



Novedades en vacunas

Enfermedad Meningocócica

HECTOR ABATE

Medico Pediatra Infectòlogo

Integrante del Comité de Infectología de la SAP

Profesor Titular de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la
Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Mendoza



Agenda

- Características a destacar de la EM.
 - Epidemiología de la EM en Argentina.
 - Recomendaciones para el uso de vacunas antimeningocócicas en Argentina.
 - Impacto de la pandemia por Covid-19 en la vacunación antimeningocócica.
 - Puntos a destacar
-



Características a destacar de la EM



Enfermedad Meningocòcica Invasiva (EMI)

- *Neisseria meningitidis* es una de las principales causas de meningitis (50%) y sepsis (40-53%) en el mundo.



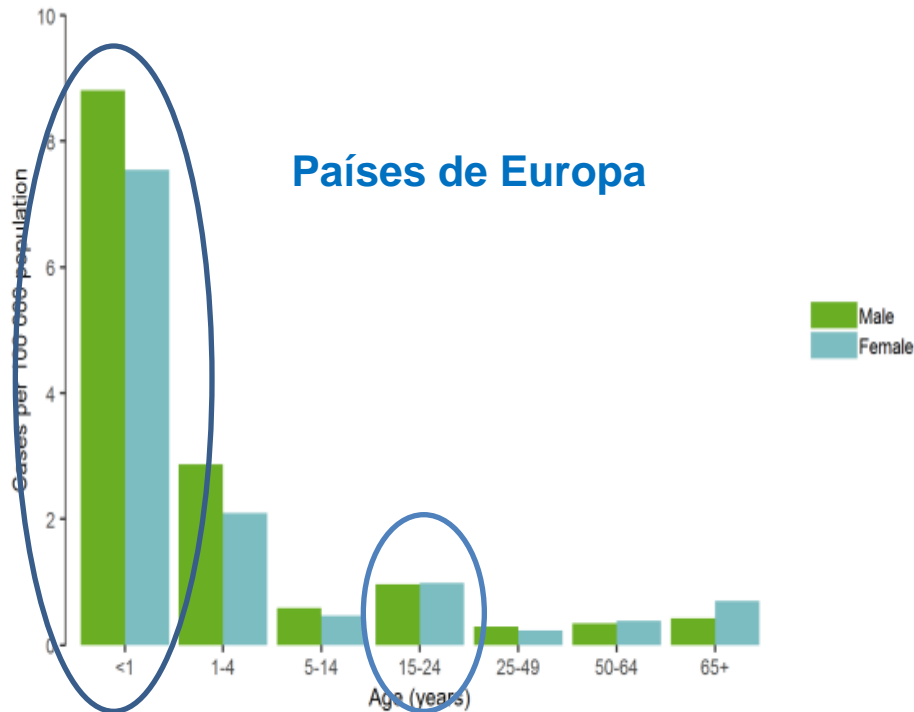
- Los primeros síntomas y signos pueden ser inespecíficos (catarro respiratorio o gastroenteritis) dificultando el diagnóstico temprano.
- Con frecuencia la progresión es rápida (24 h).
- El exantema purpúrico a veces es un signo tardío.



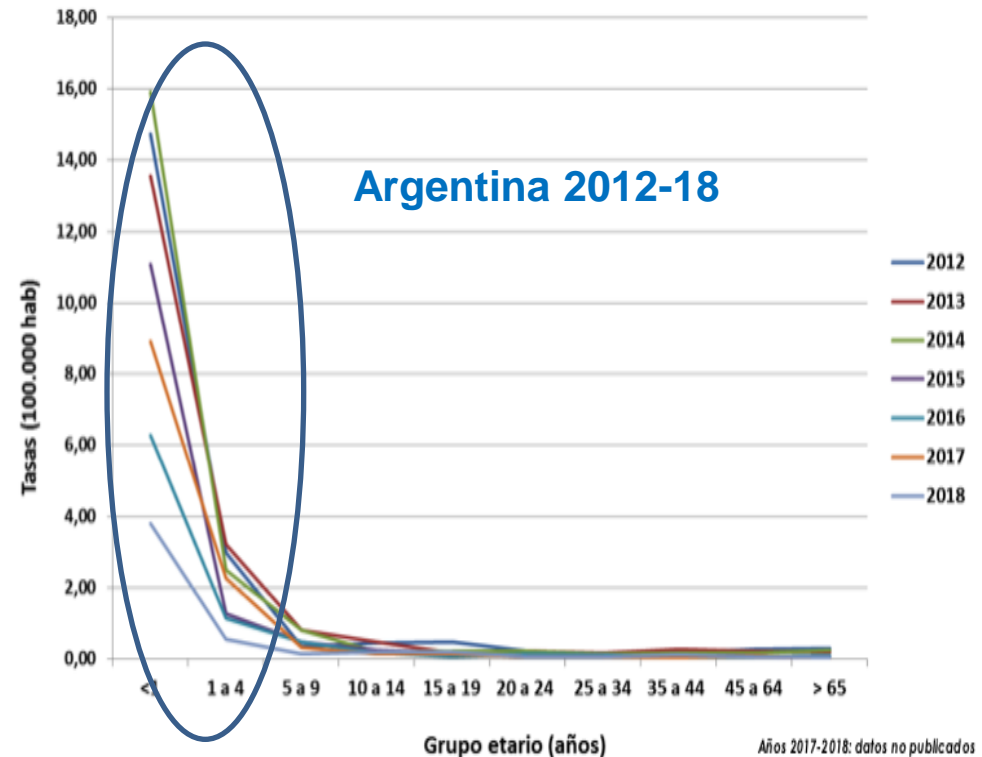


Enfermedad Meningocócica (EM)

- Las tasas de EM son más altas en lactantes pequeños, con un pico secundario en adolescentes y adultos jóvenes (especialmente Europa y EEUU).



Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Cyprus, the Czech Republic, Denmark, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, the Netherlands, Norway, Poland, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden and the United Kingdom.



Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Servicio Bacteriología Clínica, INEI-ANLIS "CG Malbrán". SNVS. MSYDS

Años 2017-2018: datos no publicados



Personas con riesgo de contraer EM

- 1) Con déficit persistente en la vía del complemento (C3, C5-C9, properdina, factor D o factor H).
- 2) Bajo tratamiento con inhibidores de complemento (Eculizumab y su derivado Ravulizumab).
- 3) Asplenia funcional o anatómica.
- 4) Que viven con VIH.
- 5) Microbiólogos expuestos a *Nm*.
- 6) Viajeros a países donde la EM es hiperendémica o epidémica.
- 7) Estudiantes que viven en residencias universitarias (hacinamiento, contacto estrecho). Tb. reclutas militares
- 8) Hombres que tienen sexo con hombres.





La OMS estima 300.000 muertes anuales y uno de cada cinco afectados queda con secuelas a largo plazo.



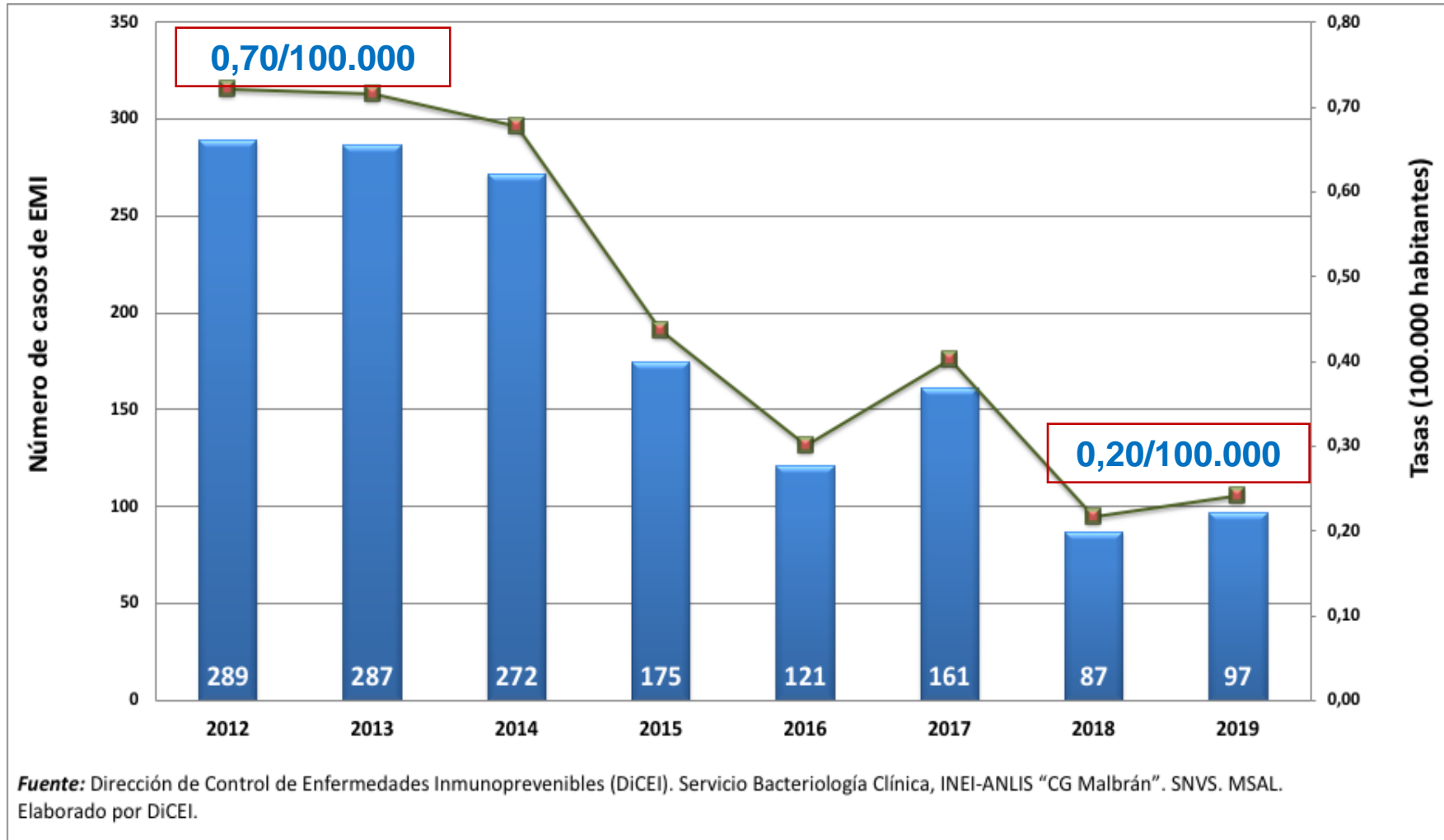


Epidemiología de la EM en Argentina



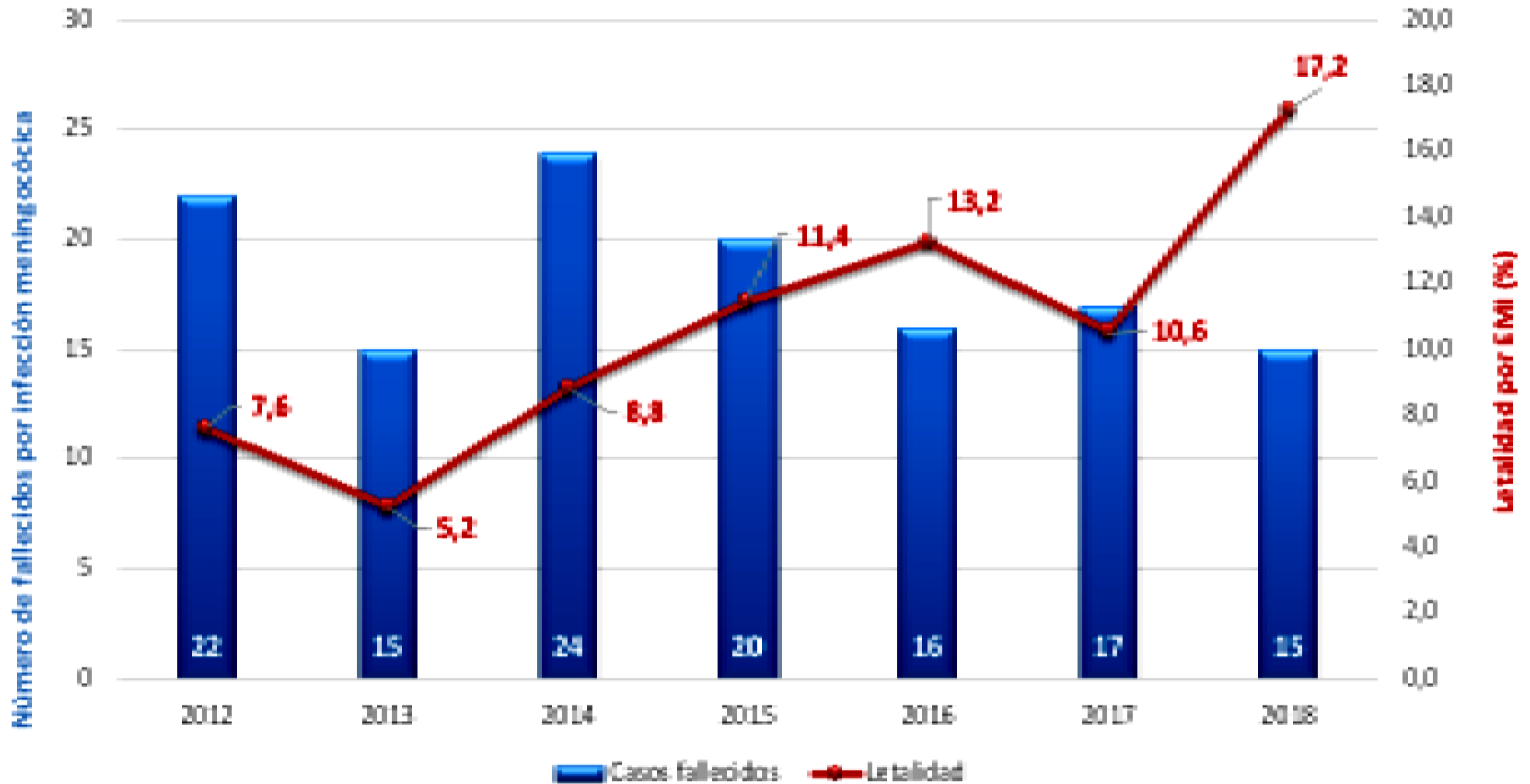


EM: número de casos y tasas, Argentina 2012 - 2019



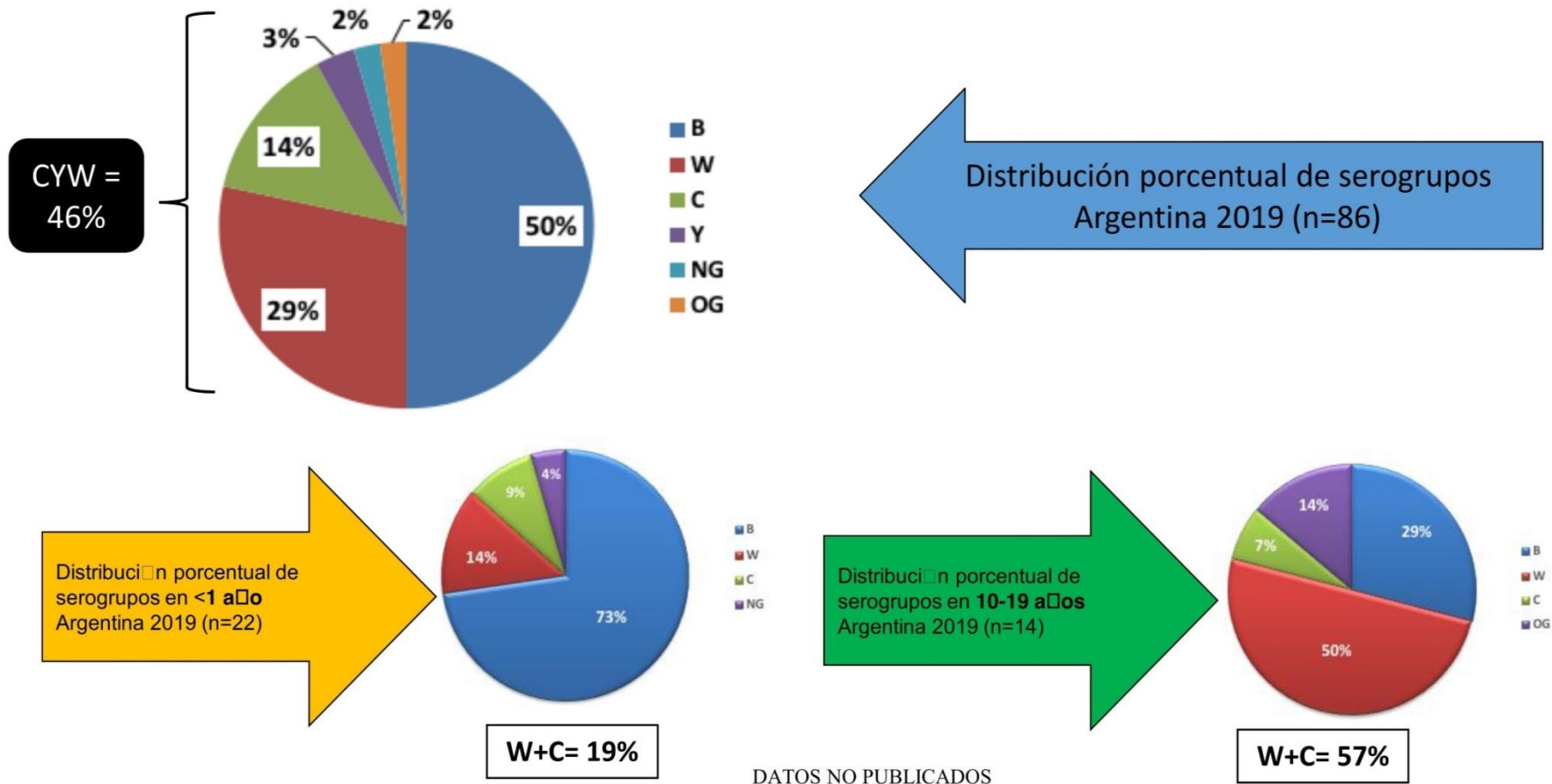


EM: mortalidad y letalidad. Argentina 2012-2018





Los serogrupos predominantes que causan EMI varían geográficamente, pero 5 de ellos (A, B, C, W, Y) son responsables de la mayoría de los casos, en todo el mundo, y recientemente ha surgido el serogrupo X.





Estrategias de prevención para EMI

Vacunas

- Estrategia primaria
- Incorporación a calendario

Quimioprofilaxis

- Estrategia secundaria
- Contactos estrechos
- Previene casos secundarios

Manejo de brote

- Investigación epidemiológica y de laboratorio
- Brote en la comunidad o instituciones



Recomendaciones para el uso de vacunas antimeningocócicas en Argentina



Vacunas de Polisacáridos conjugadas A, C, Y, W licenciadas por ANMAT

