



Acta Médica Costarricense

ISSN: 0001-6002

actamedica@medicos.sa.cr

Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica  
Costa Rica

Groves-Pinett, Marla; Abdnour, Arturo; Soley, Carolina; Arguedas-Mohs, Adriano  
Enfermedad meningocócica: epidemiología, diagnóstico y vacunación  
Acta Médica Costarricense, vol. 55, núm. 1, marzo, 2013, pp. 8-17  
Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica  
San José, Costa Rica

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=43425084003>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal  
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Revisión

# Enfermedad meningocócica: epidemiología, diagnóstico y vacunación

## Meningococcal disease: epidemiology, diagnosis and vaccination

Marla Groves-Pinett, Arturo Abdelnour, Carolina Soley, Adriano Arguedas-Mohs

### Resumen

La enfermedad meningocócica invasiva causada por *N. meningitidis* es un problema global de salud pública, por su alta morbilidad y mortalidad. Esta patología es causada en su mayoría por los serogrupos A, B, C, W-135 e Y. La prevención mediante la vacunación es la mejor herramienta para disminuir la carga mundial de esta enfermedad. Las vacunas no conjugadas que toman como base solo el polisacárido externo, aun cuando son beneficiosas en epidemias, producen pobre inmunogenicidad a largo plazo en los niños menores de dos años de edad, que representan la población de mayor riesgo. Las vacunas de nueva generación, en donde el polisacárido es conjugado con proteínas transportadoras, producen respuesta inmune en niños menores de 2 años, lo cual podría producir una reducción importante de la enfermedad en esta población de alto riesgo. Las nuevas técnicas de detección están contribuyendo a mejorar el pronóstico de la enfermedad, al permitir un diagnóstico más temprano y específico, conducentes a un tratamiento más oportuno. La creación de vacunas que confieran una protección más amplia, especialmente contra el serogrupo B, y protejan a la población en mayor riesgo, sigue siendo un reto.

**Descriptores:** *N. meningitidis*, enfermedad meningocócica, epidemiología, serogrupos, vacunas

### Abstract

Invasive meningococcal disease caused by *N. meningitidis* is a global public health problem due to its high morbidity and mortality. Most cases are caused by serotypes A, B, C, W-135 and Y. Currently, prevention through vaccination is the best tool to decrease the global burden caused by this disease. Non-conjugated vaccines that utilize as its basis only the polysaccharide capsule are helpful in epidemic scenarios, but fail to produce adequate long-term immunogenicity in the population at greater risk, those under 2 years of age. New generation vaccines, in which the polysaccharide is conjugated to protein carriers, induce a better immune response in the population under 2 years of age. Such an improved immune response could eventually have a significant impact on the population at higher risk. Recent findings in diagnostic techniques are contributing to improve the prognosis of this disease by allowing for an earlier and more specific diagnosis that leads to an earlier onset of treatment. The development of vaccines that provide wider serotype coverage, especially against serotype B, and induce protection to the population at greatest risk remains a challenge.

**Key words:** *N. meningitidis*, meningococcal disease, epidemiology, serotypes, vaccines.

**Fecha recibido:** 19 de junio de 2012

**Fecha aceptado:** 8 de noviembre de 2012

La enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* es un problema de salud pública por la alta tasa de morbilidad (11-19% casos), la rápida progresión de los síntomas y su alta mortalidad (10% de casos), además del riesgo de contagio hacia contactos cercanos. El grupo más afectado en enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es la población menor de un año de edad.<sup>1</sup> Se estima que a nivel mundial, por año se presentan entre 500,000 y 614,000 casos, con una mortalidad de aproximadamente 50,000 casos anuales.<sup>2</sup>

La incidencia endémica es de 0,5-1,1 casos por 100 mil habitantes en los Estados Unidos, y de 0,39-7,41 en Europa. En los países en vías de desarrollo, la incidencia de enfermedad meningocócica endémica es mucho más alta, con reportes de 10-25 casos por 100,000 habitantes por año, y hasta de 1,000 casos por cada 100,000 habitantes en el "cinturón de meningitis" del África Subsahariana.<sup>3</sup>

Se considera que la prevención mediante programas de vacunación es la mejor herramienta para reducir la carga global de esta enfermedad. El desarrollo de vacunas que logren inmunidad a largo plazo en la población más afectada (principalmente niños menores de 2 años), y que ofrezcan una cobertura más amplia, sigue siendo la mayor prioridad.

Esta revisión pretende abordar la relación entre serogrupos y epidemiología, novedades en técnicas de laboratorio y detección bacteriana, opciones de vacunación disponibles y el futuro próximo de la vacunación contra *N. meningitidis*.

## Microbiología y virulencia

La *Neisseria meningitidis* es un diplococo intracelular, gram negativo, miembro de la familia Neisseriaceae. Existen trece serogrupos clasificados de acuerdo con la estructura capsular de polisacáridos; sin embargo, seis serogrupos (A, B, C, W-135, X, Y) son los que producen la mayoría de casos de enfermedad meningocócica invasora en el mundo.<sup>4</sup>

Estos trece serogrupos pueden ser subdivididos por serotipo, subserotipo y subtipos inmunológicos, según el tipo de proteína de membrana externa clase 1 (Por A), clases 2 o 3 (Por B) o estructura de lipopolisacáridos, respectivamente. La utilización de métodos de identificación moleculares, como el *Multilocus sequence typing*, permite identificar complejos clonales específicos que pueden estar asociados a la enfermedad invasora.<sup>2,5</sup>

La virulencia de la *N. meningitidis* depende de múltiples factores: el serogrupo causal, la plasticidad genómica bacteriana, el sistema inmune del huésped y factores ambientales.<sup>5,6</sup> Los componentes de la membrana externa, como los polisacáridos capsulares, proteínas de membrana externa y lipooligosacáridos (endotoxina) se asocian a la virulencia del serogrupo.

