquén	3	0,54		
Río Negro	3	0,47	1	0,16
Santa Cruz	1	0,37	1	0,37
Sur	7	0,29	3	0,12
Total PAIS	148	0,37	175	0,44

Fuente: Dirección de Epidemiología. Area vigilancia. Ministerio de Salud de la Nación

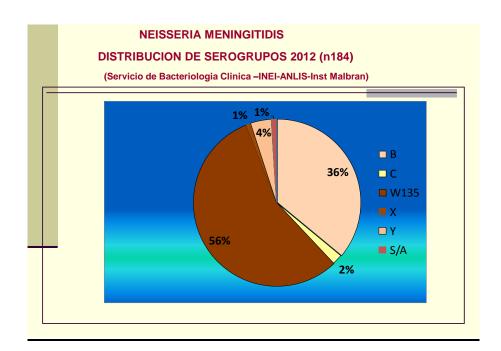
Neisseria menigitidis Distribución por Serogrupos 1993 - 2012



1. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SPEVA II, 2010: datos por país y por grupos de edad sobre las caracteristicas de los alsiamientos de Sireptococcus presumonias. Hecenophius influenzos y Neisserio meningidos en procesos invesores. Weshington, 0.0: OPS, 0.2011. 2. Bitest et al. Descripción de cesos confirmados de enfermedad meningosocio e ocursion.

67 | Dr. XXXXXXX | MENVEO LACTANTES

Como se observa en el gráfico, se destaca el incremento del serogrupo W, superando el 40% de los casos.



Indicaciones para la vacunación

Según el Ministerio de Salud de la Nación el uso de la vacuna antimeningocóccica está indicado en los siguientes casos:

- Poblaciones con mayor riesgo.(tabla2)
- -- Asplenia funcional o quirúrgica (incluye linfoma)
- -- Déficits de factores terminales del complemento
- -- Niños con infección por VIH
- · Personal de salud o de laboratorio que manipulan muestras bacteriológicas
- **Brotes epidémicos**: La autoridad sanitaria competente definirá la conducta que debe seguirse. En estas situaciones, si se decide vacunar en una zona donde se comprueba un brote epidémico, la vacuna deberá seleccionarse de acuerdo con el serogrupo prevalente y el grupo etáreo más afectado.
- Viajeros a zonas endémicas/hiperendémicas*
- Niños, adolescentes, adultos alojados en instituciones semicerradas*
- * El ProNaCEI (Programa nacional de enfermedades inmunoprevenibles) no provee la vacuna en estos casos.
- Las indicaciones individuales se hacen considerando la situación epidemiológica y el criterio del médico tratante.

Si bien existen diferentes vacunas antimeningocócicas, teniendo en cuenta la epidemiología, con predominio del serogrupo W, en este momento las vacunas recomendadas serían las conjugadas tetravalentes.

Se encuentran actualmente disponibles en el país (año 2014), dos vacunas antimeningocócicas conjugadas tetravalentes, las cuales tienen una cobertura del 65% de los serogrupos en nuestra población hasta el momento.

 Tetravalente A, C, Y, W135 conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide diftérico (Men ACYW- D,_Menactra NR)

Licenciada en USA en 2005 para su administración en adolescentes, posteriormente a partir de los 2 años y en 2011 a niños mayores de 9 meses. (ANMAT Disposición N° 0144/2012 – 9 de enero).

http://www.anmat.gov.ar/boletin anmat/enero 2012/Dispo 0144-12.pdf

Indicada para la inmunización activa de personas de 9 meses a 55 años de edad, para la prevención de la enfermedad meningocóccica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *N. meningitidis* (tabla1).

Dosis y esquema:

Se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la sección anterolateral del muslo o en la región del deltoides, dependiendo de la edad del vacunado y su masa muscular. No administrar este producto por vía intravenosa.

- En niños de 9 a 23 meses de edad, se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo al menos de tres meses.
- Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una única dosis.
 - 2. Tetravalente A, C, Y, W135 conjugada con la proteína CRM197 (Men ACYW-CRM, Menveo NR).