	MenACWY_CRM197 MENVEO®	MenACWY-TD MENACTRA®	MenACWY-TT NIMENRIX®	MenACWY-TT MENQUADFI® *
Laboratorio ANMAT	GSK 2013	Sanofi Pasteur 2012	Pfizer 2019	Sanofi Pasteur 2021
Edad	A partir de los 2 meses	A partir de los 9 meses	A partir de las 6 semanas	A partir de los 12 meses
Presentación	Polvo liofilizado + sol. para reconstituir	Sol. líquida inyectable (monodosis)	Jeringa con diluyente+ ampolla con polvo liofilizado	solución inyectable
Composición	CRM ₁₉₇ A:10 µg, CWY:5 µg	DT ACWY: 4 µg	TT ACWY: 5 µg	TT ACWY: 10 µg
Esquema	2-6 meses: 2+1: 7 a 23 meses: 2 dosis ≥ 2 años:1 dosis	9-23 meses: 2 dosis ≥2 a 55 años: 1 dosis	≥ 6 semanas: 2+1 ≥ 6 meses: 1+1 ≥12 meses: 1 dosis	≥12 meses: 1 dosis

* No disponible en el país



MenACWY-TT, MenQuadfi® Sanofi Pasteur

Aprobada por la FDA 2020 y por ANMAT 2021

- **Composición:**

0,5 ml solución para inyectar

Nm grupo A, C, Y, W polisacárido : 10 µg c/u. Conservar 2°- 8°C, no congelar.

TT: 55 µg

- **Dosis:**

≥ 12 meses 1 dosis IM.

