

## VACUNAS MENINGOCÓCICAS

Luis Echezuría\*, Alejandro Rísquez\*\*, Olga Castillo de Febres (+)\*\*\*

## RESUMEN

La enfermedad meningocócica, aunque poco frecuente, es severa y puede causar la muerte en 10% de quienes la contraen, de allí la importancia de la inmunización para prevenirla. Existen varias clases de vacunas, como las polisacáridas que aun cuando pueden inducir protección, no son inmunogénicas en niños menores de 2 años ni inducen inmunidad de rebaño. La administración de dosis de refuerzo produce hiporespuesta.

Las vacunas conjugadas pueden ser monovalentes como la Serogrupo C que demostró una reducción en un 93% de la enfermedad en poblaciones con altas coberturas vacunales, y las tetravalentes AC W135, Y/D (conjugada al toxoide diftérico y A; C, W135, Y/CRM139 conjugada a una mutante no tóxica de toxina diftérica Ambas son inmunogénicas y seguras. Estudios epidemiológicos con A; C; W135, Y/D descartan aumento de riesgo al Síndrome de Guillain Barre (SGB) posterior a su administración. Se recomienda administrar dosis única a adolescentes más un refuerzo. El personal de alto riesgo a la enfermedad (Asplenia anatómica o funcional, alteración del complemento, déficit de Properdina, VIH) deben recibir dos dosis más refuerzos cada cinco años.

**Palabras clave:** Enfermedad meningocócica, vacunas polisacáridas contra meningococo, vacunas conjugadas tetravalentes A;C;W135;Y/D y ACW135,Y/CRM 139

## ABSTRACT

Meningococcal disease is a rare but serious infection, up to 10% of persons who contract disease die, so it is very important to immunized for Meningococcal disease protection and prevention. There are two types of vaccine: Polysaccharides that even though induces protection, is not immunogenic in children younger of 2 years, don't induce herd immunity and produce hypo responsiveness to a booster dose. Conjugate vaccines can be monovalent serogroup: C which demonstrated 93% reduction of serogroups C disease in population with high vaccine coverage. Also there are two quadrivalent serogroups A;C;W135;Y vaccines one conjugate to D (difteric toxoid) and other to /CRM 139(mutant no toxic of difteric toxin. Studies showed their immunogenicity up to 55 years and both are safes. Epidemiological study with A;C;W135,Y/D disproves any evidence of increased risk to SGB after its administration Recommended schedule is to immunized all adolescent, with a dose plus a booster. High risk people of invasive meningococcal disease (anatomic or functional asplenia, terminal complement or prperdin deficiencies, HIV) should rereceived, 2 doses, plus boosters every 5 years.

**Key words:** Meningococcal disease. Polysaccharide meningococcal vaccine. Quadrivalent conjugate A;C;W135;Y/D and A;C;W135;Y/CRM139 meningococcal vaccine

La enfermedad meningocócica en países industrializados tiene una incidencia de 1 a 3 por cada 100 mil habitantes, y de hasta 10 a 25 por cada 100 mil habitantes de países en vías de desarrollo. Específicamente en América, predominan los serogrupos B y C de la *Neisseria meningitidis*, tomando en cuenta que las epidemias se explican por los serogrupos: A, B, C, Y y W (1,2).

Siguiendo las pautas dictadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) a través del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" implementó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Meningitis y Neumonías Bacterianas en menores de 5 años, en centros pilotos de siete entidades federales, reforzando los aspectos clínicos, epidemiológicos y de bioanálisis, a objeto de hacer semanalmente un monitoreo e identificar los serogrupos circulantes y su comportamiento (3-5).

Muchas veces, el diagnóstico se generaliza como "meningitis bacteriana" o meningitis inespecífica, debido a la escasez en Venezuela de métodos diagnósticos como el Gram, que son los que permiten diagnosticar e identificar el agente específico causante de la enfermedad.