La vacuna meningocócica conjugada tetravalente CRM 197 fue aprobada inicialmente en el 2010 por la FDA para ser administrada a los adolescentes, posteriormente a los niños mayores de 2 años y recientemente, en agosto de 2013 para su aplicación en niños a partir de los 2 meses de vida.

La indicación del año 2013 aprobada en Argentina de Menveo® abarca los niños desde los 2 meses de edad, adolescentes y adultos para prevenir la enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, W e Y, según recomendaciones oficiales. (ANMAT Disposición N° 6376/2013 - 23 de octubre). http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2013/Dispo_6376-13.pdf

Dosis y esquema:

Se administra por Vía intramuscular, preferiblemente en la sección anterolateral del muslo o en la región del deltoides, dependiendo de la edad del vacunado y su masa muscular. No administrar este producto por vía intravenosa.

En niños de 2-6 meses se administran 3 dosis (2-4-6meses) con intervalo mínimo de 2 meses y un refuerzo entre los 12 y 16 meses, (total 4 dosis)

En niños no vacunados de 6 a 23 meses de edad, se debe administrar dos dosis La segunda dosis en entre los 12 y 24 meses y al menos dos meses después de la primera dosis

Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una única dosis

TABLA 1: PACIENTES SIN FACTORES DE RIESGO

EDAD Y VACUNA	ESQUEMA	
Menores de 2 años		
Men ACYW- D 9 a 23 meses	2 dosis Con intervalo de 3 meses	
Men ACYW-CRM A partir de los 2 meses	4 dosis (2-4-6-12m) Con intervalo de 2 meses	
De 6-23m	2 dosis La 2ª entre los 12 y 24 meses	
Mayores de 2 años	1 dosis	

TABLA 2: PACIENTES CON FACTORES DE RIESGO

EDAD Y VACUNA	ESQUEMA	REFUERZO
Menores de 2 años		
• Men ACYW- D 9 a 23 meses	2 dosis Con intervalo de 3 meses	
Men ACYW-CRM A partir de los 2 meses	4 dosis (2-4-6-12m) Con intervalo de 2 meses	
De 6-23m	2 dosis La 2ª entre los 12 y 24 meses	
Mayores de 2 años	2 dosis intervalo: 2 - 3meses	Niños de 2 a 6 años: a los 3 años Niños > 7 años:a los 5 años Posteriormente cada 5 años.

En caso de que el niño hubiese recibido alguna dosis de vacuna antimeningocócica C conjugada se debe indicar el esquema de acuerdo a la edad cronológica con un intervalo mínimo de 2 meses luego de la última dosis de Meningocócica C y refuerzo entre 12 y 16 meses de vida para lograr protección contra el serogrupo W e Y.

No hay datos que avalen hasta la actualidad, el intercambio de vacunas cuadrivalentes conjugadas en lactantes.

Con la información disponible en niños inmunocompetentes, se puede aplicar concomitantemente con la vacuna antineumocócica conjugada 13V, administrándolas en sitios separados del cuerpo. En pacientes con alto riesgo de enfermedad neumocóccica la ACIP sugiere separarlas un mes una de otra vacuna (especialmente W135 conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide diftérico) debido a una menor respuesta de anticuerpos para algunos serotipos. Estos trabajos fueron hechos con la 7 valente y no con la 13 valente y se desconoce su correlación clínica. Nuevos estudios muestran que, aún cuando se administran simultáneamente, la respuesta alcanzada se encuentra en rangos protectores.

No existe experiencia en prematuros hasta la actualidad, pero no hay contraindicación para su administración, evaluando los riesgos individuales.

Eventos Adversos:

Men ACYW- D (Menactra):

Entre el 2005 y el 2011, se notificaron al VAERS en los EEUU, 8592 reportes de eventos adversos en personas con un rango de edad entre 11 y 19 años, la vacuna había sido administrada concomitantemente a otras en la mayoría de los casos y sola en el 22,3%.