No hay datos disponibles que indiquen la necesidad o el momento de una dosis de refuerzo.

- **Inmunogenicidad:**

12-23 meses (estudio MET51): 1 dosis hSBA ≥1:8, A:90.8% (IC95% 86.9;93.8), C:99.3% (97.6;99.9), W:83.6% (78.9;87.7), Y:93.2% (89.7;95.8)

- **Seguridad:**

Muy frecuente: locales, irritabilidad, llanto, pérdida de apetito, somnolencia, (mialgias y cefaleas en >2 años).

Común: fiebre, vómitos, diarrea (fatiga >2 años)

Poco común: trastorno del sueño, rash (nódulos linfáticos, dolor abdominal >2 años)

- **Co-administrar** con vacunas de calendario.



Vacunas contra *Nm* grupo B recombinantes licenciadas por ANMAT

	MenB-4C BEXSERO®	MenB-FHbp Trumenba®*
Laboratorio ANMAT	GSK 2015	Pfizer 2019
Edad	A partir de los 2 meses	≥ 10 años
Presentación	Jeringa prellenada	Solución líquida inyectable (monodosis)
Composición	Prot. recombinante de fusión NHBA 2 de <i>Nm</i> B: 50 µg Prot. recombinante NadA 3.8 de <i>Nm</i> B: 50 µg Prot. recombinante de fusión fHbp variante 1 de <i>Nm</i> B: 50 µg Vesículas de la Membrana externa (OMV) de <i>Nm</i> B, cepa NZ98/254 (PorA P1.4): 25 µg	fHbp de la subfamilia A de <i>Nm</i> del serogrupo B: 60 µg fHbp de la subfamilia B de <i>Nm</i> del serogrupo B: 60µg

* No disponible en el país



MenB-FHbp, Trumenba®* Pfizer

Aprobada por la FDA 2014, la EMA 2017 y por ANMAT 2019

- **Composición:**

0,5 ml jeringa precargada

fHbp (proteína de unión al factor H) de la subfamilia A de *Nm B*: 60 µg

fHbp de la subfamilia B de *Nm B*: 60 µg

Producida en células de *E. coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Adsorbida en fosfato de aluminio (0,25 miligramos de aluminio por dosis)

- **Dosis:**

≥ 10 años .

2 dosis: (0,6) administradas con intervalo de 6 meses

3 dosis (0,1,6) : 2 dosis con 1 mes intervalo y 1 dosis al menos 4 meses después de la 2°

- **Inmunogenicidad:**

3 dosis hSBA ≥1:8: 91% - 98% para la cepa de prueba A22, ≥99% para A56, 81%-95% para B24, 86%- 96% para B44 y 84%-94% para todas las cepas de prueba)

- **Seguridad:**

Dolor local (72-93%), induración (21-37%), eritema (10-24%), cefalea (27-67%), fatiga (30-66%), mialgia (21-40%), artralgia (11-33%), fiebre (2-23%).



Argentina: Estrategia de vacunación contra *Neisseria meningitidis*



RM 2015- 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*

Objetivos:

- Disminuir la incidencia y mortalidad de la EM en Argentina.
- Disminuir las secuelas graves y permanentes producidas por esta enfermedad
- En adolescentes disminuir la portación nasofaríngea y ofrecer protección directa e indirecta

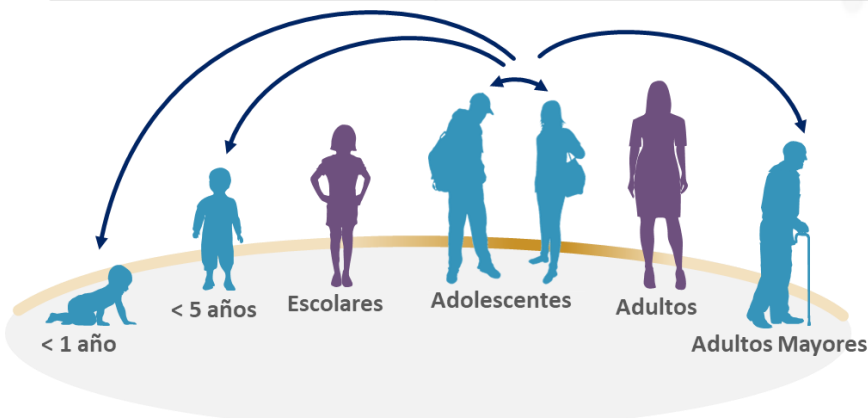


Rol de la portación nasofaríngea en la diseminación de la EM

Edad	Tasa de portación
Niños pequeños	4,5 %
10 años de edad	7,7 %
19 años de edad	23,7 %
30 años de edad	13,1 %
50 años de edad	7,8 %

- Las **infecciones virales o por Mycoplasma e inhalación de humo** incrementa la portación.
- Se observan tasas máximas en **adolescentes y adultos jóvenes**.
- Este grupo es responsable de la **transmisión** de meningococos entre la población.

Las vacunas que previenen la portación en adolescentes y adultos jóvenes tienen mayor **impacto sobre la enfermedad** en todas las edades, especialmente en grupos de riesgo.



Paul Balmer. *Vaccines & Immunotherapeutics* 2018,14:5, 1118-1130

Christensen H, et al. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:853-861



Objetivos:

- Disminuir la incidencia de la EMI
- Disminuir complicaciones (neurológicas, auditivas, entre otras), secuelas (amputaciones) y muerte por EMI en huéspedes especiales.