Otras patologías asociadas que podrían permitir diagnósticos diferenciales de la enfermedad meningocócica son púrpuras fulminantes, síndrome de Waterhouse-Friderichsen y las contempladas en el amplio espectro clínico de las meningitis bacterianas inespecíficas, meningitis en enfermedad bacteriana clasificada en otra parte, meningitis inespecífica, otras meningitis bacterianas, meningitis bacteriana sin otra especificación, meningitis debida a otras causas y a las no especificadas (G03) como la Meningococcemia Aguda, Meningococcemia Crónica, Meningococcemia Inespecífica, Bacteriemia Meningocócica, Infección Meningocócica Inespecífica, Enfermedad Meningocócica, entre otras (6).

## Transmisión

Las aglomeraciones como cuarteles, guarderías, residencias estudiantiles, escuelas, prisiones, y campamentos vacacionales, son cultivo de la enfermedad meningocócica, ya que se transmite a través de contacto directo o indirecto con cubiertos, vasos, pañales, objetos de uso personal, tos, estor-

\* Jefe Dpto. Medicina Preventiva y Social. Escuela Luis Razetti. Facultad Medicina. UCV Presidente Capítulo Epidemiología y Salud Pública SVPP

\*\* Médico Pediatra Epidemiólogo. Profesor Asociado Facultad de Medicina UCV

\*\*\* Infectólogo, Pediatra Unidad de Investigación en infectología Pediátrica de la Universidad de Carabobo. Profesor Titular de Pre y Postgrado. Coordinadora de la Comisión

nudo y saliva utilizados por la persona portadora de la enfermedad (7).

### Distribución y estacionalidad

Según la OMS, cada año fallecen 170 mil personas en el mundo por meningitis bacteriana (4), siendo Estados Unidos y Europa los de mayor incidencia de meningococo, especialmente en las épocas de primavera e invierno, seguidos por la Región Subsahariana de África Central, mayormente afectado en la época de sequía.

En los países desarrollados, los brotes severos sostenidos durante 10 años o más, se debió al serotipo del grupo B, que representó el 80% de los casos identificados y aislados en Europa. Entretanto, en América, predominan los serogrupos B y C. Entre las enfermedades postnatales, la meningitis ocupa uno de los primeros lugares, ya que es la única capaz de generar epidemias, por lo cual es imprescindible identificar los serotipos causantes de formas graves de brotes, entre los que figuran el A, B, C, X, Y y W135 (4,8-10).

### Reservorio y factores de riesgo

Los niños menores de 1 año de edad, en especial los que tienen de 3 a 5 meses, son el grupo etario de mayor incidencia de meningococo, ubicándose por encima de los adolescentes y adultos jóvenes de escasos recursos económicos, y que viven en condiciones de hacinamiento como instituciones, cuarteles militares y cárceles. Mientras que en los países avanzados, se registra mayor cantidad de casos entre los 6 y 12 meses de edad.

Igualmente, son propensos las personas expuestas al humo, en especial del tabaco, aquellas que padecen infecciones recurrentes del aparato respiratorio superior, pacientes inmunosuprimidos, esplenectomizados y enfermos en fase terminal, los deficientes de vitamina A, y aquellos que presentan factores genéticos y familiares como el déficit primario del complemento, con énfasis en los factores C2, C3, C5, C6, C7, C8 y C9, y la homocigosis para C4b (1,10,11).

### Morbilidad

#### *Historia de brotes de meningococcemia en Venezuela*

Durante el período 2005-2009, la forma meningocócica muestra una tasa estable de 0,2 x 100 mil habitantes, mostrando un fuerte descenso alcanzando la mitad, en el año 2009 (12).

En Caracas, se registraron 34 casos, con incidencia de 70,58% en el primer trimestre del año. Del total, 15 diagnósticos correspondían a menores de 15 años (59%), distribuidos en: 3 menores de 1 año, 4 de 1 a 4 años, y 8 casos de 5 a 14 años, con predominio en las hembras (9 casos).

En esa oportunidad se practicó el Gram a 13 de los niños y niñas afectados, con positividad para 9; Phadebact a 1 y cultivo a 14, de los que 11 resultaron positivos. Diez (10) casos de meningitis meningocócica se consideraron y 5 de enfermedad meningocócica, con tres defunciones, una por meningitis y dos por enfermedad meningocócica; y en lo re-

ferente a los serotipos, uno (1) fue Y, tres (3) fueron C y el resto no pudo ser tipificado (13).