Los eventos adversos reportados fueron: fiebre 16,8%, cefalea 16%, eritema en la zona de inyección 14,6%, mareos 13% y sincope 10%. Este último evento se reportó principalmente en adolescentes.

Fueron reportados como eventos adversos serios 6,6% de los casos, siendo los más frecuentes: cefalea (37,5%), fiebre (32,5%), vómitos(23,6%), nauseas (22,2%) y síndrome de Guillan Barré (15,3%).

Men ACYW-CRM (Menveo):

Entre febrero de 2010 y setiembre de 2011, el VAERS recibió 284 reportes de Eventos Adversos, el 78% de los mismos en personas entre 11 y 19 años. Los EA recibidos fueron: eritema y tumefacción en el sitio de inyección 19,7% y 13% respectivamente, errores en la administración tales como inyección subcutánea, o mala colocación del diluyente, 15,5% y síncope 8,8%. Ocurrió un 4,2% de EAS

Sindrome de Guillain Barré (SGB):

Durante el año 2005, luego de que se licenciara la vacuna Men ACYW-D en los EEUU, se reportaron un grupo de sujetos que desarrollaron SGB dentro de los 14 días de colocada la vacuna. No se registró ninguna muerte y la mayoría de los pacientes se recuperaron sin presentar secuelas. En ese momento la ACIP consideró que el riesgo de desarrollar SGB era pequeño comparado al beneficio de inmunizar contra la enfermedad meningocócica.

La FDA consideró que haber padecido un SGB era una contraindicación para recibir la vacuna.

Posteriormente, un estudio desarrollado entre 2005 y 2008, con un seguimiento de 6 semanas postvacunación, estimó que el riesgo de desarrollar SGB iba entre 0 y 1,5 casos por millón de vacunas aplicadas.

Otro estudio que llevó a cabo el VSD con la información enviada por 9 millones de miembros, entre 2005 y 2010, no notificaron casos posteriores a la colocación de 8889.684 dosis de Men ACWY-D, con un período de seguimiento de 42 días.

Teniendo en cuenta la información de estos estudios, la ACIP en junio de 2010, retiró la contraindicación a recibir dicha vacuna, de las personas con historia previa de SGB, aunque el antecedente de haber padecido SGB continúa apareciendo en el prospecto de Men ACYW-D y Men ACYW-CRM como una precaución.

Dos estudios han valorado la seguridad de las vacunas cuadrivalentes al ser administradas simultáneamente o secuencialmente con la vacuna Tdap, demostrando una buena inmunogenicidad y baja tasa de EA (0-2,6/10.000 vacunados)

Bibliografía

- 1. CDC. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2013;62(RR-2).
- 2. CDC. Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2–10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. MMWR 2007;56:1265–6.
- 3. CDC. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-D) among children aged 9 through 23 months at increased risk for invasive meningococcal disease. MMWR 2011;60:1391–2.
- 4. CDC. Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale. MMWR 2013;62:52–4.
- 5. Food and Drug Administration. Product approval information: package insert. Menveo (Meningococcal [Groups A, C, Y, W-135] oligosaccharide diphtheria CRM197 conjugate vaccine). Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2011. Available at

- http://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201 349.pdf. Accessed August 3, 2011.
- 6. CDC. Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2010;59:273.
- 7. CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2011;60:72–6.
- 8. Halperin S, Gupta A, Jeanfreau R, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2–10 years of age. Vaccine 2010;28:7865–72.
- 9. CDC. Report from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2–10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4). MMWR 2008;57:462–5.
- 10. CDC. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. MMWR 2009;58:1042–3.
- 11 CDC. Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR 2011;60:72-76.
- 12. Normas Nacionales Ministerio de Salud de la Nación 2012. http://www.msal.gov.ar/pronacei/images/stories/equipos-salud/recomendaciones/recomendaciones-vacunacin-argentina-2012.pdf pag 207
- 13. Pina L., Bassily E., Machmer A., Hou V, and Reinhardt A. 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.
- 14- http://www.msal.gov.ar/pronacei/images/stories/equipos-salud/recomendaciones/recomendaciones-vacunacin-argentina-2012.pd pag 207