Población objetivo:

- Personas que presenten condiciones de riesgo:
 - Asplenia anatómica o funcional
 - Déficit de factores terminales del complemento (C5-C9)
 - Pacientes bajo tratamiento con eculizumab
 - Niños con infección por VIH/sida (menores de 18 años)
 - Trabajadores que manipulan o procesan cultivos bacteriológicos con potencial exposición a *Nm* en los laboratorios de microbiología

Estrategia combinada:

Vacuna tetravalente conjugada A, C, Y, W135
+
vacuna 4C-MenB



Vacuna tetravalente conjugada con la proteína CRM197, Menveo®

Edad en la 1ª dosis	Esquema primario		Dosis de Refuerzo
	Nº dosis	Intervalo min	
2-6 meses	3	≥ 2 meses	Si. Una dosis entre los 12-16 meses de vida
7-23 meses	1	-----	Si. Una dosis entre los 12-23 meses, con intervalo min 2 meses desde dosis previa
Mayor a 2 años	1	-----	Para niños entre 2-5 años de edad con elevado riesgo continuo de EMI (ej asplenia) se recomienda una segunda dosis 2 meses después de la primera.

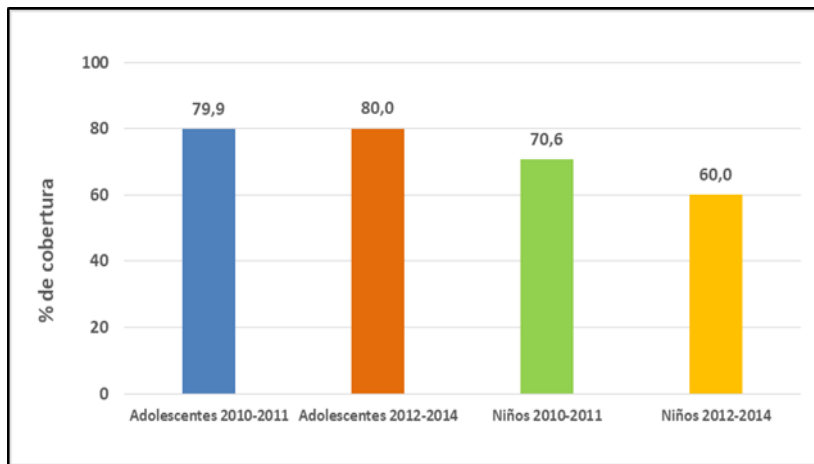
Vacuna 4C-Men B, Bexsero®

Edad en la 1ª dosis		Esquema primario		Dosis de Refuerzo
		Nº dosis	Intervalo min	
2-5 meses	2 meses	3	≥ 1 mes	Si. Una dosis entre los 12-23 meses, con intervalo min 6 meses desde última dosis*
	3- 5 meses	2	≥ 2 meses	
6- 11 meses		2	≥ 2 meses	Si. Una dosis entre los 12-23 meses, con intervalo min 2 meses desde última dosis*
12 a 23 meses		2	≥ 2 meses	Si. Una dosis, con intervalo min 12 meses desde última dosis*
Mayor a 2 años		2	≥ 1 meses	Necesidad no establecida



Inmunogenicidad de las vacunas antimeningocócicas

- La actividad bactericida en suero con complemento humano (hSBA) o conejo (rSBA) se utilizan para evaluar la inmunogenicidad y se acepta como correlato de protección contra la EM. Se ha utilizado un título de **hSBA $\geq 1:4$** (también **$\geq 1:8$**) o un **aumento de 4 veces** en los títulos de rSBA o hSBA.
- En Argentina las cepas de NmB poseen alta diversidad de PorA. Los cc: ST-865 y ST-35 (poco fr. en el mundo) representan el 60% de los aislamientos. hSBA es un indicador confiable de inmunidad protectora efectiva contra MenB y medir cobertura de MenB-4C



Adolescente 2010-11: 79,9%
2012-14: 80%

Niños 2010-11: 70,6%
2012-14: 60%



Eventos adversos mas frecuente

De leves a moderados y se resuelven antes de 3 días.

- **Locales** (14%): en el sitio de la inyección dolor, eritema e induración.
- **Generales**: fiebre (23%), decaimiento (66%), irritabilidad (69%), mialgias, disminución del apetito, linfadenopatía, vómitos (7%), diarrea (13%), dolor abdominal, exantema (<5%)
- Vacunas recombinantes : se agrega convulsiones, enfermedad de Kawasaki



Contraindicaciones y precauciones vacunas antimeningocócicas

Contraindicaciones

- Antecedente de hipersensibilidad al principio activo o algunos excipientes.
- Reacción anafiláctica a dosis previa.
- Postergar en caso de fiebre $>38^{\circ}\text{C}$ o enfermedad aguda con compromiso del estado general.