La ausencia de anticuerpos bacterianos protectores es el factor de riesgo individual más importante en la susceptibilidad del huésped para desarrollar una EMI. El desvanecimiento de anticuerpos maternos durante el primer año de vida del infante, aumenta el riesgo de enfermedad en este grupo etario. Los

polimorfismos genéticos y las deficiencias de complemento, ya sean congénitas o adquiridas, la asplenia y factores que alteren la integridad de la mucosa nasofaríngea (infecciones previas, fumado, resequedad y polvo), también se consideran factores de riesgo.<sup>7</sup>

El potencial para la aparición de epidemias por nuevas cepas de *N. meningitidis*, resulta de su capacidad de modificar su cápsula y de cambiar su genoma a través de la adquisición de ácido desoxirribonucleico de los distintos serogrupos. Esto implica que cambios pequeños en el genoma (cambio capsular, antígenos proteicos de membrana) pueden contribuir a la virulencia y a la adaptación del patógeno a los mecanismos de defensa locales en la vía respiratoria superior. Esta adaptación al medio también puede aparecer como respuesta a la vacunación de rutina. En España y Canadá se han aislado muestras que sugieren un recambio capsular, después de inmunizaciones masivas con la vacuna conjugada contra el serogrupo C de meningococo (MEN-C).<sup>5</sup>

Polimorfismos en los genes que codifican el receptor Fcy II (CD32), el Fcy-receptor III (CD16), el gen de lectina unida a manosa y el tolllike receptor 4, se han asociado a un riesgo aumentado de EMI. La lectina unida a manosa es una opsonina plasmática que inicia la activación del complemento; polimorfismos específicos en este gen son identificados con más frecuencia en niños con EMI que en los pacientes control.<sup>8,9</sup> Las concentraciones del inhibidor del activador de plasminógeno desempeñan un papel en la severidad y mortalidad de sepsis por meningococo, sugiriendo que la fibrinolisis deteriorada es un factor importante en la fisiopatología del shock meningocócico.

## Epidemiología y serogrupos

La epidemiología de la enfermedad meningocócica es altamente específica por región con variaciones en los serogrupos, la época del año más afectada y la incidencia en la tasa de casos, pasando desde 0,30 hasta 1000 casos por 100000 habitantes.<sup>2</sup> Los serogrupos más frecuentes en el mundo son A, B y C. Sin embargo, a nivel global, el serogrupo A es el agente causal con mayor incidencia, produciendo enfermedad invasiva en infantes menores de un año, y la zona geográfica más afectada es el África Subsahariana.<sup>10,11</sup> Los serogrupos B y C producen la mayoría de casos en Europa y el continente americano, mientras que los serogrupos A y C son la causa más frecuente de EMI en Asia y África. Desde mediados de la década de los 90 se han visto incrementos en EMI causada por serogrupo Y en los Estados Unidos e Israel, y el serogrupo X ha causado epidemias locales en África Subsahariana.<sup>10</sup>

El serogrupo B usualmente se asocia a una incidencia menor de EMI que el serogrupo A, pero diversas epidemias prolongadas causadas por serogrupo B en algunos países, han producido morbilidad y mortalidad sustanciales. La cepa ST-11 del serogrupo C ha sido responsable de una mayor proporción de EMI en adolescentes y adultos jóvenes. La mortalidad producida por el serogrupo C es mayor que la producida por el B.<sup>12</sup>

Las presentaciones más frecuentes de EMI son la aparición de un brote que no palidece y del que el agente bacteriano puede

ser cultivado: la meningitis y la septicemia meningocócica. Hasta un 20% de los casos no se presenta con brote o tiene un brote maculo-papular atípico. La meningitis se presenta en alrededor del 50% de los pacientes; un 10% de los casos se manifiesta con septicemia, y alrededor del 40% presenta un cuadro mixto.<sup>12</sup>

## Asia y África

El serogrupo A causa alrededor del 80% de los casos de meningitis en la región de Asia y África, específicamente en el “cinturón meníngeo”, zona que se extiende desde Senegal hasta Etiopía. Se ha observado pandemias a repetición, cada 5-10 años, desde 1905, un patrón que no se ha constatado en ninguna otra parte del mundo. Los brotes durante una epidemia pueden llegar a ser tan altos como para afectar al 1% de la población.<sup>13</sup>

Los factores climatológicos son de importancia, puesto que la enfermedad meníngea aparece exclusivamente durante la estación caliente, polvorienta y seca, entre enero y mayo, y disminuye con el comienzo de la época lluviosa.<sup>14</sup>

Puesto que el 80% de los casos son causados por el serogrupo A, se espera que la introducción en los próximos años de la vacuna monovalente conjugada contra el serogrupo A (MenAfriVac), prevenga un millón de casos de enfermedad meningocócica en un periodo de 10 años.<sup>15</sup>

En los últimos años, se ha visto la emergencia de diferentes serogrupos en los continentes asiático y africano, con brotes producidos por el serogrupo W-135, asociados a peregrinos Hajj hacia la Mecca, y epidemias por el serogrupo X identificadas en Burkina Faso, Nigeria, Ghana, Kenya y Togo.<sup>6</sup>

## Europa y los Estados Unidos

En la Unión Europea, la incidencia de enfermedad meningocócica es de 17 por 100,000 habitantes, variando de 1,9 casos en Suecia, a 88,7 en Irlanda. En Inglaterra y Gales el 56,8% de las muertes asociadas a enfermedad invasiva por meningococo en 2008, ocurrieron en los niños menores de 4 años. La razón por la cual se presenta un pico en la adolescencia en algunos países y no en otros, se ha explicado por la introducción de nuevos clones.<sup>16</sup> En esta región, la mayoría de los casos se presentan por los serogrupos B y C (90%), y predomina el serogrupo B en los infantes. Los serogrupos Y e W-135 son raros, y se asocian con patología en mayores de 65 años.<sup>5</sup>

La vacuna MEN-C fue incorporada en el programa de inmunización de rutina en el Reino Unido en 1999. Subsecuentemente, Irlanda, España, los Países Bajos, Bélgica, Islandia y Portugal, la incluyeron en sus programas nacionales de vacunación.<sup>16</sup> Esta vacuna estimula la respuesta de anticuerpos funcionales, lo que resulta en una disminución substancial de la enfermedad por serogrupo C, consecuencia de la protección directa, así como del efecto rebaño, que ocasionan una disminución en los portadores de meningococo, luego de la vacunación. No se ha observado incrementos en patología por el serogrupo B. La incidencia de casos por serogrupo C

disminuyó aproximadamente de 1,4 por 100,000 en 1999, a menos de 0,15 por 100,000 en 2006.<sup>17</sup>

En los Estados Unidos, la incidencia general se ha mantenido estable, con 1 caso por cada 100000 mil habitantes, siendo el serogrupo B la causa más frecuente de enfermedad endémica. La incidencia asociada a la edad varía, y aproximadamente el 65% de los casos en infantes se atribuye al serogrupo B, mientras que el serogrupo C se asocia con brotes en adolescentes y adultos, y el serogrupo Y se ha visto asociado en la última década con los adultos mayores.<sup>4</sup>

## América Latina

En América Latina la incidencia general de enfermedad meningocócica varía entre <0,1 casos por 100 000 habitantes, en países como México y Cuba, hasta casi 2 casos por 100000, en países como Brasil.<sup>18</sup> Estas cifras pueden representar un subreporte, ya que en algunos de los países de la región los casos no son reportados, o los patógenos causantes no son identificados.