### Mortalidad

Del año 1996 al 2007, el promedio de fallecimientos anuales por meningitis meningocócica fue de 12, una (1) muerte cada mes, siendo menos afectada la población infantil con 47%, de los cuales 23,3% fueron menores de 1 año, mientras que el resto de los fallecidos por la enfermedad (adultos) representó el 53% (14).

### 1.- Vacunas Polisacáridas

Su composición antigénica es el polisacárido capsular del meningococo; hay vacunas bivalentes (A, C) y tetravalentes (A, C, W135, Y), todas contienen 50 µg por dosis de cada componente. No inducen respuesta inmune timo-dependiente, por lo que no deben administrarse en menores de 2 años de edad. La duración de protección está entre 3 y 5 años tanto en escolares como en adultos, mientras que en los niños de 2 a 5 años de edad se observa un descenso rápido de la protección en los primeros 3 años, lo cual es más evidente contra los serogrupos A y C (15,16).

Es importante destacar la inducción de hiporespuesta, es decir, la detección de menos títulos de anticuerpos luego de sucesivas dosis de la vacuna, en comparación con los obtenidos con la primera administración. Esto se observa en diferentes grupos de edad que incluye niños y adultos (16,17).

Las vacunas polisacáridas han demostrado eficacia clínica en 85-100% y son efectivas en el control de brotes y epidemias (15).

### 2.- Vacunas Conjugadas

#### *a) Monovalentes*

Estas vacunas están compuestas por un polisacárido capsular del Meningococo C conjugado a un portador proteico, tipo toxoide tetánico (Neiss Vac®) o a CRM197 (Meningitec® y Menjugate®). Todas han demostrado ser inmunogénicas y seguras en varios grupos de edad, los Anticuerpos Séricos Bactericidas (SBA –siglas en inglés–) constituyen el correlato de protección, por lo que la eficacia vacunal se infiere de la respuesta de SBA; se considera que títulos de 1:4 medidos con complemento humano o 1:8, son marcadores de eficacia vacunal (18).

En Venezuela, la única vacuna monovalente disponible está compuesta por un polisacárido capsular C, conjugada al portador proteico CRM197 (Menjugate®). Posterior a un esquema completo de vacunación, el 100% de los niños alcanza SBA iguales o superiores a 1:8, y respuesta amnésica a la dosis de refuerzo, que evidencia memoria inmune. El impacto de esta vacuna ha sido la reducción de casos hasta un 93% en 6 años de seguimiento (1999-2004), en edades de 0 a 20 años o más, así como una disminución del estado de portador faríngeo de 2,5% a 0,48%, lo cual demuestra su efecto rebaño (19).

El esquema de vacunación es de tres dosis:

- 2 meses de edad
  - 4 meses de edad
  - 12 a 15 meses de edad
- Dosis única en mayores de 1 año.

*b) Tetravalentes: Formulaciones*

- Meningococcica ACW135Y-D

Contiene 4 µg del polisacárido capsular de los serogrupos A, C, W135, Y, conjugados al toxoide diftérico (D). Fue aprobada en Estados Unidos para la vacunación rutinaria en niños de 11 y 12 años de edad y, en la actualidad, también está indicada en individuos con alto riesgo de enfermedad invasiva, entre 2 y 55 años de edad (16).

En cuanto a la inmunogenicidad, estudios comparativos con la vacuna polisacárida que utilizaron dosis única en diferentes grupos de edad, comprendidos entre los 2 a 55 años, demostraron la no inferioridad de esta vacuna en relación a la polisacárida (16). En niños vacunados de 2 a 10 años, se ha demostrado un aumento significativo de anticuerpos para los serotipos A, C, W, Y comparados con los de vacuna polisacárida (20). La inmunogenicidad es menor en niños de 2 a 3 años de edad que en los de 4 a 10 años.

En los menores de 1 año con esquema de 4 dosis, se ha observado una inmunogenicidad inferior con una respuesta que varía entre 54.2% a 62.5%. Sin embargo, los títulos de SBA aumentaron posterior a una dosis de refuerzo con vacuna polisacárida, lo que evidencia respuesta de memoria conferida por la vacunación primaria (21).

- Meningocócica ACW135Y-CRM197

Esta vacuna está compuesta por oligosacáridos de los serogrupos A (5 µg), C, W135, Y (10 µg c/u) glicoconjugados a una mutante no tóxica de toxina diftérica CRM 135 (16).

Su inmunogenicidad se ha demostrado con diferentes esquemas de inmunización primaria. Con 3 dosis, el 92% de los niños vacunados alcanzó títulos de SBA iguales o mayores a 1:8 para todos los serogrupos de la vacuna conjugada, mientras que con 2 dosis el porcentaje ha sido de 82-84% para los serogrupos C, W135, Y, para el A alcanzó 50-60% y con el refuerzo al año llegó al 80% (22). La vacuna induce memoria inmune, pues luego de un refuerzo, la respuesta alcanzó el 95% (23).

Estudios comparativos entre las vacunas polisacárida y conjugada, en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad, reportan un porcentaje significativamente más alto de títulos de SBA  $\geq$  1:8 en el grupo que recibió la vacuna conjugada (24).

Al comparar las dos vacunas conjugadas descritas, se observa una respuesta inmune superior con la ACW135Y-CRM197 para los grupos A, W135, Y, y no inferior respecto a C (24).

**Seguridad de las vacunas conjugadas tetravalentes**

Pueden producir reacciones locales como edema, dolor y eritema, así como sistémicas como fiebre, artralgia y mialgia

(16,21,22).

Aunque al inicio de la comercialización de la vacuna ACW135Y-D se detectaron casos de Síndrome de Guillain Barré, en junio de 2010 el Comité Asesor en Prácticas de Inmunización (ACIP –siglas en inglés-) de Estados Unidos, en base a estudios realizados en adolescentes vacunados entre 11 y 18 años de edad, afirmó que no hay evidencias de alto riesgo de esta enfermedad asociado a la administración de la vacuna (25).

Ambas vacunas son inmunogénicas y seguras.

**Recomendaciones (25,26)**

- *Vacuna Conjugada Tetravalente*

(MCV 4 –siglas en inglés-)

- Todo adolescente de 11 a 18 años: deben ser preferiblemente vacunados a los 11 a 12 años de edad con MCV4 mas una dosis de refuerzo a los 16 años, si se inmunizan entre 13 a 15 años el refuerzo debe administrarse entre los 16 a 18 años.
- Niños 2 a 10 años con Alto Riesgo de Enfermedad Meningocócica Invasiva o AREMI (Asplenia anatómica o funcional, alteraciones del complemento, VIH).
- Personas de 2 a 55 años con AREMI.
- Todos los de alto riesgo deben recibir como esquema primario dos dosis más refuerzos cada 5 años.
- En Junio del 2011, el ACIP recomendó vacunar a niños de alto riesgo, con edades comprendidas entre los 9 a 23 meses. El esquema recomendado es 2 dosis con intervalo de 3 meses más un refuerzo a los 3 años con la MCV4—D.(28)

- *Vacuna Polisacárida*

(MPSV 4 –siglas en inglés-)

Niños mayores de 2 años con AREMI: solo si no hay disponibilidad de la vacuna conjugada MCV4. No se recomienda en forma rutinaria en este grupo etario.

Personas mayores de 56 años con AREMI: si tienen antecedentes de Síndrome de Guillain Barré.

Refuerzo: Se recomienda en personas con AREMI. En los inmunizados entre los 2 a 6 años con MPSV4 o MCV4 se debe administrar un refuerzo con MCV4 tres años post-primer dosis; en aquellos inmunizados luego de la edad señalada, el refuerzo ha de realizarse 5 años post primera dosis (27).

En Venezuela, el esquema de Inmunizaciones de 2010 del Comité de Vacunas de la SVPP recomienda:

Administrar la MPSV4 a niños de alto riesgo a partir de los 2 años de edad. En la actualidad, se dispone de una vacuna conjugada contra el Meningococo C, por lo que basados en la gravedad de la enfermedad, se recomienda la administración de esta vacuna, a partir de los 2 meses de edad. (26)

**REFERENCIAS**

- 1.- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med. 2001;344:1378-1388

- 2.- WHO. Emergence of W135 Meningococcal Disease. Report of a WHO Consultation. Geneva 17-18 Sept 2001. Disponible en <http://www.who.int/emc>. Consultado: 08 Marzo 2011
- 3.- Spadola E, Fernández S, Payares D, Tarazona B, Gabastou J, de Waard J, et al. Serotipos invasivos de *Streptococcus pneumoniae* en niños menores de 5 años en Venezuela: 1999-2007. *Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"*. 2009;40(2). Páginas???
- 4.- Achtman M. Global epidemiology of meningococcal disease. En: Cartwright K, editor. *Meningococcal disease*. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd.; 1995;pp159-175.
- 5.- Peltola H, Roine I, Leinonen M, Kuisma L, Mata AG, Arbo A. Diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b meningitis by identifying DNA from cerebrospinal fluid-impregnated filter paper strips. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(2):111-114.
- 6.- Pickering L, Baker. *Meningococcal Infections Red Book*, 28o ed Editorial?? País???. 2009; pp 455-463
- 7.- Chin J. El control de las enfermedades trasmisibles. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. 17<sup>o</sup> ed Organización Panamericana de la Salud. Editorial?? País???. 2001;581: pp427-433.
- 8.- Granier S, Owen P, Stott NC. Recognizing meningococcal disease: the case for further research in primary care. *Br J Gen Pract*. 1998;48 (429):1167-1171.
- 9.- García S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J. Enfermedad neumocócica y vacunación antineumocócica en las Américas: programa de acción para la introducción acelerada de una vacuna. *Rev Panam Salud Publica*. 2006;19(5):340-348.
- 10.- Imrey PB, Jackson LA, Ludwinski PH, England AC 3rd, Fella GA, Fox BC, et al. Meningococcal carriage, alcohol consumption, and campus bar patronage in a serogroup C meningococcal disease outbreak. *J Clin Microbiol*. 1995;33(12):3133-3137.
- 11.- Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-7):1-21.
- 12.- Dirección de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico Semanal del Ministerio del Poder Popular para la Salud*. Semana 52; 2005-2009.
- 13.- Dirección General de Epidemiología. Dirección de Información y Estadística de Salud. *Anuario de Mortalidad; 2003-2008*.
- 14.- Dirección de Epidemiología del Distrito Metropolitano, Ministerio del Poder Popular para la Salud. *Archivos de Morbilidad; 2009*.
- 15.- Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Mc Millan JA. *Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 27<sup>a</sup> ed. Madrid. Editorial Panamericana; 2007.páginas???
- 16.- Pace D, Pollard A, Messonnier N. Quadrivalent meningococcal conjugate Vaccine. 2009;27S:B30-41.
- 17.- Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. *Meningococcal Vaccines*. En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2004: pp959-987.
- 18.- Granoff DM. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. *Vaccine*. 2009; 27 (2): B117-125.
- 19.- Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. *Vaccine*. 2009 24;27Revisar número de volumen, cual de los dos es? 24 o 27? (2): B20-29.
- 20.- Pichichero M, Casey J, Blatter M, Ryall R, Bybel M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two-to ten-year-old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(1):57-62.
- 21.- Rennels M, King J Jr, Ryall L, Papa T, Froeschle J. Dose escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):429-35.
- 22.- Snape MD, Perrett KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM, et al. Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. *JAMA*. 2008 9; 299 (2): 173-184.
- 23.- Perrett KP, Snape MD, Ford KJ, John TM, Yu LM, Langley JM, et al. Immunogenicity and immune memory of a nonadjuvanted quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(3):186-193.
- 24.- Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, 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.
- 25.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to Vaccinate all Persons Aged 11-18 Years with Meningococcal Conjugate Vaccine. *MMWR*. 2007;56(31):794-795.
- 26.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2 to 10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR*. 2007;56 (48):1265-1266.
- 27.- Centers for Disease Control and Prevention (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(37):1042-1043.
- 28.- 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. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2011; 60 (40): 1391Una sola página?