Precauciones

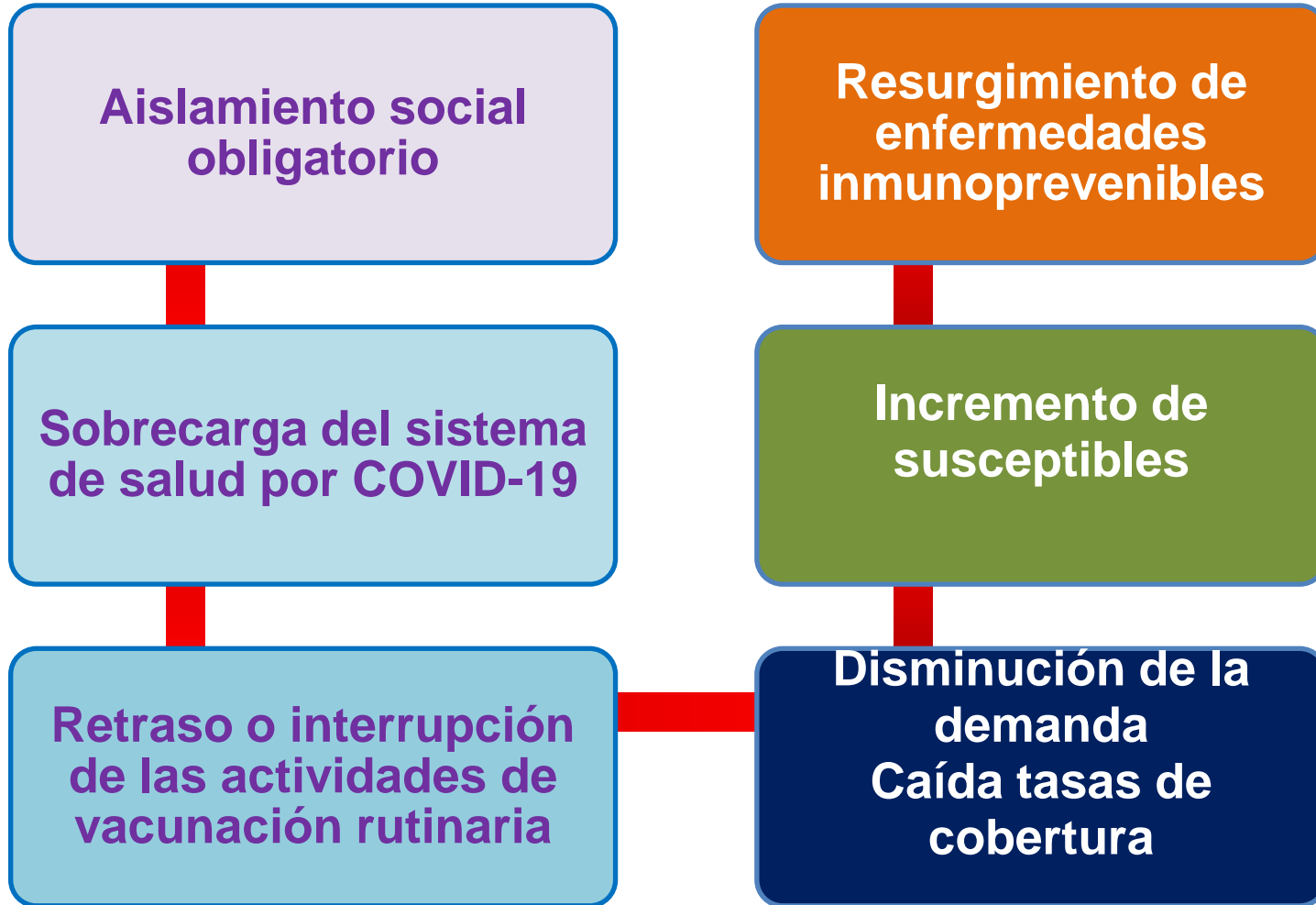
- Sincope posvacuna
- Trombocitopenia
- Sensibilidad al látex con MenB-4C
- Síndrome de Guillain Barré con MenACWY-D