Los serogrupos más frecuentes son el B y el C, y aparecen brotes de forma esporádica, con la mayor incidencia por edad en los infantes menores de 1 año. Recientemente se ha observado la emergencia de los serogrupos W135 e Y en algunos países, y la aparición de brotes causados por el serogrupo C.<sup>19</sup> El serogrupo A es infrecuente en esta zona.

En su mayoría, las vacunas para prevención de EMI en esa región se utilizan en medicina privada, con cobertura limitada, en grupos selectos de alto riesgo, o en el control de epidemias.<sup>17</sup> Brasil y Cuba son los únicos países de la región que ya la introdujeron en los esquemas de vacunación rutinarios. En el caso de Brasil, se está administrando una vacuna conjugada contra el serogrupo C, por ser el serogrupo causal más frecuente. Desde final de la década de los ochenta, Cuba implementó una campaña de vacunación masiva contra el serogrupo B, usando la vacuna de vesícula de membrana externa (OMV), además de la vacuna de polisacáridos no conjugadas (PS) contra el serogrupo C, dirigida a todas las personas menores de 19 años, para una cobertura de vacunación del 80%. Hoy la incidencia de EMI para Cuba se reporta en menos de 1 caso por 100000 habitantes.<sup>19</sup>

## Costa Rica

El Sistema Regional de Vacunas (SIREVA) fue creado en 1993, como una iniciativa de la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, para implementar la vigilancia epidemiológica en 20 países de América Latina. Este análisis anual sigue de cerca las enfermedades invasoras por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* y *Neisseria meningitidis*.

Los datos reportados en Costa Rica por dicho programa muestran una incidencia promedio de 18,4 casos por año, entre 2000-2006, con predominio del serogrupo B (48% de casos) y del Y (27% de casos). Entre 2007 y 2008 la incidencia disminuyó a 7-8 casos por año, alternando la frecuencia de serogrupos

<b>Cuadro 1. Cuadro comparativo de secuelas clínicas más frecuentes de meningococcemia y meningitis</b>	
<b>Meningococcemia</b>	<b>Meningitis</b>
• Cicatrices secundarias a necrosis	• Cuadraplegia espástica
• Amputación de miembros	• Hemiparesia
• Falla renal	• Hipoacusia
• Artritis séptica	• Infarto cerebral
• Neumonía	• Tromboflebitis venosa cortical
• Epiglotitis	• Edema cerebral
• Pericarditis	• Parálisis de pares craneales
	• Retraso mental

entre el B y el Y. En 2009 se presentaron 3 casos, el 100% correspondiente al serogrupo B. Y en 2010 solo se observó un caso, aislándose el serogrupo Y en el líquido cefalorraquídeo (LCR).<sup>20</sup>

### Colonización y clínica

Aproximadamente el 10% de los adultos sanos está colonizado por *N. meningitidis* en la nasofaringe, proveyendo un reservorio continuo para la retransmisión, sobre todo en condiciones de hacinamiento (cuarteles militares, dormitorios universitarios, guarderías, etc.). La tasa más baja de colonización se encuentra en la población menor a los 18 años y aumenta con la edad, hasta los 25 años. Se reporta una tasa de colonización del 25% entre los 15-19 años, y hasta del 32% en personas mayores de 25.<sup>3</sup>

La adquisición del meningococo a través de contacto directo con secreciones respiratorias o saliva, puede ser temporal, conducir a la colonización (portadores), o resultar en enfermedad invasora.<sup>10</sup>

La colonización por *N. meningitidis* puede seguir varias rutas, conllevar a la protección inmunológica contra dicho organismo o extenderse hacia la nasofaringe y superficies epiteliales inmediatas, y producir infecciones localizadas.<sup>11</sup> El periodo de incubación es de 2-7 días y la severidad de la enfermedad va desde meningococcemia fulminante hasta un cuadro insidioso con pródromos leves.<sup>21</sup>

Tanto en enfermedad endémica como en epidemias en países desarrollados, las lesiones de piel hemorrágicas se presentan en un 28-77% de los pacientes con EMI. La meningitis es la presentación clínica más frecuente: un 60% de los países desarrollados presentan meningitis sin shock.<sup>6</sup>

La meningitis ocurre en alrededor de 50% de los pacientes, y es muy similar a otras formas de meningitis purulentas agudas, con el desarrollo súbito de cefalea, fiebre, rigidez de nuca, a veces acompañado de náusea, vómito, fotofobia y alteración del sensorio.<sup>10</sup> Hasta un 20% casos presenta convulsiones, y el 50%, un brote que puede ser inespecífico y temprano en la enfermedad, pero que tiende a volverse petequial o purpúrico conforme progresó esta. La característica del *rash* meningocócico puede demostrarse mediante la presión con un vaso transparente, dado que este no desaparece con la presión (prueba del vaso).<sup>21</sup>

En infantes, la infección meníngea suele mostrar una aparición más lenta, con signos no específicos (Cuadro 1). La rigidez de nuca puede estar ausente y, en algunos casos, es posible apreciar una fontanela tensa.<sup>6</sup> La *N. meningitidis* puede ser aislada en el hemocultivo de un 25% de los pacientes; sin embargo, solo el 5-20% desarrolla sepsis meningocócica, caracterizada por el desarrollo abrupto de fiebre, un brote petequial o purpúrico que puede progresar a púrpura fulminante, frecuentemente asociado con hipotensión, hemorragia adrenal aguda (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) y la falla multiorgánica.<sup>6</sup>

La infección por meningoco también puede resultar en infección del pericardio, presentándose como taponamiento cardiaco, artritis purulenta o complejos inmunes, conjuntivitis, panoftalmitis, neumonía (sobretodo asociada al serogrupo Y) e infecciones del tracto urinario. Las complicaciones mediadas por complejos inmunes como la artritis o pericarditis, pueden aparecer tarde en la evolución de la enfermedad.<sup>6</sup>

La mortalidad por EMI, en condiciones endémicas en países industrializados, es aproximadamente del 8%, pero puede ser tan alta como del 19%. Durante epidemias en los países en vías de desarrollo, la mortalidad puede ser de hasta un 70%.<sup>11</sup> La septicemia con meningitis confiere una tasa de mortalidad mucho más alta (70%) que la presentación exclusiva de meningitis (2-10%).<sup>11</sup>

La tasa de mortalidad en países desarrollados se ha mantenido constante, variando entre un 10% de los casos para meningitis y hasta un 40% en shock séptico. El 11-19% de los sobrevivientes presentan secuelas a largo plazo. Las complicaciones más severas se presentan en los infantes menores de 1 año, con retrasos en el desarrollo (motor, déficits de lenguaje, trastornos cognitivos) que requieren rehabilitación y seguimientos crónicos.<sup>14,15</sup>

### Diagnóstico y detección

El diagnóstico de la meningitis por meningococo se ha realizado tradicionalmente a través de la evaluación de LCR y el hemocultivo.<sup>22</sup> De acuerdo con un estudio publicado, el 92% de las muestras de LCR analizadas fueron positivas para *N. meningitidis*, al identificar el patógeno a través de microscopía directa, y un 22% de los hemocultivos resultó positivo.<sup>23</sup> El cultivo de LCR continúa siendo una herramienta útil en la determinación de susceptibilidad a la terapia antimicrobiana.<sup>23</sup> La técnica de aglutinación por látex no es utilizada para *N. meningitidis*, por su baja sensibilidad, pues es positiva en

alrededor del 39% de los casos en muestras de LCR<sup>22</sup> y en un 0% de los casos en muestras de orina.<sup>24</sup>

En los últimos años se han empleado técnicas moleculares para la detección, puesto que aumentan la sensibilidad del diagnóstico hasta en un 30%, o el análisis por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con buenos resultados.

Comparativamente, en 2010, Sacchi y cols utilizaron PCR en tiempo real (RT-PCR), de rutina, como parte del protocolo de vigilancia por meningoco en Brasil, y encontraron una sensibilidad para *N. meningitidis* del 100% (95% CI, 96.0-100%), y una especificidad del 100% (93.0-100%). Además, se identificó el *N. meningitidis* a través de RT-PCR, en 83 pacientes con cultivos negativos, lo que aumenta el rédito de detección sobre el estimado al utilizar únicamente cultivos.<sup>23</sup>

El empleo de PCR para diagnóstico ofrece las ventajas de que no se requiere organismos vivos para obtener un resultado positivo, y se permite establecer el diagnóstico en individuos con cultivo negativo. La causa más frecuente para cultivos negativos en LCR con RT-PCR positivos, estuvo asociada al uso previo de antibióticos.<sup>24</sup>

## Vacunación

La mucosa de la nasofaringe humana es el único nicho ecológico para el *N. meningitidis*, y dado que hasta el 10% de la población adulta sana se encuentra colonizada, los esfuerzos para eliminar este patógeno, mediante la vacunación efectiva, reducirían de manera importante de enfermedad invasora por esta bacteria.<sup>5</sup>

Para determinar la inmunogenicidad de las vacunas, pueden utilizarse los títulos de anticuerpos en el ensayo bactericida del suero (EBS), o la concentración total específica de inmunoglobulina G. El análisis del EBS mide anticuerpos funcionales y se considera un mejor indicador de protección. Un título  $\geq 1:4$  (con complemento humano exógeno)<sup>1</sup> o  $\geq 1:8$  (con complemento exógeno de conejo) se considera “protectivo” contra *Neisseria meningitidis*. La concentración total específica de inmunoglobulina G se mide mediante el enzimoinmuno análisis de adsorción.<sup>28</sup>

## Tipos de vacunas

### Vacunas no conjugadas

Las vacunas PS estimulan una respuesta de anticuerpos independiente de células T y son inmunogénicas en niños mayores de 2 años y adultos, pero no en menores de 1 año. Estas vacunas presentan varias desventajas: no producen inmunidad en grupo (efecto rebaño), los títulos de anticuerpos bactericidas disminuyen entre 3 y 5 años postaplicación, y las dosis de refuerzo producen una disminución de respuesta en la memoria inmune, fenómeno conocido como hiporespuesta.<sup>2</sup>

Un estudio realizado en Islandia en 2011, valoró la asociación entre las dosis de refuerzo de las vacunas de PS contra el serogrupo C y el fenómeno de respuesta disminuida

que generan dichos refuerzos. Se analizó la supervivencia de las subpoblaciones de células B específicas en el bazo y medula ósea, llamadas “células B MEN-C específicas” después de la vacunación de refuerzo.<sup>27</sup>

Al aplicar las dosis de refuerzo se observó una disminución en la frecuencia de activación de las células B MEN-C específicas, cuando eran conducidas hacia la apoptosis. Esto muestra directamente que la apoptosis de estas células B específicas es la causa de la respuesta disminuida del sistema inmune, tras la administración de dosis de refuerzo.<sup>27</sup>

A pesar de sus limitaciones, las vacunas de polisacáridos han sido de vital importancia en disminuir la carga de enfermedad meningocócica en poblaciones susceptibles (cuarteles militares, dormitorios universitarios, viajeros a zonas de riesgo), reduciendo el número de portadores de *N. meningitidis* después de la vacunación, y reduciendo así la presencia de brotes en estas poblaciones en riesgo.<sup>5</sup>

### Vacunas conjugadas

Con el objetivo de mejorar la inmunogenicidad de las vacunas meningocócicas, diversos investigadores han incorporado el mismo sistema utilizado con éxito en las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenza* tipo B y las vacunas contra el *S. pneumoniae*. Mediante la técnica de conjugación, varias proteínas transportadoras se han conjugado con la cápsula de polisacáridos de *N. meningitidis*, entre ellas el toxoide tetánico, el toxoide de la difteria y el mutante de la toxina de difteria CRM -197 (un mutante de toxina diftérica que es enzimáticamente inactiva) (Cuadro 2).<sup>5</sup>

La conjugación de un polisacárido de meningococo a una proteína transportadora, resulta en una respuesta inmune dependiente de células T, que provee protección más duradera y crea una respuesta inmune aumentada: medible por concentraciones más altas de anticuerpos, que confiere protección a los menores de 2 años (población más susceptible), y el desarrollo de una respuesta anamnésica con la reinmunización.<sup>28</sup>

### Vacuna MEN-C

La vacuna MEN-C fue la primera vacuna conjugada autorizada, y demostró disminuir la colonización y presencia de portadores, reduciendo así la transmisión a otros contactos y favoreciendo la protección a la población no vacunada (efecto rebaño). Esta vacuna fue altamente efectiva en bajar la incidencia y mortalidad en el Reino Unido, después de un incremento específico de enfermedad meningocócica por la cepa 11 del serogrupo C, en los años 90.<sup>4</sup>

Al dar seguimiento a los infantes originalmente vacunados a los 2, 3 y 4 meses de edad, en el Reino Unido, se encontró que la efectividad de la vacuna disminuyó substancialmente después del primer año, y que solo el 53% mantenía títulos de anticuerpos protectores de 1: 8 a la edad de 14 meses. Este hallazgo condujo al cambio en la administración de las dosis a los 3, 4 y 12 meses de edad.<sup>28</sup>

<b>Cuadro 2. Vacunas conjugadas tetravalentes</b>			
<b>Vacuna</b>	<b>Compañía</b>	<b>Proteína transportadora</b>	<b>Indicación</b>
MenACWD-DT	Menactra®, Sanofi Pasteur	Toxoide diftérico	Población 9 meses – 55 años
MenACWY-CRM	Menveo®, Novartis	CRM-197	24 meses-55 años
MenACWY-TT	Nimenrix®, GSK	Toxoide tetánico	12 meses-55 años

A pesar de que se ha observado una disminución en los títulos de anticuerpos bactericidas después de 5 años post vacunación, no se ha determinado una reducción en la protección clínica.<sup>2</sup> La persistencia del efecto rebaño podría controlar la aparición de enfermedad meningocócica por varios años, sin embargo, las dosis de refuerzo durante la adolescencia, muy probablemente serán eficaces en mantener altos los títulos de anticuerpos bactericidas protectores.

#### **Vacuna MenAfriVac**

Recientemente se ha desarrollado la MenAfriVac, que utiliza el toxoide tetánico como proteína transportadora.<sup>2</sup> En ensayos clínicos de fases II y III, esta vacuna ha demostrado ser segura e inmunogénica en niños de 12-24 meses, y en la población de 2-29 años, en India y África.<sup>2</sup> Una prioridad en salud pública, liderada por la Organización Mundial de la Salud, es lograr inmunizar entre 250-300 millones de africanos que viven en zonas de alto riesgo con la MENAfrivac, y así disminuir el impacto de la enfermedad en esta región.<sup>2</sup>

Tres vacunas tetravalentes de polisacáridos conjugados contra los serogrupos A, C, W-135, Y, han sido desarrolladas usando diferentes proteínas transportadoras. La vacuna MenACWD-DT (Menactra®, Sanofi Pasteur) está conjugada al toxoide diftérico; la MenACWY-CRM (Menveo®, Novartis), al CRM-197, y la MenACWY-TT (Nimenrix®, GlaxoSmithKline Biologicals), al toxoide tetánico.<sup>5</sup> Solo Menactra y Menveo tienen aprobación para comercializarse en los Estados Unidos, y MenACWY-TT fue recientemente autorizada en Europa.

#### **Vacuna MenACWD-DT**

La vacuna MenACWD-DT fue autorizada a partir de 2005, por la Oficina de Comida y Drogas (FDA, por sus siglas en inglés), en los Estados Unidos y Canadá, para la población entre 2-55 años. Desde 2011 se autorizó para la personas entre 9 meses y 55 años de edad, con el fin de prevenir la EMI producida por los serogrupos A, C, W-135 e Y, demostrando ser inmunogénica (títulos de EBS  $\geq 1:8$ ) y segura.<sup>29</sup>

Poco tiempo después de la introducción de MenACWD-DT en adolescentes (11-18 años) en los Estados Unidos, en 2005 se observó la aparición de 5 casos del síndrome de Guillain-Barré, que plantean la posibilidad de una asociación entre la vacunación y este síndrome. Sin embargo, al revisar la base de datos del Centro de Control de Enfermedades de los EEUU (CDC, por sus siglas en inglés), sobre la incidencia de síndrome de Guillain-Barré en este grupo etario, se determinó que los

casos reportados correspondían con la tasa anual esperada para esa población.<sup>31,32</sup> Varios estudios posteriores han evaluado esta posible asociación y no se ha encontrado un riesgo aumentado del síndrome tras la vacunación por MenACWD-DT o por MenACWY-CRM.<sup>32</sup>

La vacunación de rutina se recomienda para todos los adolescentes entre 11-18 años, los niños desde los 9 meses o mayores, con riesgo aumentado de enfermedad meningocócica, las personas mayores de 2 años con infección por VIH, los niños y adolescentes que viajen o residan en países donde el meningococo es epidémico, el personal de laboratorio expuesto a *N. meningitidis*, los universitarios que viven en dormitorios y los reclutas militares.<sup>30</sup> Una dosis de refuerzo a los 16 años, para los adolescentes previamente vacunados a los 11, fue recomendada con base en el incremento en la susceptibilidad en enfermedad meningocócica, una vez que las concentraciones de anticuerpos bactericidas disminuyen a los 5 años postvacunación.<sup>32</sup> MenACWD-DT también está indicada para el control de brotes causados por serogrupos prevenibles con vacunación.<sup>30</sup>

#### **Vacuna MenACWY-CRM**

La vacuna MenACWY-CRM (Menveo) fue inicialmente aprobada por la FDA para administración a personas con edades entre los 11-55 años, con el fin de prevenir EMI contra los serogrupos A, C, W-135 e Y. En 2011, Menveo fue también aprobada por la FDA para el uso en niños de 2 a 10 años, como una sola dosis para protección de EMI contra los serogrupos C, W-135 e Y, produciendo títulos de EBS  $\geq 1:8$  en el 68% de los sujetos vacunados.<sup>35</sup> En un estudio comparativo entre MenACWY-CRM y MenACWD-DT, se encontró que MenACWY-CRM no es inferior a MenACWD-DT, en seguridad e inmunogenicidad para la población entre 2-10 años, contra los serogrupos C, W-135 e Y, pero no para el serogrupo A, puesto que en el estudio pivote se halló una respuesta en el límite inferior del intervalo de confidencia en la inmunogenicidad a 12 meses, para el serogrupo A.<sup>33</sup>

La aplicación de una segunda dosis de MenACWY-CRM en la población de 2-5 años, dos meses después de la primera dosis, demostró relevancia clínica en estudios, al alcanzar títulos de EBS  $\geq 1:8$  en el 91-99% de los vacunados. No obstante, la FDA recomienda estudios de farmacovigilancia que evalúen el posible beneficio de una segunda dosis en la población de 6-10 años, la persistencia de inmunogenicidad en la población de 2-10 años y la seguridad de un régimen de 2 dosis de MenACWY-CRM en la población pediátrica, antes de hacer la recomendación general de dos dosis de esta vacuna.<sup>33</sup>

En estudios comparativos acerca de la inmunogenicidad producida entre MenACWD-DT y MenACWY-CRM, en la población entre los 11-55 años, después de la primera dosis no se encontró diferencia en la respuesta inmune valorada por títulos de EBS contra los serogrupos A, C, W-135 e Y. También se evalúo la inmunogenicidad a 21 meses, en un subgrupo de adolescentes de 11-18 años, después de la primera dosis de Menveo o Menactra utilizando títulos de EBS, sin encontrar diferencia en inmunogenicidad entre ambas vacunas.<sup>33</sup>

En la fase III de un estudio clínico realizado en Costa Rica, adolescentes entre 11-18 años, recibieron MenACWY-CRM concomitante o seguida de dos vacunas recomendadas en la adolescencia: la DPaT (vacuna combinada contra toxoide diftérico, tétano y pertusisacelular) y lavacuna recombinada tetravalente contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del Virus de Papiloma Humano (VPH). Se analizaron los niveles de EBS, los anticuerpos contra los antígenos de DPaT y las partículas virales de VPH, previos a la vacunación y un mes después de esta. La proporción de los participantes con títulos de EBS  $\geq 1:8$  para los 4 serogrupos (A, C, W-135 e Y) fue no inferior para los vacunados de forma concomitante o secuencial. La respuesta inmune a los antígenos de DPaT y VPH fue comparables cuando se administró de forma exclusiva y cuando se administró junto con la MenACWY-CRM. Todas las vacunas fueron bien toleradas, y administrarlas de forma concomitante o secuencial no aumentó las reacciones adversas.<sup>34</sup>

La respuesta inmune a MenACWY-CRM, en niños menores de 2 años, está siendo analizada. En ensayos preliminares, Snape y cols encontraron que tanto el esquema de vacunación acelerado (una dosis a los 2, 3, 4 meses) como el no acelerado (2, 4 y 6 meses), indujeron protección en el 84% de los vacunados. Sin embargo, en el esquema abreviado de dos dosis (2 y 4 meses), se observó una respuesta disminuida al serogrupo A (solo el 60% de los vacunados presentaba títulos de EBS  $\geq 1:4$  un mes después de la vacunación).<sup>35</sup>

La vacuna MenACWY-CRM fue recientemente autorizada en Europa, no obstante, no existe una recomendación para dosis de rutina, por la incidencia tan baja de enfermedad invasiva atribuible a los serogrupos A, W-135 e Y (<10% de los casos).<sup>36</sup>

Esta vacuna sí es recomendada para viajeros (ie: peregrinos a la Meca) y otros grupos con riesgo aumentado (ie: esplenectomizados o deficiencias terminales de complemento).<sup>5</sup>

### Vacuna MenACWY-TT

La vacuna MenACWY-TT produjo adecuada protección en adolescentes y adultos jóvenes, pero 3 años después de la vacunación, la inmunidad a los serogrupos A y C fue equivalente a la obtenida al utilizar vacunas no conjugadas.<sup>5</sup>

Los estudios que han evaluado la inmunidad a largo plazo, tras la inmunización con vacunas conjugadas, han notado un descenso en los títulos de EBS para todas las vacunas disponibles. Este descenso en la protección parecía ser menos marcado en las vacunas conjugadas al toxoide tetánico, comparado con el de difteria.<sup>36,37</sup> Con respecto a la inmunidad asociada a las

dosis de refuerzo, se ha observado una respuesta inmunológica más fuerte en quienes recibieron una dosis única en el primer año de vida, versus quienes recibieron 2 o 3 dosis en el mismo periodo.<sup>38</sup>

Específicamente, en el caso de la vacuna conjugada contra el serogrupo C, parecía existir una correlación directa entre la calidad de la respuesta inmune y la edad en la que la dosis fue recibida.<sup>5</sup>

### Vacunas dirigidas contra el serogrupo B

El serogrupo B es el responsable del 50% de los casos de EMI en niños menores de 2 años, en países desarrollados.<sup>5</sup> Cuando fue evidente que las vacunas de PS contra serogrupo B eran pobres inmunogénicas, y que su similitud con células humanas (ie: célula neuronal) podría producir reacciones adversas, se enfocaron los esfuerzos hacia la creación de vacunas basadas en antígenos subcapsulares.<sup>2</sup> Estas proteínas de membrana del meningococo, generalmente se encuentran en todas las cepas, y podrían conferir protección contra todos los serogrupos. En la actualidad se llevan a cabo varios estudios para valorar el uso de posibles vacunas conjugadas contra este serotipo específico.

### Vacunas OMV

Las vacunas OMV son formulaciones que han demostrado efectividad contra el serogrupo B, en una variedad de escenarios y como respuesta a brotes en Cuba, Noruega y Nueva Zelanda.<sup>39</sup> Las OMV suelen ser específicas para una cepa y limitan su protección contra cepas no incluidas en la preparación. La respuesta inmune cepa-específica está altamente dirigida a la porinainmunodominante (Por A).<sup>40</sup>

En 2004, Nueva Zelanda inició una campaña de vacunación contra el serogrupo B, con el fin de controlar una epidemia causada por el serogrupo B: 4:P1.7b, 4, con una incidencia pico de 17,4 casos por 100,000 en 2001.<sup>41</sup> La vacuna llamada MeNZBTM, fue diseñada específicamente para controlar la cepa causal, mediante el abordaje de vacunas OMV.

La efectividad de esta vacuna fue demostrada por una disminución de 3,7 veces en el riesgo de presentar enfermedad meningocócica entre los vacunados y los no vacunados.<sup>42</sup> La campaña de vacunación terminó en 2006.<sup>43</sup> La enfermedad invasiva por este serogrupo se mantiene relativamente baja, con 2,6 casos por 100,000 habitantes en 2007.<sup>44</sup>

Con excepción de la vacuna creada para Nueva Zelanda, las otras han demostrado ser poco eficientes en infantes y pueden ser difíciles de manufacturar de forma consistente, por las diferencias en las proteínas de membrana externa.<sup>5</sup>

Con la disponibilidad de la secuencia genómica y técnicas moleculares avanzadas, múltiples antígenos de virulencia, estructurales y funcionales, se han convertido en candidatos potenciales para la creación de vacunas. Además de las vacunas OMV y los lipooligosacáridos, otras estructuras de superficie (transferrina, lactoferrina, adhesinas, proteína ligada al factor

H), pueden ser blancos para la creación de nuevas vacunas. La alta variabilidad antigenica de estas proteínas sugiere que las vacunas que contengan varios de estos antígenos, conferirían una protección más amplia.<sup>5</sup>

### Vacuna 4CMenB

Un novedoso sistema de tipificación de antígenos de meningococo, MATS, detecta las diferencias cuantitativas y cualitativas de los antígenos, junto con información de genotipo de la proteína Por A de 124 cepas de serogrupo B de varios países (Europa, Australia, los Estados Unidos, Nueva Zelanda). Mediante la tipificación de antígenos se identificó proteínas de superficie (ie: fHbp, NadA) que indujeron una respuesta de anticuerpos “protectivos” bactericidas con niveles “protectivos”. Esta información sugiere que una vacuna con multicomponentes contra el serogrupo B (4CMenB), podría cubrir el 77% de las cepas de serogrupo B genéticamente diversas, aisladas en Europa en los últimos años.<sup>45</sup>

En 2010, Vesikari y cols probaron la seguridad e inmunogenicidad de la 4CMenB en Europa, al administrar la vacuna a infantes de 2, 4 y 6 meses, midiendo los niveles de anticuerpos bactericidas para tres cepas del serogrupo B. Un mes después de haber recibido la tercera dosis, se encontraron niveles de protección inmune en el 84-100% de los vacunados, contra tres cepas del serogrupo B.<sup>40</sup>

Resultados de la segunda fase de este estudio muestran que la 4CMenB es inmunogénica en infantes, adolescentes y adultos, además de ser generalmente bien tolerada y segura. El efecto adverso más frecuente fue la fiebre de bajo grado y corta duración.<sup>47</sup> Estos resultados son alentadores, pues podrían responder a la necesidad existente de una vacuna contra el serogrupo B, que prevenga la causa más frecuente de enfermedad invasiva en infantes, el grupo más severamente afectado.<sup>42</sup>

Las nuevas vacunas contra el serogrupo B han demostrado ser inmunogénicas y seguras en estudios clínicos.<sup>46</sup> Sin embargo, las preguntas por resolver incluyen la extensión de la protección específica a la edad, la protección conferida a distintas cepas del serogrupo B, la efectividad resultante, la duración de la inmunidad y su impacto sobre la colonización/portadores de *N. meningitidis*.

Hasta la fecha no se han desarrollado vacunas contra el serogrupo X, pero las dirigidas contra los antígenos no polisacáridos del serogrupo B, podrían proteger contra el serogrupo X.

### Seguridad

Entre 2000–2004, Safadi y cols establecieron un protocolo de vigilancia postvacunación con MEN-C, según el cual debían reportarse todas las reacciones adversas presentadas, sin importar su severidad. Después de 4764 reportes, se determinó que en la gran mayoría, las reacciones observadas correspondían a hallazgos no severos, como cefalea, reacción local, fiebre, mareo: síntomas similares a los descritos en estudios clínicos

previos. Las reacciones anafilácticas se reportaron con una tasa de distribución de 1 por 500,000 dosis distribuidas.<sup>47</sup>

Este y otros estudios apuntan hacia la seguridad de la vacunación de rutina, superando ampliamente los beneficios sobre los riesgos de la enfermedad meningocócica.

### Retos

Los retos en la prevención de enfermedad meningocócica en los próximos años, incluyen la creación de vacunas más efectivas contra el serogrupo B, que posean una mejor inmunidad y mayor cobertura, sobretodo para los infantes menores de 1 año. La implementación de esquemas de vacunación en poblaciones especiales (embarazadas, niños pretérmino, deficiencias de complemento del sistema inmune, virus de inmunodeficiencia) es de vital importancia.<sup>5</sup>

La vigilancia epidemiológica, el reporte de casos, la prevención y el control de epidemias en zonas de alta incidencia, como el África Subsahariana, es una necesidad de relevancia global. Finalmente, la asociación costo-beneficio entre la inmunización masiva y el tratamiento del cuadro agudo y las secuelas crónicas de la enfermedad meningocócica invasiva, debe ser evaluada por las autoridades sanitarias de cada zona.

En conclusión, podemos decir que dada la alta variabilidad en incidencia de la EMI, un abordaje específico por país o región, con respecto al tipo de vacunas utilizadas y el esquema de vacunación implementado, pareciera ser lo más recomendable, con base en la epidemiología y la economía regionales. Las técnicas de detección y laboratorio para *N. meningitidis*, así como la correcta vigilancia y reporte de casos, deben continuar mejorando para conocer el verdadero impacto de esta enfermedad. La prevención de enfermedad invasiva en regiones de alta incidencia, como el cinturón meníngeo, a través de la introducción de inmunización masiva específica y efectiva, podría disminuir el impacto global de esta patología, y debe ser considerada como una prioridad de salud pública. Debido a las limitaciones en la respuesta inmunológica de las vacunas de polisacáridos, estas deberían ser reemplazadas por vacunas conjugadas, hasta donde sea posible por consideraciones económicas, autorizaciones y políticas de vacunación; sin embargo, las vacunas de polisacáridos siguen recomendándose cuando las vacunas conjugadas no se encuentran disponibles, o para control de epidemias.<sup>2</sup> Vacunas que cubren todos los serogrupos relevantes causantes de enfermedad global (A, B, C, W-135, X, Y), específicamente del serogrupo B, deben ser desarrolladas. La vacuna de multicomponentes 4CMenB, parece prometedora al ofrecer una cobertura más amplia e inmunogenicidad más eficiente, tanto en los infantes menores de 1 año como en el resto de la población.

**Conflictos de interés:** Los autores no han recibido fondos para la revisión o redacción de este artículo. Los doctores Abdelnour, Arguedas y Soley, declaran haber recibido fondos de las compañías Novartis y Sanofi Pasteur, para investigación y educación médica continua. El Dr. Arguedas Mohs desde Setiembre del 2012 es empleado de la compañía Pfizer.

## Referencias

1. Perrett K, Snape M, Ford K, John T, Yu L, Langley M, et al. Immunogenicity and Immune Memory of a Nonadjuvanted Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants. *Pediatr Infect Dis J*; 2009; 28: 186-193
2. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease: Conference report, 2011; 29: 3363-3671. En: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>
3. Pace D, Pollard A. Meningococcal A, C, Y and W-135 polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Arch. Dis. Child.* 2007; 92: 909-915
4. Halperin S, Bettinger J, Greenwood B, Harrisond L, Jelfse J, Ladhanif S, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2011; 29: 1-10
5. Yoge R, Tan T. Meningococcal disease: The advances and challenges in meningococcal disease prevention. *Human Vaccines* 2011; 7: 828-837
6. Stephens D, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis* Lancet 2007; 369: 2196-210
7. Rennels M, King J, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J*; 2004; 23: 429-35
8. Fijen C, Bredius R, Kuijper E, Out T, De Haas M, de Wit A et al. The role of Fc gamma receptor polymorphisms and C3 in the immune defense against *Neisseria meningitidis* in complement-deficient individuals. *ClinExpImmunol.* 2000; 120: 338-45.
9. Hibberd M, Sumiya M, Summerfield J, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet* 1999; 353: 1049-53.
10. Rosenstein M, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J, Popovic A. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 34: 1378-1388
11. Apicella M, Mandell G, Bennett J, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Disease 6th edition Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone Publishers, 2005: 2498-513.
12. Ramsay M, Fox A. Invasive Neisseria meningitidis In Europe 2006. London: Health Protection Agency. 53 páginas, recuperado el 8 de noviembre 2010, <http://www.euibis.org/documents/2006meningo.pdf>
13. Parkhill J, Achtman M, James KD, et al. Complete DNA sequence of a serogroup A strain of *Neisseria meningitidis*. *Nature*. 2000; 404: 502-06
14. Frosch M, Weisgerber C, Meyer TF. Molecular characterization and expresión in *E. Coli* of the gene complex encoding the polysaccharide capsule of *Neisseria meningitidis* Group B. *ProcNatlAcad and Sci USA* 1989; 86: 1669-73.
15. Sexton K, Lennon D, Oster P, Crengle S, Martin D, Mulholland K, et al. The New Zealand Meningococcal Vaccine Strategy: a tailor-made vaccine to combat a devastating epidemic. *NZMJ*, 2004, 117: 200.
16. Greeff S, de Melker H, Spanjaard L, Schouls L, van Derende A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 79-80.
17. Palazzi-Safadi M, Leitre O. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *NeurologicResearch* 2010; 32: 263-271.
18. Pérez A, Molina I, García M. Comportamiento de la enfermedad meningocócica en el territorio de Ciudad de La Habana antes y después de la vacunación. *Rev Cubana MedTrop.* 2002; 54
19. Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2010: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Washington, D.C.: 2010. En: <http://new.paho.org/hq/index.php>
20. Ragunathan L, Ramsay M, Borrow R, Guiver M, Gray S, Kaczmarek E. Clinical Features, Laboratory Findings and Management of Meningococcal Meningitis in England and Wales: Report of a 1997 Survey. *Journal of Infection* 2000; 40: 74-79
21. Almeida L, Franco-Paredes C, Pérez L, Santos-Preciado J. Enfermedad por meningococo, *Neisseria meningitidis*: perspectiva epidemiológica, clínica y preventiva. *Salud pública Méx* 2004; 46, 5.
22. Witherow F, Rudd P. Latex agglutination testing in bacterial meningitis, *Arch Dis Child* 1995; 73: 160-161
23. Sacchi C, Fukasawa L, Goncalves M, Salgado M, Shutt K, Carvalhanas T et al. Incorporation of RT-PCR into Routine Public Health Surveillance for Culture Negative Bacterial Meningococcal Meningitis in Sao Paulo State, Brazil. *Infectious Diseases*. 2011, PLoS one 6.
24. Van Gastel E, Bruynseels P, Verstrepen W, Mertens A. Evaluation of a real-time polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pneumococcal and meningococcal meningitis in a tertiary care hospital. *Eur J ClinMicrobiol Infect Dis* 2007 26:651-653
25. Rebelo M, Boente R, Matos J, Hofer C, Barroso D. Assessment of a two-step nucleic acid amplification assay for detection of *Neisseria meningitidis* followed by capsular genogrouping. *MemInst Oswaldo Cruz.* 2006; 101; 7: 809-813
26. Goldschneider I, Gotschlich E, Artenstein M. Human immunity to the meningococcus. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969; 129: 1327-48
27. Brynjolfsson S, Henneken M, Bjarnarson S, Mori E, Del Giudice G, Jonsdottir I. Hyporesponsiveness following booster immunization with bacterial polysaccharides is caused by apoptosis of memory B cells. *J Infect Dis.* 2012; 205: 422-30.
28. Pollard A, Perrett K, Beverley P. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Immunology* 2009; 213-220.
29. US Food and Drug Administration. Resumen de bases para acciones regulatorias de Menactra. 2011. En <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines>
30. US Food and Drug Administration [Internet]. Resumen de bases para acciones regulatorias de Menveo. 2011. En:<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines>
31. Priscilla Velengas. Guillain-Barré Syndrome (GBS) After Receipt of Menactra®. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Summary Report June 23-24, 2010. En <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-jun10.txt>

## Enfermedad meningocócica /Groves-Pinett y cols

32. Centers for Disease Control [Internet]. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54: 1–21.
33. US Food and Drug Administration [Internet]. MENCEO® [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Oligosaccharide Diphtheria CRM197 Conjugate Vaccine] Solution for intramuscular injection. 2010. En: [www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines](http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines)
34. Arguedas A, Soley C, Loaiza C, Rincon G, Guevara S, Pereza A *et al.* Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. Vaccine. 2010; 28: 3171–3179
35. Snape M, Perrett K, Ford K, John T, Pace D, Yu L *et al.* Immunogenicity of a tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. JAMA; 2008; 299: 173-84
36. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, *et al.* Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunological memory after a single dose in UK toddlers. J Infect Dis. 2001; 183: 160-3.
37. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Andrews N, *et al.* Immunogenicity of, and immunological memory to, a reduced primary Schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. Infect Immun. 2003; 71: 55549-55
38. Palazzi-Safadi M, Pimentel-Barros A. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. J Pediatria 2006; 35-44
39. Bjune G, Høiby E, Grønnesby J, *et al.* Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet 1991; 338: 1093-6
40. Vesikari T, *et al.* Immunogenicity of an Investigational Multicomponent Meningococcal Serogroup B Vaccine in Healthy Infants at 2, 4 and 6 months of Age. 2010. En: <http://www.landesbioscience.com/journals/vaccines>
41. Kelly C, Arnold R, Galloway Y, O'Hallahan J. A prospective study of the effectiveness of the New Zealand meningococcal B vaccine. Am J Epidemiol 2007; 166: 817–23
42. New Zealand Ministry of Health. Immunisation: meningococcal B (MeNZBTM). 2010. En: <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/indexmh/immunisation-diseasesandvaccines menzb#start>
43. Harrison L, Trotter C, Ramsay M. Global epidemiology of meningococcal disease. Vaccine 2009; 27: 51–63.
44. Harrison L, Jolley K, Shutt K. Antigenic shift and increased incidence of meningococcal disease. J Infect Disease 2006; 193: 1266–74
45. New Zealand Ministry of Health. Meningococcal disease in New Zealand. En: <http://www.moh.govt.nz/meningococcal>
46. ESR (Institute of Environmental Science and Research Limited). The epidemiology of meningococcal disease in New Zealand in 2007. En: [http://www.surv.esr.cri.nz/PDF\\_surveillance/MeningococcalDisease/2008/20\\_08AnnualRpt.pdf](http://www.surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/MeningococcalDisease/2008/20_08AnnualRpt.pdf).
47. Palazzi-Safadi M, Pimentel-Barros A. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. J Pediatria 2006; 35-44