Impacto de la pandemia por Covid-19 en la vacunación antimeningocócica

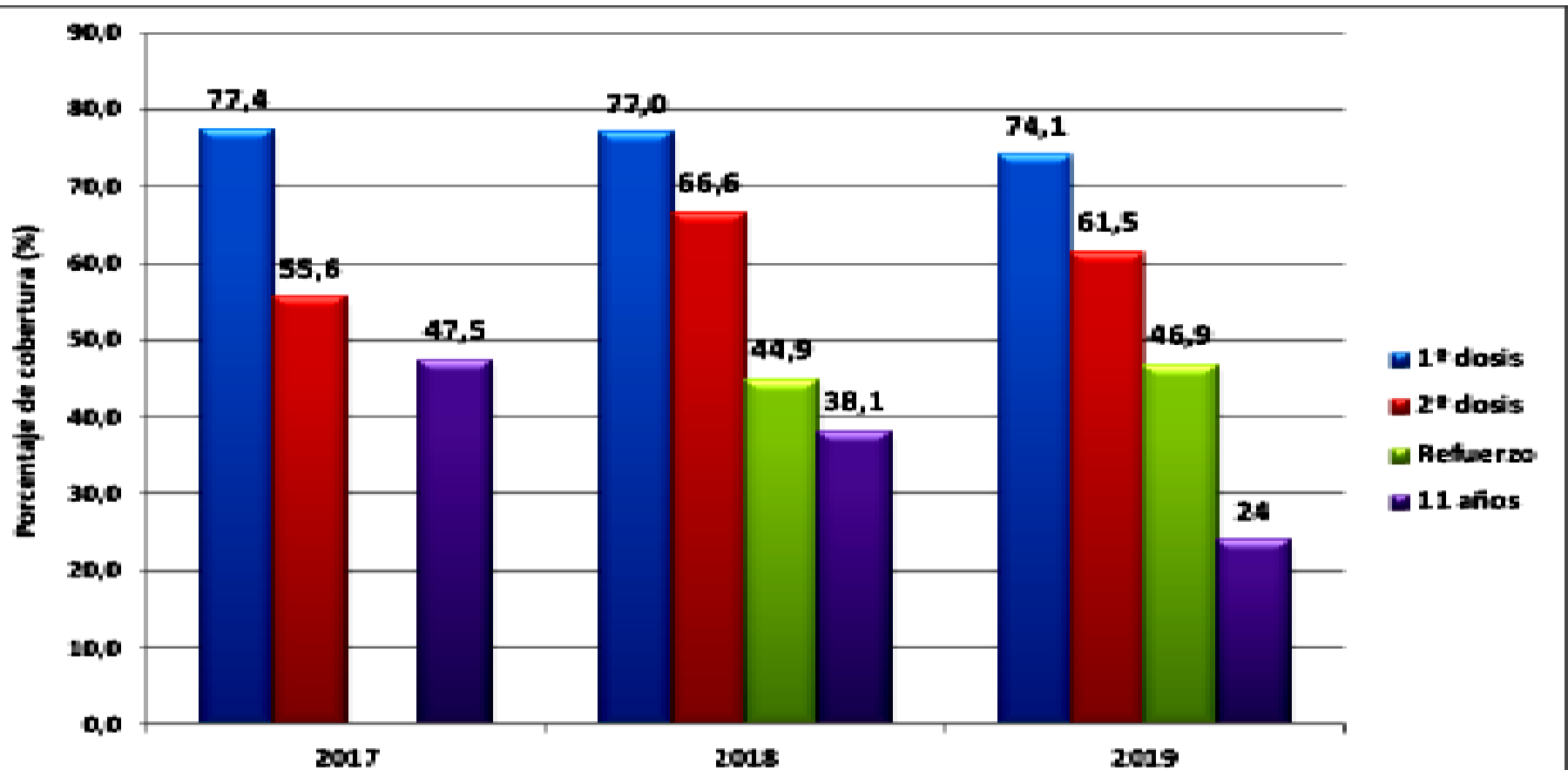


Pandemia por Covid-19 y programas de vacunación





Coberturas Nacionales de Vacunación Meningococo 2017-2019



Fuente: Área de reporte de dosis

Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, MSAI

Año 2019: datos al 22/7/2020



Recuperación de esquema de vacuna antimeningocócica (no vacunados o con esquemas atrasados)

- **1° dosis entre los 7 y 23 meses:** indicar 2 dosis, la segunda dosis en el segundo año de vida (intervalo ≥ 2 meses).
- **≥ 24 meses:** 1 dosis.
- **Adolescentes:** 1 dosis cuando se rescatan en la demanda espontánea.
- ***MenACWY-TD MENACTRA®*** : para su uso exclusivo en adolescentes.
- No existe evidencia de **intercambiabilidad** de vacunas tetravalentes conjugadas, en el esquema primario de vacunación.



Una evaluación comparativa de dos formulaciones de vacunas antimeningocócicas ABCWY en fase de investigación: resultados de un ensayo controlado aleatorizado de fase 2

Stan L. Block ^a, Leszek Szenborn ^b, Wendy Daly ^c, Teresa Jackowska ^d, Diego D'Agostino ^e, Linda Han ^f, Peter M. aburrido ^f, Igor Smolenov ^{e, g, h}

- 484 sujetos sanos de 10 a 25 años, asignados al azar, para recibir 2 dosis, con 2 meses de diferencia, de MenABCWY que contenía una dosis completa o un cuarto de OMV, 4CMenB solo o un placebo seguido de MenACWY –CRM.
- Cada formulación de MenABCWY en investigación contenía proteínas recombinantes y componentes de vesículas de membrana externa (OMV) de una vacuna autorizada del serogrupo B (4CMenB) combinados con componentes de MenACWY-CRM.
- Las vacunas MenABCWY fueron inmunogénicas contra las cepas de prueba de los serogrupos ACWY y del serogrupo B.
- Los perfiles de reactogenicidad de las vacunas MenABCWY fueron similares a los de 4CMenB

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.001>



Puntos a resaltar:

- La EMI provoca morbi-mortalidad importante en todo el mundo.
- En Argentina la incidencia en el 2019 fue 0,20/100.000 habitantes y la letalidad del 17% en 2018..
- Actualmente contamos con vacunas seguras y eficaces conjugadas para MenACWY y recombinantes para MenB.
- Durante la pandemia por la Covid-19 la caída en las tasas de cobertura fue significativa
- Es de vital importancia elevar y mantener, en forma homogénea, las coberturas en los programas de vacunación para niños, adolescentes y huéspedes especiales.
- A futuro y teniendo en cuenta la dinámica de la EM, la realidad epidemiológica y la evidencia científica, deberá reevaluarse los esquemas actuales de vacunación.



GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN