

## Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018 *Update on vaccines: 2018 recommendations*

Comité Nacional de Infectología

### VACUNAS DESARROLLADAS:

#### 1. Poliomielitis

Coordinadora: *Ángela Gentile*.  
Colaboradores: *Sandra Sagradini*,  
*Florencia Nolte*, *Susana Devoto*.

#### 2. Rotavirus

Coordinadora: *Miriam Bruno*.  
Colaboradores: *Patricia Carrizo*,  
*Gabriela Tapponnier*, *Juan Stupka*.

#### 3. Neumococo

Coordinadora: *Ana Ceballos*.  
Colaboradores: *Miriam Calvari*,  
*Santiago López Papucci*, *Raúl Ruwinsky*.

#### 4. Meningococo

Coordinador: *Héctor Abate*.  
Colaboradores: *Andrea Falaschi*,  
*Cecilia Magneres*.

#### 5. Virus del papiloma humano

Coordinadora: *Carlota Russ*.  
Colaboradores: *Alberto Aird*,  
*Liliana Lima*.

#### 6. Varicela

Coordinadora: *Gabriela Ensinck*.  
Colaboradores: *Mariana Lanzotti*,  
*Liliana Benegas*, *Andrea Uboldi*.

#### 7. Gripe

Coordinador: *Alejandro Ellis*.  
Colaboradores: *Aldo Cancellara*,  
*Gabriela Gregorio*, *Myriam Palma*,  
*Sofía Hernández*.

#### 8. Dengue

Coordinadora: *Cristina Euliarte*.  
Colaboradores: *María P. Della Latta*,  
*Kamiya M. de Macarrein*,  
*Gloria M. Chiarelli*, *Rosa Funes*,  
*Alejandra Gaiano*.

Aportes para la elaboración del documento:

*Subcomisión de Epidemiología y Subcomisión de Investigación.*

#### 9. Coqueluche

Coordinadora: *Virginia Bazán*.  
Colaboradores: *Andrea Gajo Gané*,  
*Alicia Puscama*, *Vanesa Castellano*.

### RESUMEN

A partir del año 1974, cuando se estableció el Programa Ampliado de Inmunizaciones en las Américas, la cantidad de muertes y discapacidades por enfermedades infecciosas disminuyó de manera considerable gracias a las vacunas aplicadas. Inicialmente, se incluyeron cuatro vacunas que protegían contra seis enfermedades (tuberculosis, difteria, coqueluche, tétanos, polio y sarampión), y, a través de los años, al incorporar nuevas vacunas, aumentaron considerablemente las tasas de cobertura.

La Sociedad Argentina de Pediatría tuvo un rol destacado en la incorporación de nuevas vacunas y, en la actualidad, hay uno de los calendarios de vacunación más completos del mundo, lo que permite mejorar los niveles de desigualdad e inequidad en salud pública.

Teniendo en cuenta el rol que tiene el pediatra en la toma de decisiones, el Comité Nacional de Infectología, junto con comités de filiales, elaboró un documento sobre actualizaciones y recomendaciones de 2018 acerca de polio, rotavirus, neumococo, meningococo, virus del papiloma humano, varicela, gripe, dengue y coqueluche.

**Palabras clave:** *actualización, vacunas, pediatría.*

Correspondencia:  
Dra. Ángela Gentile:  
angelagentile21@gmail.com

Financiamiento:  
Ninguno.

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 3-7-2018  
Aceptado: 29-8-2018

**Coordinadores generales:** *Dra. Ángela Gentile y Dr. Héctor Abate.*

**Comité Nacional de Infectología**

**Secretario:** *Dr. Héctor Abate.*

**Prosecretaria:** *Dra. Elizabeth Bogdanowicz.*

**Vocales titulares:** *Dra. Gabriela Lidia Gregorio*,  
*Dr. Aldo Daniel Cancellara.*

**Vocales suplentes:** *Dr. Alberto Aird, Dra. Miriam Calvari, Dra. Gabriela Tapponnier.*

## ABSTRACT

Beginning in 1974, the date on which the Expanded Program on Immunization was established in the Americas, the number of deaths and disabilities due to certain infectious diseases decreased considerably thanks to universally applied vaccines. A program that initially included four vaccines that protected against six diseases (tuberculosis, diphtheria, pertussis, tetanus, polio and measles) was consolidated, over the years, by incorporating new vaccines and significantly raising coverage rates.

The Sociedad Argentina de Pediatría (Argentine Society of Pediatrics), as a leader of opinion, played a leading role in the incorporation of new vaccines, currently reaching one of the most complete vaccination calendars in the world, which improves the levels of inequality and inequity in public health. Taking into account the significant role of the pediatrician in decision-making, the National Committee of Infectious Diseases, together with the Subsidiary Committees, prepared a document on updates and recommendations for 2018 on Polio, Rotavirus, Pneumococcus, Meningococcus, Human Papillomavirus, Chickenpox, Flu, Dengue vaccines and Whooping Cough.

**Key words:** *update, vaccines, pediatrics.*

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.S37>

**Cómo citar:** Comité Nacional de Infectología. Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. *Arch Argent Pediatr* 2019;117 Supl 2:S37-S119.

## INTRODUCCIÓN

El documento fue elaborado por integrantes del Comité Nacional de Infectología y Comités de Infectología de las filiales de la Sociedad Argentina de Pediatría, con la finalidad de entregar a los pediatras, a los especialistas y a los agentes de la salud información necesaria para la toma de decisiones, en forma oportuna, relacionadas con la prevención de enfermedades inmunoprevenibles. También permitirá mejorar el control de la transmisión de estas enfermedades, eliminarlas o erradicarlas, teniendo como prioridad elevar y sostener las tasas de coberturas en los niños, las niñas, los adolescentes y los adultos.

En esta actualización, se asegura la representación de todos los grupos que aportan su experiencia en el tema, la evaluación rigurosa de la evidencia científica y la identificación de los problemas prácticos que se presentan en cada una de las regiones del país.

Se trabajó teniendo en cuenta los siguientes objetivos:

1. Conocer el impacto de las enfermedades inmunoprevenibles en el mundo, en la región y en Argentina.
2. Actualizar las características sobresalientes de las nuevas vacunas incorporadas al Calendario o por incorporarse en un futuro, en el país.
3. Elaborar un documento técnico para ser publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría*.

## 1. POLIOMIELITIS

### 1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

La poliomielitis es una enfermedad cuya existencia data de hace miles de años y que comenzó a aparecer en forma epidémica a fines de 1800. Actualmente, el mundo está en la fase final de su erradicación, tal como sucedió en los años 1970-80 con la viruela. Este importante logro para la humanidad se ha alcanzado gracias a las tasas de vacunación elevadas y a la vigilancia epidemiológica adecuada.<sup>1,2</sup>

La poliomielitis es producida por el virus polio, un enterovirus de la familia *Picornaviridae*, del cual existen 3 tipos antigénicos capaces de producir parálisis: 1) Brunhilde, 2) Lansing y 3) Leon.

El virus polio puede ser inactivado rápidamente por la temperatura superior a 50 °C, las radiaciones ionizantes, el formaldehído y el fenol, pero, si existe suficiente cantidad de detritos orgánicos, puede sobrevivir durante largos períodos.

En los lugares templados, los poliovirus producen infecciones en los meses de verano y de otoño, mientras que, en las zonas de clima cálido, tienen una distribución homogénea durante todo el año. El ser humano es el único reservorio y la infección se transmite de persona a persona. Debido al gran número de infecciones subclínicas (el 72 % son asintomáticas), a veces, resulta difícil encontrar la fuente de un caso.

La infección es altamente contagiosa, con tasas de seroconversión del 100 % entre contactos familiares susceptibles de niños y mayores del 90 % entre contactos familiares susceptibles de adultos. La mayor contagiosidad es desde 7 días antes a 10 días después del comienzo de los síntomas.

La vía principal de transmisión del virus polio es *fecal-oral*, como sucede en los países en desarrollo, en donde el saneamiento es deficiente, mientras que la transmisión *oral-oral* es muy infrecuente y ocurre en países con estándar sanitario elevado. Esta última también puede presentarse en situaciones de brote. El tiempo de eliminación oral es breve, ya que, una semana después del inicio de la enfermedad, quedan pocos virus en la garganta; sin embargo, continúan excretándose en las heces de seis a ocho semanas. No se han demostrado portadores a largo plazo, excepto en las personas

inmunodeficientes, pero estos casos no se han asociado con brotes de poliomielitis.

Los niños menores de 5 años son los que están en mayor riesgo de padecer la enfermedad.

En promedio, el período de incubación desde el momento de la exposición al virus hasta la aparición de parálisis es de 7 a 21 días (con un mínimo de 4 días y un máximo de 40).

Las formas de presentación clínica son las siguientes:

- *Asintomática*: el 90 % y el 95 %.
- *Abortiva*: el 5 %; simula un cuadro gripal, con recuperación completa en menos de una semana.
- *Poliomielitis no paralítica*: el 1 %; luego de este cuadro, el restablecimiento es total en 2-10 días.
- *Parálisis aguda*: afecta la motoneurona del asta anterior de la médula espinal. Afecta del 0,1 % al 1 % (1 cada 200) de los infectados. Las formas de presentación son espinal (el 79 %), bulbar (el 2 %) y bulboespinal (el 19 %).<sup>3-5</sup>

Características de la parálisis por poliomielitis:

- Generalmente, es flácida (los músculos no presentan rigidez ni espasmos).
- Los pacientes suelen tener dificultad para permanecer de pie y caminar.
- Es precedida por síntomas leves, como dolor de garganta, cefalea, dolor de espalda, fiebre, vómitos, etc.
- De inicio rápido, por lo general, en menos de cuatro días.
- El inicio, regularmente, está acompañado de fiebre.
- Hay escasa o nula pérdida sensorial (se siente un pinchazo, por ejemplo); este signo puede ser difícil de determinar en los niños.
- Se afectan más los miembros inferiores que los superiores y los músculos proximales que los distales.
- Por lo general, asimétrica; es más habitual que se afecte solo una pierna y, con menor frecuencia, un brazo únicamente. La cuadriplejía es rara en los lactantes.
- Las secuelas persisten más de 60 días después del inicio.

### 1.1. Diagnóstico diferencial

Es difícil confirmar la poliomielitis paralítica en la fase aguda sobre la base de los signos y síntomas clínicos, ya que muchas otras

enfermedades y trastornos pueden causar síntomas similares. Por lo tanto, la confirmación del laboratorio es indispensable para el diagnóstico definitivo. Las dos enfermedades que se confunden más a menudo con la poliomielitis son el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la mielitis transversa. Otras afecciones que podrían presentar síntomas similares a los de la poliomielitis parálitica son la neuritis traumática, ciertos tumores y, con menos frecuencia, la meningitis/encefalitis y las enfermedades producidas por diversas toxinas. La diferencia más importante entre la poliomielitis y las demás causas de parálisis flácida aguda (PFA) es que, en la primera, las secuelas paráliticas suelen ser graves y permanentes, mientras que, en las demás causas, la PFA tiende a resolverse o mejorar 60 días después de iniciada.

Se debe llevar un registro de los diagnósticos diferenciales definitivos correspondientes a todos los casos descartados.<sup>6,7</sup>

## 1.2. Vigilancia epidemiológica

**Es necesario investigar todos los casos de PFA en menores de 15 años que no se deban a traumatismos graves. Si hay una firme presunción de poliomielitis en personas mayores de 15 años, estos casos también deberán investigarse en forma exhaustiva.**

El virus puede aislarse de la materia fecal (muestra óptima dentro de los 14 días del inicio), con menor probabilidad, de la faringe y, mucho más raramente, del líquido cefalorraquídeo (LCR). En caso de aislarse poliovirus, se realizará reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (*reverse transcription-polymerase chain reaction*; RT-PCR, por sus siglas en inglés) o secuenciación genómica para determinar el tipo de virus (salvaje o vacunal). En el LCR, por lo general, se observa un aumento de los glóbulos blancos (10-200 GB/ml), primariamente, linfocitos, y una moderada elevación de proteínas (40-50 mg/100 ml).

A los fines del programa de erradicación de la poliomielitis, se han adoptado las siguientes definiciones de caso:

- *Caso probable*

Toda persona menor de 15 años de edad que presente PFA, por cualquier razón, excepto traumatismo grave, o toda persona de cualquier edad en la que se sospeche poliomielitis.

- *Caso confirmado*

Enfermedad parálitica flácida aguda asociada al aislamiento de poliovirus salvaje (*wild poliovirus*; WPV, por sus siglas en inglés) o de poliovirus circulantes de origen vacunal (*circulating vaccine-derived poliovirus*; cVDPV, por sus siglas en inglés), con parálisis residual o sin ella.

- *Caso compatible*

Enfermedad parálitica aguda con parálisis residual similar a la de la poliomielitis al cabo de 60 días, o bien falta de seguimiento o defunción, en la que no se obtuvo una muestra de heces durante los primeros 15 días siguientes al comienzo de la parálisis. Si la vigilancia epidemiológica es adecuada, la proporción de estos casos debe ser pequeña.

- *Caso asociado a la vacuna*

Enfermedad parálitica aguda cuyo origen se atribuye al virus de la vacuna. Los casos asociados a la vacuna deben separarse de los de poliomielitis por WPV o por cVDPV.

Para clasificar un caso como asociado a la vacuna, han de reunirse los siguientes requisitos:

- Caso clínico típico de poliomielitis (incluidas las secuelas);
- Antecedente de haber recibido la vacuna oral contra poliovirus (VPO) entre cuatro y cuarenta días antes del comienzo de la parálisis; la dosis implicada debe ser, de preferencia, la primera que recibe.
- Aislamiento del virus vacunal de su muestra de heces.

Los siguientes indicadores deberán ser objeto de evaluaciones e informes regulares.

### *Vigilancia*

1. Porcentaje de unidades notificantes que presenten informes todas las semanas: por lo menos, el 80 % de las unidades deben presentar informes semanales, aunque no se haya producido ningún caso.
2. Sensibilidad de la vigilancia: se debe detectar, como mínimo, un caso anual de PFA por cada 100 000 menores de 15 años. Deben analizarse los datos de vigilancia de los países para saber si las unidades territoriales (estados, provincias, departamentos) están cumpliendo con la pauta anual correspondiente. Este indicador es particularmente útil para detectar las áreas silenciosas, es decir, donde no se cumple con la pauta indicada, y se utilizará para adoptar las medidas correctivas que resulten del análisis respectivo.
3. Intervalo entre la presentación del caso y la

notificación: por lo menos, el 80 % de los casos se deben detectar y notificar dentro de las 48 horas posteriores al comienzo de la parálisis.

*Laboratorio*

1. Estado de las muestras: el 100 % de los especímenes deberán llegar con datos epidemiológicos apropiados, correctamente empaquetados y con hielo.
2. Intervalo entre la fecha de recepción de las muestras y la fecha en que se comunican los resultados: el 100 % de los resultados deberán comunicarse al remitente en el plazo de 28 días después de recibida la muestra.
3. Recuperación de virus: deberán detectarse enterovirus, como mínimo, en el 10 % de las muestras analizadas.

**2. Epidemiología a nivel mundial**

En marzo de 2014, la región del Sudeste Asiático fue certificada libre de polio, por tanto, el 80 % de las personas, actualmente, viven en regiones certificadas libres de polio.

Se estima en 13 millones el número de parálisis evitadas por la estrategia implementada por el Programa de Erradicación de la Poliomielitis. Los casos han disminuido en un 99 % desde 1988: de 350 000 a 359 en 2015. Hoy solo tres países (Nigeria, Afganistán y Pakistán: el área geográfica más pequeña de la historia) son endémicos para la enfermedad; en 1988, eran 125.

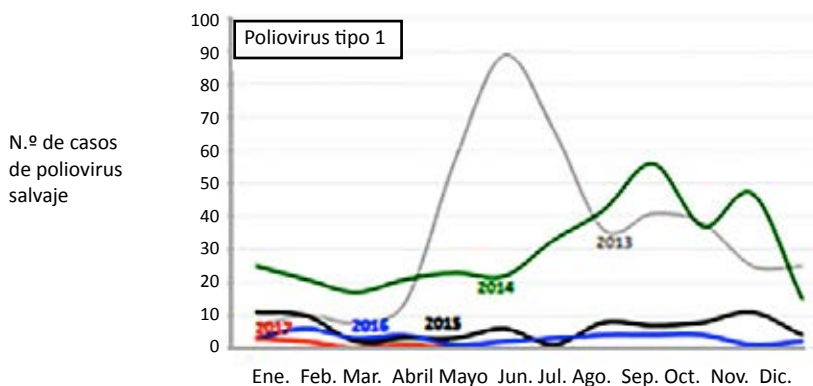
El 20 de septiembre de 2015, el WPV tipo 2 fue declarado erradicado en el mundo, mientras que el WPV tipo 3 no ha sido aislado desde noviembre de 2012 (Nigeria) y sería el próximo poliovirus para ser declarado erradicado.

La estrategia planteada por el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (Strategic Advisory Group of Experts, SAGE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consistió en retirar el poliovirus 2 de la VPO, ya que el WPV no se aislaba desde 1999 y el virus tipo 2 de la vacuna producía casos de parálisis flácida (el 40 % de la poliomielitis paralítica asociada a la vacuna –PpaV– y el 97 % de los poliovirus derivados de la vacuna (*vaccine-derived poliovirus; VDPV*, por sus siglas en inglés) en regiones de baja cobertura de vacunación. Además, recomendó incluir, al menos, una dosis de vacuna inactivada contra la polio (*inactivated polio vaccine; IPV*, por sus siglas en inglés) para mitigar los riesgos cuando se cambiara de VPO trivalente (tVPO) a bivalente (bVPO) (*sin el poliovirus atenuado tipo 2*). Dicho cambio se realizó en la segunda quincena de abril de 2016.<sup>7,8</sup>

El último informe de la OMS reportado en julio de 2017 dice lo siguiente:

- Número total de casos en 2017: 27 (comparados con 3 casos en igual período en 2016).
- República Árabe Siria: 23 casos en 2017 (comparados con 0 casos para el mismo período en 2016).
- República Democrática del Congo: 4 casos en 2017 (comparados con 0 casos en igual período en 2016).
- Pakistán: 0 casos en 2017 (comparados con 0 casos en igual período en 2016).
- Nigeria: 0 casos en 2017 (comparados con 0 casos en igual período en 2016).

FIGURA 1. Distribución mundial por semana epidemiológica de los diferentes tipos de poliovirus, 2013-2017



\* No se reportaron casos de poliovirus salvaje 2 o 3.

- República Democrática de Laos: 0 casos (comparados con 0 casos en igual período en 2016).

Número total de casos globales en 2016: 5.

Total de países endémicos: 2.

Total de países no endémicos: 3.

(Figura 1)

### 3. Epidemiología en América Latina

América fue la primera región del mundo en ser declarada libre de poliomielitis en 1994. En 1991, ocurrió el último caso de la enfermedad en Perú. Este logro pudo darse a través de la vacunación sistemática, las campañas y la vigilancia de las PFA, la cual fue crítica para evitar la diseminación de un caso importado

proveniente de países endémicos, así como para captar las PFA asociadas a la vacuna Sabin y las producidas por los virus Sabin derivados.

### 4. Epidemiología en Argentina

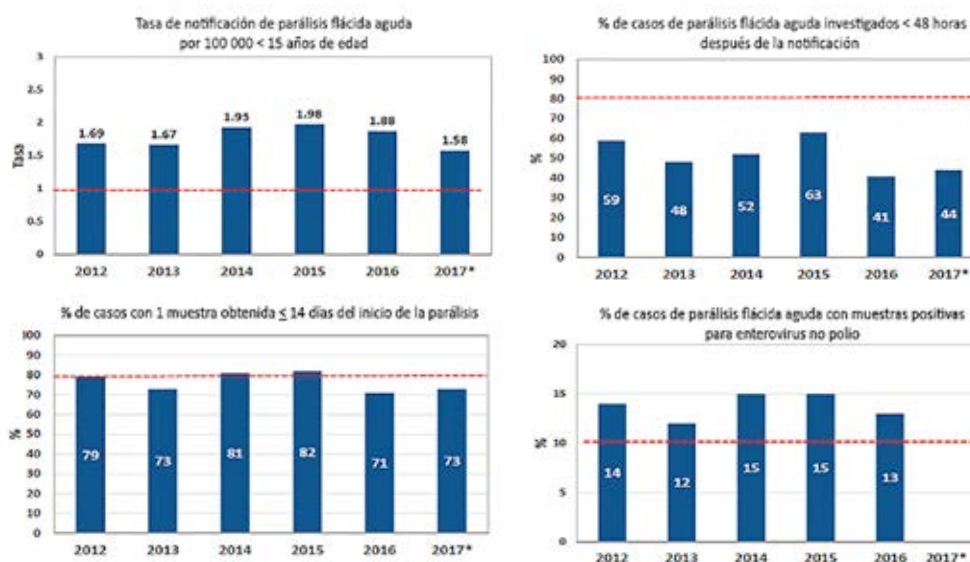
Argentina sufrió grandes epidemias en la década de los cincuenta, del siglo XX, con alrededor de 6500 casos y una tasa de mortalidad de 33,7/100 000 habitantes. Con la llegada de la IPV (Salk), la epidemia fue controlada. El brote de 1968 se extendió hasta 1974. Con la introducción de la VPO (Sabin), en 1984, se eliminó la poliomielitis del país a través de la vacunación sistemática y las campañas realizadas, así como la vigilancia epidemiológica de las PFA (Tabla 1).

TABLA 1. Indicadores de vigilancia epidemiológica, Argentina, 2012-2017

	Indicador	2017
Sensibilidad	Notificación de todos los casos de PFA en menores de 15 años ( $\geq 1$ caso/100.000 menores de 15 años)	1,87
Calidad	Porcentaje de investigación dentro de las 48 hs de notificación de todos los casos de PFA ( $>80$ )	42%
	Porcentaje de muestras adecuadas (muestras de materia fecal tomadas y enviadas de manera adecuada dentro de la fase aguda de la enfermedad- 14 días) ( $>80$ )	79%
	Cobertura con 3° dosis de vacuna bOPV	85,4%
	Porcentaje de aislamiento viral en muestras remitidas al laboratorio ( $<10$ )	6%
	Unidades que notifican semanalmente ( $>80$ )	81%
	Seguimiento a los 60 días	No evaluado

Dirección de control de enfermedades inmunoprevenibles (DICEI).

FIGURA 2. Tasas de notificación de parálisis flácida aguda por 100 000 menores de 15 años. Porcentaje de casos de parálisis flácida aguda investigados en menos de 48 h. Porcentaje de casos con una muestra y porcentaje de muestras positivas



\* 2017: últimas 52 semanas (2016/20-2017-19).  
PFA: parálisis flácida aguda; EVNP: enterovirus no polio.

La notificación de, al menos, 1 caso de PFA por 100 000 menores de 15 años por año asegura la sensibilidad para captar casos importados o producidos por el virus Sabin o por virus Sabin derivados. En nuestro país, la tasa es superada sostenidamente a través de los años (Figura 2).

La vacunación continúa sistemáticamente en el Calendario Nacional y con campañas periódicas (en 2014, se realizó la Campaña Nacional de Seguimiento con Vacunas Sabin y Doble Viral).

En abril de 2016, se dio el inicio del esquema secuencial con dos dosis de IPV y el switch o cambio de la tvPO a bvPO (Figuras 3 y 4).

### 5. Composición de la vacuna

#### 5.1. Vacuna inactivada contra la polio

La IPV (Salk) es una suspensión acuosa de cepas (Salk o Levine) de virus poliomiélticos tipo 1, 2 y 3 obtenidas en cultivos de células de riñón de mono y luego inactivadas en formaldehído.

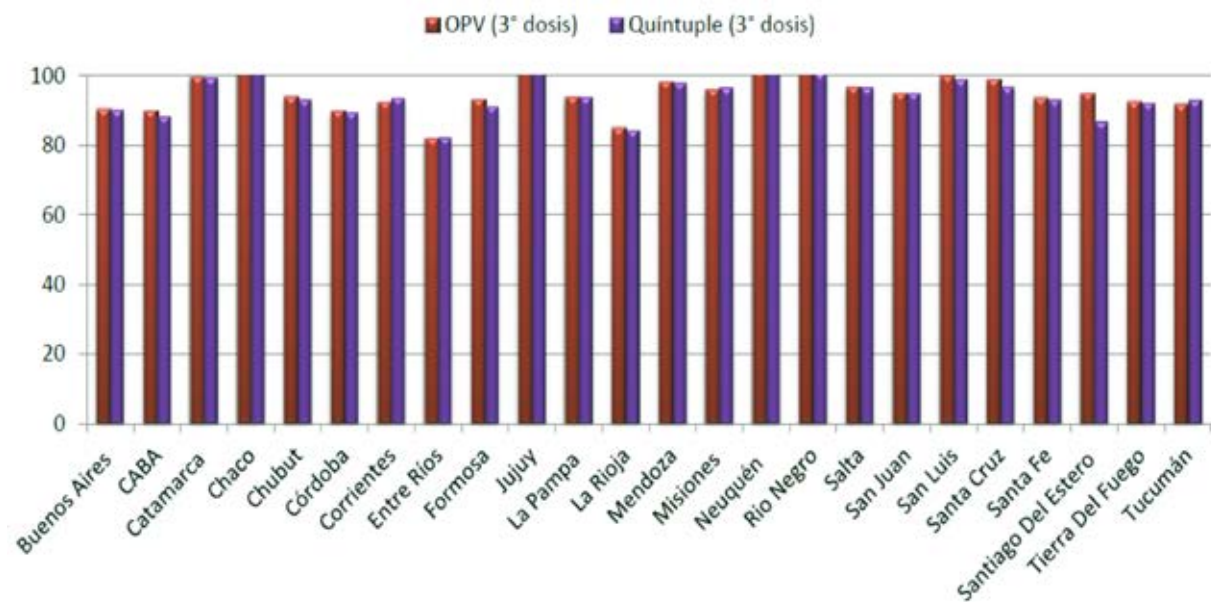
FIGURA 3. Cobertura administrativa de Polio 3 en porcentajes, Argentina 2011-2017

	1D	2D	3D	1R	2R
2011	84,6	82	92,9	84,7	94,5
2012	94,9	90,6	90,4	84,4	93,5
2013	94,8	91	90	83,8	89,1
2014	99	94,5	92,5	82,6	101
2015	93,9	89,4	92,8	78,1	88,1
2016	87,9	81	87,6	82,3	86,8
2017	93,1	87,4	85,4	80,8	89,5

1D: 1ª dosis; 2D: 2ª dosis; 3D: 3ª dosis; 1R: 1º refuerzo; 2R: 2º refuerzo.

Fuente: Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DICEI).

FIGURA 4. Cobertura de la 3ª dosis de Sabin y quintuple por jurisdicción, Argentina, 2017



CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fuente: DICEI - Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

Cada dosis debe contener como mínimo (U. D. = unidad de antígeno) lo siguiente:

- 40 U. D. para poliovirus 1
- 8 U. D. para poliovirus 2
- 32 U. D. para poliovirus 3

Contiene vestigios de polimixina B, neomicina y estreptomina.

Presentaciones: puede presentarse sola o combinada con vacunas contra la difteria, tétanos, coqueluche, hepatitis B (HB) y antígenos contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) en formulaciones tetravalentes, pentavalentes o hexavalentes. No se dispone de un producto combinado con vacuna celular de células enteras.

## 5.2. Vacuna oral contra poliovirus bivalente

La bVPO que se emplea a partir de abril de 2016 en nuestro país contiene virus Sabin cultivado en riñón de mono. Se presenta, usualmente, en frascos goteros de 10 a 20 dosis. Cada dosis contiene lo siguiente:

- Poliovirus 1 10<sup>6</sup> dosis infectante en cultivo celular (DICC)
- Poliovirus 3 10<sup>5,8</sup> DICC
- Estabilizador: cloruro de magnesio
- Trazas de neomicina

## 6. Manipulación y almacenamiento

**IPV:** Es sensible al calor y al congelamiento. Vida útil de 24 a 36 meses cuando se almacena en una refrigeradora a 2 °C-8 °C y se protege de la luz. La IPV no se debe congelar (en la heladera, lejos del congelador), al igual que todas las otras vacunas en el vacunatorio. Una vez abierto el vial, deberá utilizarse dentro de los 28 días siguientes, según la aprobación y la recomendación de la OMS.

**bVPO:** La vacuna conservada a -20 °C (congelada) permanece viable durante 2 años desde la fecha de expedición del laboratorio productor y, conservada entre 2° y 8°, es viable de 6 meses a 1 año (según el fabricante). Una vez descongelada, no debe volver a congelarse. El frasco multidosis se puede usar durante 28 días o 4 semanas, siempre a temperatura entre 2 °C y 8 °C. Al término del trabajo en terreno (conservadora de telgopor con paquetes fríos), deberá desecharse, ya que ese tipo de conservación no ofrece seguridad para volver al almacén y usarla.

## 7. Seguridad y eficacia clínica

**IPV:** Se alcanzan títulos protectores desde la segunda dosis, con seroconversión del 98-

100 %. La respuesta de anticuerpos es menor a nivel intestinal, lo cual no impide la colonización con cepas salvajes, por lo que no es la vacuna recomendada en situaciones de brote.

**bVPO:** La inmunogenicidad es mayor del 90 % (anticuerpos específicos); la eficacia estimada, del 95 % al 98 % luego de tres dosis; todos estos datos se extrapolan de la tVPO.

Hay dos trabajos que fueron encarados por investigadores de Latinoamérica en el año 2015 fundamentales a la hora de la toma de decisiones en los esquemas de vacunación en esta etapa de la erradicación. En uno de ellos, se compararon tres grupos de niños que recibieron tres diferentes esquemas de vacunación contra poliomielitis que contenían IPV (un grupo con una sola dosis de IPV + 2 dosis de bVPO, otro grupo con dos dosis de IPV + 1 dosis de bVPO y el tercer grupo con tres dosis de IPV). Se demostró que la respuesta a los tipos 1 y 3 no era inferior en los esquemas secuenciales respecto del esquema con IPV sola y los esquemas con dos o tres dosis de IPV dieron mejor seroconversión para el serotipo 2 que el esquema con una dosis, que alcanzaba solo el 80 % de seroconversión. Se observó que una o dos dosis de bVPO luego de IPV producían un refuerzo en la respuesta serológica al tipo 2 y que la eliminación fecal de virus 2 luego de un desafío con VPO monovalente (mVPO) fue inferior en los que recibieron esquemas con bVPO que en los que recibieron esquema de IPV exclusiva. Estos hallazgos sugirieron algún tipo de protección cruzada de los tipos 1 y 3 para el tipo 2.<sup>9</sup> Se observó también un mayor impacto en la excreción fecal si la bVPO se administraba en el niño vacunado con IPV previamente que si solo se administraban 3 dosis de IPV sin bVPO.

El otro estudio fue multicéntrico abierto, aleatorizado, controlado, en niños sanos de 6 semanas que iniciaban su vacunación contra polio, enrolados en centros de Colombia, República Dominicana, Guatemala y Panamá. Se reportó la comparación de 5 esquemas de vacunación contra poliomielitis:<sup>10</sup>

- Grupos 1 y 3: tres dosis de bVPO.
- Grupo 3: tres dosis de tVPO.
- Grupo 4: bVPO + 1 dosis de IPV en la semana 14.
- Grupo 5: bVPO + 1 dosis de IPV en la semana 14 y otra en la semana 36.

Todos los grupos fueron desafiados con una dosis de mVPO 2: los grupos 1, 3 y 4, en la semana 18, y los grupos 2 y 5, en la semana 40. Tanto los grupos que recibieron 3 dosis de bVPO como



los que recibieron tVPO tuvieron una respuesta a los *serotipos 1 y 3* superior al 97,7 %. Para el *tipo 2*, respondieron el 97,7 % los que recibieron 3 dosis de tVPO; los vacunados con 3 dosis de bVPO tuvieron una respuesta inicial del 9,6 %; los que recibieron bVPO + 1 dosis de IPV, del 80 %, mientras que, en los que tuvieron esquema de bVPO + 2 dosis de IPV, la respuesta fue del 100 %.

Los niños que no respondieron a 1 dosis de IPV lo hicieron inmediatamente luego del desafío con mVPO, lo que sugirió una respuesta heterotípica al tipo 2 proveniente de los tipos 1 y 3. Luego del desafío con mVPO 2, la eliminación de virus 2 en los esquemas que recibieron IPV fue leve, pero significativamente inferior.

Este estudio permitió concluir lo siguiente:

a) La bVPO proveía una protección semejante a la tVPO para los serotipos 1 y 3. b) Los niños con esquemas de dos dosis de bVPO, luego de 1 dosis de IPV, seroconvirtieron el 80 % y el 100 %, luego de dos dosis. c) La IPV redujo la eliminación de poliovirus 2 en las heces, luego del desafío con mVPO, lo cual implicó inmunidad intestinal.

## 8. Riesgos y reacciones adversas

**IPV:** Dolor en el sitio de la inoculación.

**bVPO:**

- Fiebre, diarrea, cefalea, mialgias (menos del 1 %).
- Parálisis asociada a la vacuna, evento sumamente infrecuente; el virus de la vacuna se revierte a su forma neurovirulenta en el intestino; el evento se puede producir en vacunados o en sus contactos; el riesgo es mayor con la primera dosis (1 caso/1 400 000-3 400 000 dosis) y mucho menor para las subsiguientes (1/5 900 000 dosis en vacunados y 1/6 700 000 dosis en contactos). El riesgo es 3200-6800 veces más alto en las personas inmunodeficientes. El Calendario Nacional de nuestro país es secuencial desde el 29 de abril de 2016, por lo que las dos primeras dosis del esquema se realizan con IPV.
- Virus Sabin derivado: es un virus que deriva de la vacuna oral que ha sufrido una mutación mayor del 1 % con respecto a la cepa original y que recupera su neurovirulencia. Produce brotes en las zonas de baja cobertura (por ejemplo, Haití y Dominicana en 2000), por lo cual es fundamental aumentar las coberturas de vacunación en todos los municipios. Hay diferentes tipos: iVDPV (de inmunodeficientes), aVDPV (de ambiguo) y cVDPV (de circulante). Estos han sido aislados

de brotes y se demostró que se comportaban como el WPV.<sup>11,12</sup>

## 9. Vía, dosis e intervalos

Esquema de vacunación antipoliomielítica en Argentina: esquema secuencial en los menores de 1 año

- Lactantes de 2 meses 1.<sup>a</sup> dosis con IPV
- Lactantes de 4 meses 2.<sup>a</sup> dosis con IPV
- Lactantes de 6 meses 3.<sup>a</sup> dosis con bVPO
- Niños y niñas de 15-18 meses 1.<sup>er</sup> refuerzo con bVPO
- Niños y niñas de 5-6 años 2.<sup>do</sup> refuerzo con bVPO

En lactantes de 4 y 6 meses, se utilizará IPV únicamente en los niños que inicien el esquema hasta los 11 meses y 29 días de edad. Aquellos lactantes que hubieran comenzado su esquema de vacunación con tVPO deberán completarlo con vacuna oral.

**IPV:** La dosis indicada es de 0,5 ml, por vía intramuscular en la región anterolateral (externa) del muslo o en la parte superior del brazo (región del músculo deltoides). El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Entre las primeras tres dosis, el intervalo mínimo es de 6 a 8 semanas; el primer refuerzo (cuarta dosis) se debe aplicar al año después de la tercera dosis. La administración reciente (menor de 3 meses) de inmunoglobulina estándar o específica no altera la respuesta inmune a la IPV.

**bVPO:** La dosis es de 2 gotas por vía oral. Intervalo de 2 meses entre la 2.<sup>a</sup> dosis de IPV y la 3.<sup>a</sup> dosis del esquema (sería la primera dosis de bVPO en el esquema secuencial). El 1.<sup>er</sup> refuerzo del esquema (segunda bVPO), a los 15-18 meses; el 2.<sup>o</sup> refuerzo del esquema (tercera bVPO), al ingreso escolar.

Cuando se interrumpe el esquema, se deben completar las dosis faltantes con un intervalo mínimo de 4 semanas entre cada dosis. Aquellos niños de entre 6 y 18 años que no hubieran recibido dosis anteriores de VPO deben recibir 3 dosis de bVPO. Si la tercera dosis se administrara entre los 4 y los 6 años de edad, no debe aplicarse la dosis del ingreso escolar.

## 10. Indicaciones

**IPV:** Inicio del esquema secuencial de vacunación a partir de los dos meses de vida, según el Calendario Nacional, pacientes hospitalizados que tengan indicación de vacunarse, inmunodeficiencias primarias o

secundarias (junto con sus convivientes). No hay límite de edad para su indicación.

**En el Calendario Nacional se indica en las dos primeras dosis, pero puede ser administrada en todo el esquema primario y en el primer refuerzo como IPV solamente o en forma combinada con otros antígenos (hepatitis B, Hib, toxoide tetánico, diftérico, pertussis acelular).**

**bVPO:** Según el Calendario Nacional, se indica a continuación de la IPV de los 2 y los 4 meses, bVPO en la 3ª dosis (6 meses) y en los refuerzos siguientes a los 15-18 meses e ingreso escolar.

Si el niño vomita o regurgita en los 5-10 minutos posteriores a la vacunación, la dosis debe repetirse.

## 11. Precauciones y contraindicaciones

### IPV:

**Precauciones:** primer trimestre del embarazo, enfermedad aguda grave con fiebre.

**Contraindicaciones:** reacción alérgica grave posterior a alguna dosis o alergia conocida a componentes de la vacuna (por ejemplo, a estreptomycin o neomicina).

### bVPO: contraindicaciones

- Vómitos, diarrea de moderada a grave.
- Inmunocomprometidos por deficiencia primaria o secundaria, terapia con corticoides u otros inmunosupresores en dosis altas por más de 14 días y/o radioterapia, afecciones linfoproliferativas, trasplantados, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Pacientes internados.
- Enfermedades febriles con compromiso del estado general.
- Convalecencia inmediata de operaciones quirúrgicas orofaríngeas y digestivas.
- Reacción anafiláctica a alguno de los componentes de la vacuna.

## 12. Administración simultánea con otras vacunas

Ambas vacunas (IPV y bVPO) se pueden aplicar simultáneamente con otras vacunas, en sitios diferentes en el caso de la IPV.

## 13. Posibilidad de intercambio

No hay dificultades de intercambio entre vacunas.

## Erradicación de la poliomielitis en el mundo

El plan presenta un enfoque integral que incluye la eliminación de todas las enfermedades poliomiélicas, tanto las causadas por el WPV como las relacionadas con la vacuna.

Este plan estratégico, que se está aplicando simultáneamente en todo el mundo, tiene cuatro objetivos:<sup>13,14</sup>

1. Detectar e interrumpir la transmisión de los virus de la poliomielitis. La estrategia del sistema de vigilancia epidemiológica es informar y estudiar todos los casos de PFA en niños menores de 15 años, como se hace habitualmente, con el objetivo de detectar la circulación de los WPV o demostrar su ausencia o mostrar que la vigilancia cumple con los requisitos de rendimiento para obtener la certificación. La vigilancia de PFA seguirá siendo el mecanismo prioritario para la detección de la circulación de los poliovirus.
2. Fortalecer los sistemas de inmunización y retirar la VPO, en un primer momento, reemplazando la tVPO por la tvVPO e introducir, al menos, una dosis de IPV; luego, el reemplazo por IPV en todas las dosis hasta llegar a la suspensión de la vacunación antipoliomiélica.
3. Contener los virus de la poliomielitis y certificar la interrupción de su transmisión: se pidió a los países que confinaron apropiadamente los WPV de tipo 2 en instalaciones esenciales antes del final de 2015 y los poliovirus Sabin tipo 2 en el plazo de tres meses a partir de la retirada mundial del componente de tipo 2 de la VPO, en abril de 2016.
4. Planificar el aprovechamiento del legado de esta lucha y su impacto en la salud pública.

La región de las Américas puede contribuir compartiendo experiencias. El objetivo es determinar el impacto que el Programa Ampliado de Inmunización (PAI) y la erradicación de la polio tienen sobre los sistemas de salud de las Américas, fundamentalmente, la participación de la comunidad y el fortalecimiento de la gestión en cada nivel de acción en salud pública.<sup>15-18</sup>

## REFERENCIAS

1. American Academy of Pediatrics. Infecciones por el virus de la polio. In: Kimberlin D, Brady M, Jakson M, Long S (eds.). *Red Book: Informe 2015 del Comité sobre Enfermedades Infecciosas*. 30ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.644-50.
2. Sutter RW, Kew OM, Cochi SL, Aylward B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds.). *Vaccines*. 6th ed. Edinburgh, United Kingdom: Elsevier/Saunders; 2013. Págs.598-645.
3. Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol*. 2010; 172(11):1213-29.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Progress toward interruption of wild poliovirus transmission

- worldwide, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(18):545-50.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). International Notes Certification of Poliomyelitis Eradication - the Americas, 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994; 43(39):720-2.
  6. Limia Sánchez A. La erradicación de la poliomielitis en la Región Europea de la Organización Mundial de la Salud. *Rev Esp Salud Pública.* 2013; 87(5):507-16.
  7. Organización Panamericana de la Salud. Antecedentes y fundamentos técnicos para la introducción de una dosis de la Vacuna inactivada contra la poliomielitis (IPV) en el esquema de vacunación de rutina. 2015. EPI. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/Polio-IPV-Background-Rationale-in-Routine-Immunization-Schedules-s.pdf>.
  8. Obregón R, Chitnis K, Morry C, Feek W, et al. Achieving polio eradication: a review of health communication evidence and lessons learned in India and Pakistan. *Bull World Health Organ.* 2009; 87(8):624-30.
  9. O’Ryan M, Bandyopadhyay A, Villena R, Espinoza M, et al. Inactivated poliovirus vaccine given alone or in a sequential schedule with bivalent oral poliovirus vaccine in Chilean infants: a randomised, controlled, open-label, phase 4, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2015; 15(11):1273-82.
  10. Asturias EJ, Bandyopadhyay AS, Self S, Rivera L, et al. Humoral and intestinal immunity induced by new schedules of bivalent oral poliovirus vaccine and one or two doses of inactivated poliovirus vaccine in Latin American infants: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 388(10040):158-69.
  11. World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper, January 2014-recommendations. *Vaccine.* 2014; 32(33):4117-8.
  12. Platt LR, Estivariz CF, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis.* 2014; 210(Suppl 1): S380-9.
  13. World Health Organization. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018. [Consulta: 24 de julio de 2015]. Disponible en: <http://www.polioeradication.org/Resourcelibrary/Strategyandwork.aspx>.
  14. Aylward B, Tangermann R. The global polio eradication initiative: Lessons learned and prospects for success. *Vaccine.* 2011; 29(Suppl 4):D80-5.
  15. Diop OM, Burns CC, Sutter RW, Wassilak SG, et al. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2014-March 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(23):640-6.
  16. Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, et al. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ.* 2004; 82(1):16-23.
  17. World Health Organization. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2015 - conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90(50):681-99.
  18. Orenstein WA; Committee on Infectious Diseases. Eradicating Polio: How the World’s Pediatricians Can Help Stop This Crippling Illness Forever. *Pediatrics.* 2015; 135(1):196-202.

## 2. Rotavirus

### 1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

El rotavirus es un virus que pertenece a la familia *Reoviridae*, género *Rotavirus*. Son virus sin envoltura, de 70 nm, con un genoma compuesto por 11 segmentos de *ácido ribonucleico* (ARN) de doble cadena rodeado de tres capas proteicas concéntricas. Posee capsómeros que se irradian desde la cápside más interna a la más externa como espículas y le dan la morfología característica de rueda en la microscopía electrónica a la que debe su nombre (*rota* `rueda'). Fue descubierto en humanos por Ruth Bishop en 1973, en muestras de biopsia duodenal realizadas en niños australianos con diarrea aguda. También puede infectar animales, como vacas y cerdos, pero, generalmente, las cepas son especie específicas.

Los segmentos genéticos codifican las proteínas virales estructurales VP1, VP4, VP6 y VP7, y las proteínas no estructurales NSP1-NSP6. La proteína VP6 es la responsable de los determinantes antigénicos específicos de grupo, mientras que las VP7 y VP4 son las proteínas principales de la cápside externa, que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes y determinan el serotipo. La proteína NSP4 también es antigénica y actúa como enterotoxina.

Los serotipos definidos por la glicoproteína VP7 se denominan G y los definidos por la sensibilidad a las proteasas de la VP4 se denominan P. Por lo tanto, se establece un sistema de tipificación binario. De la combinación de los 11 segmentos de genes, se forman genogrupos; tres son los más frecuentemente encontrados. El grupo más común es el *Wa-like*, que comprende la mayoría de las cepas de rotavirus de los serotipos G1, G3, G4 y G9, mientras que el genogrupo *DS-1-like* está compuesto, principalmente, por la cepa G2. Estos serotipos, de manera conjunta con las proteínas P[8] o P[4], representan alrededor del 90 % de las cepas analizadas en el mundo. Además, esto es importante debido a que está bien establecida la protección cruzada contra las cepas del mismo genogrupo, pero no entre las cepas de diferentes genogrupos.

Existe una amplia diversidad de rotavirus, y se han identificado, al menos, 32 G y 47 P genotipos, pero solo un número reducido de cepas circulantes ocasionan enfermedad en los humanos.<sup>1-3</sup>

La principal vía de transmisión es la fecal-oral. Puede ocurrir a través de fómites, de persona a persona, mediante la ingestión de agua o alimentos y por el contacto con superficies contaminadas. En la etapa aguda de la enfermedad, se excretan viriones infectivos durante, aproximadamente, 1 semana por la materia fecal; esta excreción puede ser más prolongada en los inmunocomprometidos. La dosis infectiva es de  $10^3$ – $10^7$ /ml y, en una infección aguda, se encuentran más de 100 000 millones de viriones por ml de materia fecal, lo que facilita la diseminación.

La enfermedad presenta una marcada estacionalidad en los climas templados y es más prevalente durante los meses fríos del año, con una variación estacional menos pronunciada en los climas tropicales.

**El primer episodio de gastroenteritis por rotavirus se presenta con mayor gravedad clínica y disminuye en los episodios subsiguientes.**

La mayoría de las infecciones sintomáticas se observan entre los 3 meses y los 2 años, con una mayor incidencia entre los 7 y los 15 meses de edad. La protección clínica está relacionada con la respuesta inmunológica local y sistémica y/o la inmunidad celular.

La lactancia materna a través de la lactaderina protege contra la infección sintomática por rotavirus.

Algunas infecciones por rotavirus pueden ser asintomáticas, lo que sugiere que existen factores virales y del hospedero que se relacionan con la gravedad de la diarrea. Las condiciones que presentan mayor riesgo son la malnutrición y la edad en la que se adquiere la infección, ya que, en estas situaciones, la recuperación del epitelio intestinal es más lenta, con el consecuente trastorno en la absorción. Además, otro grupo para considerar son los niños con infección por VIH, que presentan una incidencia 3 veces mayor que los niños no infectados.

### 2. Epidemiología a nivel mundial

La OMS estimó que, en 2008, fallecían por diarrea en el mundo 752 000 niños menores de 5 años, de los cuales, aproximadamente, la mitad estarían relacionados con el rotavirus. Si bien

la mortalidad por diarrea fue descendiendo en los últimos años, el rotavirus continúa siendo el principal agente en este grupo de edad.<sup>4</sup>

También la detección de rotavirus fue disminuyendo desde 2008 globalmente, del 42,5 % al 37,3 % en 2013, y fue mayor en el Sudeste Asiático y menor en América Latina. Además, la mortalidad estimada por rotavirus en 2013 fue de 215 000 niños menores de 5 años, con la mayor frecuencia en el África subsahariana (121 000 niños).<sup>5</sup>

Los genotipos que circularon con más frecuencia durante los últimos años fueron G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] y, recientemente, G9P[8] y G12P[8], que correspondían al 80-90 % de todas las infecciones por rotavirus en América, Europa y Australia. En África, se ha documentado la circulación en alta prevalencias de los genotipos G6 y G8. Además, en Sudamérica, el genotipo G5 fue detectado, sobre todo, en Brasil, en la década de los ochenta, y luego su prevalencia decayó y, en la actualidad, es reportado esporádicamente.

### 3. Epidemiología en América Latina

En América Latina, las infecciones por rotavirus causan alrededor de 15 000 muertes y 75 000 internaciones anuales. En pacientes internados o en consultas ambulatorias por diarrea, la mediana de detección de rotavirus fue del 31 %.

El riesgo de mortalidad relacionada con diarrea por rotavirus fue mayor en los países con menores recursos económicos, como Bolivia (1/1160 niños), Guyana (1/1296 niños) y Guatemala (1/1638 niños). Los genotipos detectados más frecuentemente fueron G1P[8] en el 32 %, G9P[8] en el 21 % y G2P[4] en el 18 %. Otros genotipos informados fueron G8P[8] casi en el 10 % y no tipificables en el 6 %. En el 4,4 %, se identificó una infección con dos genotipos diferentes.<sup>6</sup>

Las combinaciones poco habituales fueron distintas en los diversos países. La detección del serotipo del G9 fue variable y de aparición en los últimos años, como el genotipo G9P[4] identificado en la década de los noventa en Brasil y reportado luego, en 2009-2010, en Honduras, México y Guatemala. En algunos países, han surgido otros serotipos infrecuentes, posiblemente, por reordenamiento en el contacto con serotipos de animales.

### 4. Epidemiología en Argentina

La información disponible a través del sistema

de vigilancia epidemiológica refiere la notificación de 500 000 a 550 000 casos de diarrea en menores de 5 años con tasas de 1450-1650/10 000 por año. La mayor prevalencia se observa en las regiones del Noroeste Argentino (NOA) y Cuyo.<sup>7</sup>

Además, sobre la base de la información disponible de los centros centinelas de vigilancia de diarrea aguda, se ha estimado que 65 400 niños menores de 5 años se internan anualmente por diarrea aguda, con una incidencia anual de casos graves de 660/100 000 niños menores de 5 años y 90-130 niños fallecidos.<sup>8</sup>

Desde el año 2009, el Laboratorio Nacional de Referencia para Gastroenteritis Virales del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas, de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán) adoptó la estrategia de notificación a través del Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA) con el objetivo específico de implementar la vigilancia de rotavirus a nivel nacional. Durante el período 2012-2014, de las muestras que ingresaron para estudio, resultaron positivas para rotavirus el 25 %. Considerando la prevalencia global desagregada por año, fue del 19,7 %, del 24,5 % y del 25,4 % para los años 2012, 2013 y 2014, respectivamente. La mayor proporción fueron muestras de niños menores de 2 años. La prevalencia de rotavirus para cada región del país se mantuvo con tasas relativamente constantes, excepto en la región Norte, donde se observó un incremento significativo entre 2012, con el 26,4 %, y el año siguiente, con el 38 %. La mayor prevalencia se presentó en la región del Norte (el 33,8 %), y la menor, en el Centro (el 20,5 %).<sup>9,10</sup>

Los genotipos más prevalentes fueron variando. Se detectaron con mayor frecuencia G3P[8] y G2P[4] en el año 2012, con un incremento de este último al año siguiente y, además, del G1P[8] y G12P[8]. En 2014, los genotipos G1P[8] y G12P[8] fueron los más prevalentes (del 53,1 % y del 28,8 %, respectivamente), con un descenso sustancial del G2P[4]. Otro dato para destacar es que el patrón de distribución regional de los genotipos circulantes en cada año no fue homogéneo.<sup>10,11</sup>

### 5. Composición de la vacuna

Actualmente, existen dos vacunas contra rotavirus licenciadas y disponibles para su uso en Argentina:

- Vacuna monovalente de virus humano (Rotarix®): Vacuna de virus vivos humanos

atenuados que contiene la cepa RIX4414. Monovalente, con especificidad G1P1A[8], derivada de la cepa de origen 89-12, que pertenece al genogrupo Wa.<sup>12</sup>

- Vacuna pentavalente reasociada de virus humano-bovino (RotaTeq®): Vacuna de virus atenuado reasociado con virus bovino (WC3) y genes VP7 de cepas de serotipos humanos G1, G2, G3 y G4, y el VP4 de una cepa serotipo P1[8].<sup>13</sup>

## 6. Manipulación y almacenamiento

Ambas son vacunas de virus vivos y atenuados, con formulación líquida para su administración por vía oral, y se almacenan en temperaturas de 2 °C a 8 °C protegidas de la luz.

## 7. Eficacia clínica

Los estudios de impacto de la vacunación contra el rotavirus han reportado una sustancial reducción de la carga de la enfermedad en aquellos países donde se implementó la vacuna.

Se ha reportado que la eficacia de la vacuna frente a las hospitalizaciones por rotavirus, en datos de Australia, Bélgica, Brasil, Francia, Alemania, Israel, México, España y Estados Unidos de América (EE. UU.), es de entre el 79 % y el 100 %, y similar para ambas vacunas.<sup>14</sup> En estudios realizados en Finlandia, la eficacia fue del 100 % contra gastroenteritis por rotavirus grave y del 72 % contra la gastroenteritis por rotavirus de cualquier gravedad en el primer año de seguimiento. En el segundo año, la eficacia contra gastroenteritis por rotavirus grave se mantuvo en el 94 % y, contra la gastroenteritis por rotavirus de cualquier gravedad, disminuyó

al 58 %. Además, mostraron que la eficacia de la vacuna RV5 fue de entre el 95 % contra el serotipo G1 y el 82 % en contra de G2P[4], utilizando el criterio de evaluación combinado de la disminución de hospitalizaciones y visitas a Urgencias. Cabe destacar que la eficacia de la vacuna contra G9P[8] también fue alta (del 94 %), a pesar de que este serotipo no estaba incluido en la vacuna.<sup>15</sup>

Varios países de América Latina introdujeron la vacuna contra rotavirus tras la recomendación de la OMS de 2006 y han proporcionado estimaciones de eficacia posteriores a su implementación. En Nicaragua, la vacuna contra el rotavirus mostró una eficacia del 43-49 % contra la enfermedad por rotavirus que requería hospitalización o rehidratación por vía intravenosa. En Bolivia, fue del 69-77 % contra hospitalizaciones por rotavirus, con alta eficacia demostrada contra diferentes cepas circulantes.<sup>16</sup>

En la revisión realizada por Cochrane sobre la base de 11 ensayos controlados aleatorizados (ECA) de RV1 y 6 ECA de RV5, se observó protección contra gastroenteritis grave por rotavirus después de 1 a 2 años de seguimiento, que fue desde alrededor del 80-90 % en las regiones de baja mortalidad infantil, en comparación con, aproximadamente, el 40-60 % de eficacia de más de 2 años de seguimiento en las áreas con alta o muy alta mortalidad infantil. Sin embargo, ya que la incidencia de la enfermedad grave por rotavirus es significativamente mayor en las regiones con alta mortalidad infantil, es probable que el número de casos de enfermedades graves y muertes evitadas por las vacunas en estos entornos sea

TABLA 1. Impacto de la vacunación contra rotavirus en la disminución de las hospitalizaciones por diarrea, las hospitalizaciones por diarrea por rotavirus y la mortalidad por diarrea

	Hospitalizaciones por rotavirus	Hospitalizaciones por diarreas en general	Disminución de la mortalidad por diarrea
EE. UU. (Yen C, 2011. Begue RE, 2010)	60-83 % (< 5 años)	29-50 % (< 5 años)	
Austria (Paulke-Korinek M, 2013)	70-79 %		
Bélgica (Raes M, 2011. Zeller M, 2010)	4-77 %	33 % (< 5 años)	
Australia (Dey A, 2012. Lambert SB, 2009)	50-78 % (< 5 años)	20-40 %	
Finlandia (Vesikari T, 2012)	72-100 %		
El Salvador (Yen C, 2011)	69-81 % (< 5 años)	28-37 %	
Brasil (Do Carmo GM, 2011. Gurgel RG, 2009)	59 % (< 5 años)	17-55 % (< 5 años)	
Panamá (Molto Y, 2011)	37 % (< 5 años)		
México (Quintanar-Solares M, 2011. Richardson V, 2010)		40 %	41 % (< 1 año)
Nicaragua (Patel M, 2012)		29 % (< 1 año)	
Bolivia (De Oliveira LH, 2013)		9-11 %	36-46 % (< 5 años)
Honduras (De Oliveira LH, 2013)		12-18 %	16-20 %
Sudáfrica (Msimang VM, 2013)	54-58 %	32-33 %	38-43 %

más alto que en las áreas de baja mortalidad, a pesar de la menor eficacia.<sup>17</sup>

Ambas vacunas demuestran la eficacia en la prevención de la diarrea por rotavirus (casos graves y de cualquier grado de gravedad), como también la reducción de las diarreas graves en forma global (Tabla 1). Además, se observó la disminución de internaciones y atención médica en las diarreas por rotavirus. La vacuna contra rotavirus ha demostrado ofrecer protección indirecta a los niños mayores de la edad máxima para iniciar el esquema y a los adultos jóvenes. En este punto, se ha señalado que las hospitalizaciones por rotavirus en los niños de 2-4 años disminuyeron en un 41-80 % y todas las causas de hospitalizaciones por diarrea, en un 35-41 %.

Datos de los estudios de casos y controles muestran que la eficacia de RV1 y RV5 es mayor cuando se administra el esquema completo recomendado para cada vacuna, pero algunos muestran que también puede conseguirse protección después de un régimen mixto o de una serie incompleta.<sup>18,19</sup>

En trabajos realizados en África para evaluar la eficacia de la vacuna contra rotavirus en poblaciones que también incluyeron a los niños con infección por VIH, los resultados de este estudio de casos y controles, con la participación de casi 2000 niños, muestran que la vacuna proporciona protección sostenida durante los primeros 2 años de vida, con eficacia del 57 % (intervalo de confianza -IC- del 95 %: 40-68) y similar en los niños expuestos al VIH (el 64 % -IC 95 %: 34-80-).<sup>20,21</sup>

Un estudio en Canadá describió el impacto

positivo de un programa de vacunación contra rotavirus en una población de recién nacidos prematuros menores de 3 años de edad. Después de la introducción del programa de vacunación, se reportó una disminución de 2,6 veces (IC 95 %: 1,3-5,2) y un máximo de 11 veces (IC 95 %: 3,5-34,8) en el número de hospitalizaciones por rotavirus en esta población, en el período estudiado.<sup>22</sup>

### 8. Riesgos y reacciones adversas

Los eventos adversos más frecuentemente informados son los siguientes:

- Vacuna de virus vivos atenuados humanos: Los síntomas evaluados dentro de los 8 días posteriores a la vacunación fueron similares en los niños vacunados que en aquellos que recibieron placebo. Fueron fiebre (el 42,3 %), solo el 1,4 % con registros > 39 °C; vómitos (el 18 %); irritabilidad (el 60,8 %); pérdida del apetito (el 34,3 %); diarrea (el 7,8 %).<sup>12</sup>
- Vacuna pentavalente de virus humano-bovino: Los eventos adversos observados fueron fiebre en el 32 %, irritabilidad en el 39 %, vómitos en el 27 % y diarrea en el 44 %, similar a los que presentaron los niños que recibieron placebo, en el 33 %, en el 42 %, en el 24 % y en el 36 %, respectivamente.<sup>13</sup>

En relación con la asociación con invaginación, en los estudios realizados para licenciar estas vacunas, se ha informado lo siguiente:

- Vacuna de virus vivos atenuados humanos: Se detectaron 25 casos de invaginación confirmados en 59 308 niños, de los cuales 9 fueron en los niños que recibieron la vacuna y 16 en los que recibieron placebo.<sup>12</sup>

Tabla 2. Riesgo-beneficio de la invaginación intestinal en relación con el evento evitado en las diarreas por rotavirus

Lugar	Evento	Evento evitado por la vacuna contra rotavirus (EVR)	Invaginación (I)	Relación EVR:I
México <sup>23,24</sup>	Internación	11 551	41	282:1
	Mortalidad	663	2	331:1
Brasil <sup>23</sup>	Internación	69 572	55	1265:1
	Mortalidad	640	3	213:1
Australia <sup>25,26</sup>	Internación	6528	14	466:1
	Mortalidad	NR	NR	NR
Estados Unidos <sup>27</sup>	Internación	53 444	35-166	322-1530:1
	Mortalidad	14	0,1-0,5	28-134:1
América Latina <sup>28</sup>	Internación	144 746	172	841:1
	Mortalidad	4124	10	395:1

Elaboración propia sobre la base de información bibliográfica. NR: no registrado.

- Vacuna pentavalente de virus humano-bovino: Se evaluaron hasta 1 año después de haber recibido la primera dosis de la vacuna. Se confirmaron 27 invaginaciones en 56310 niños, 12 en el grupo de los niños vacunados y 15 en el grupo que recibió placebo.<sup>13</sup>

Diferentes evaluaciones realizadas después de la comercialización de ambas vacunas permiten estimar el riesgo vs. el beneficio de la implementación de la vacunación<sup>23-28</sup> (Tabla 2).

## 9. Vía, dosis e intervalos

### Recomendación

El esquema completo es de 2 dosis para la vacuna RV1 y de 3 dosis para la RV5. Por vía oral, administrando la primera dosis, como mínimo, a las 6 semanas y 0 días de vida y, como edad máxima, a las 14 semanas y 6 días (3 meses y medio), con un intervalo mínimo entre dosis de 4 semanas. La edad máxima para la administración de la última dosis es de 8 meses y 0 días de vida.

### Dosis

- **Vacuna de virus vivos atenuados humanos:** dos dosis por vía oral.
- **Vacuna pentavalente de virus humano-bovino:** tres dosis por vía oral.

En el año 2006, el Comité Asesor de Inmunizaciones en EE. UU. analizó la evidencia disponible sobre la implementación de la vacunación y modificó la recomendación relacionada con la edad máxima para la aplicación homologando ambas vacunas.<sup>29</sup>

- Edad mínima para aplicar la primera dosis: 6 semanas.
- Edad máxima para aplicar la primera dosis: 14 semanas y 6 días.
- Edad máxima para aplicar la última dosis: 8 meses y 0 días.
- Intervalo mínimo entre dosis: 4 semanas.

**En nuestro país, en el año 2015, se incorporó la vacuna contra rotavirus al Calendario Nacional y, considerando que se utilizaría la vacuna monovalente, se establecieron las recomendaciones basadas en los estudios del laboratorio productor, con lo cual la edad máxima para administrar la segunda dosis eran los 6 meses y 0 días de vida.<sup>30,31</sup>**

En la Tabla 3, se puede observar la comparación de los esquemas de administración de las vacunas contra rotavirus recomendados.

Hay datos insuficientes de seguridad con la administración de la primera dosis de vacuna en los niños mayores de 15 semanas.

En un modelo matemático, se evaluaron las muertes prevenidas por la vacunación y las muertes relacionadas con las invaginaciones por la vacuna contra rotavirus comparando un esquema restrictivo con un esquema permisivo hasta los 3 años de edad. Con el esquema tradicional, se podrían prevenir 155800 muertes por rotavirus (83300–217700) y causar 253 muertes por invaginación (76-689), mientras que, con el esquema sin restricción de la edad, se podrían evitar 203000 muertes por rotavirus (102000-281500) y causar 547 muertes (237-1160) relacionadas con la invaginación por la vacunación, con un riesgo-beneficio de 154 muertes prevenidas por cada muerte relacionada con la vacunación. Además, el esquema con una edad ampliada para la vacunación podría incrementar la vacunación a un 21-28 % de niños y podría considerarse en las áreas con bajos recursos.<sup>32</sup>

El documento de posición de la OMS en 2013 establece la posibilidad de evaluar, en la población vulnerable, la administración de la primera dosis de la vacuna contra rotavirus

TABLA 3. Comparación de esquemas de vacunación contra rotavirus

	Argentina	Estados Unidos	Comunidad europea
Vacuna	RV1-monovalente de virus humano (Rotarix®)	RV1-monovalente de virus humano (Rotarix®) o RV5-pentavalente de virus humano-bovino (Rotateq®)	RV1-monovalente de virus humano (Rotarix®) o RV5-pentavalente de virus humano-bovino (Rotateq®)
N.º de dosis	2	2-3	2-3
Edad recomendada	2-4 meses de vida	2-4-(6) meses de vida	2-4-(6) meses de vida
Mínima edad de la 1.a dosis	6 semanas	6 semanas	6 semanas
Máxima edad de la 1.a dosis	14 semanas y 6 días	14 semanas y 6 días	14 semanas y 6 días
Intervalo mínimo entre las dosis	4 semanas	4 semanas	4 semanas
Máxima edad de la última dosis	24 semanas (6 meses)	8 meses	8 meses



con la de la vacuna contra difteria, tétanos y pertusis (DTP), aun fuera de la edad máxima recomendada, analizando el riesgo de mortalidad por diarrea en comparación al de invaginación.<sup>33</sup>

En relación con la edad máxima para la administración de ambas vacunas, es la que se ha considerado como segura en los estudios clínicos y que fueron analizados para la autorización de la comercialización.<sup>12,13</sup>

La vigilancia posterior a la comercialización no ha demostrado la necesidad de modificar las indicaciones de la vacuna contra rotavirus.

## 10. Indicaciones

La **vacuna contra rotavirus** fue incorporada al Calendario Nacional de Inmunizaciones de Argentina como obligatoria y gratuita el 1 de enero de 2015.<sup>30</sup>

La introducción de la vacuna se basó en las siguientes consideraciones:

- Prevención de la enfermedad enteral por rotavirus y sus complicaciones como una prioridad en la salud pública.
- La vacuna contra rotavirus era efectiva para prevenir la enfermedad grave por rotavirus y sus complicaciones.
- Evidencia de que la estrategia de vacunación en el país constituía una medida costo-efectiva.

## Recomendación

Los niños y las niñas con, al menos, 6 semanas de vida pueden recibir la primera dosis respetando los intervalos y la edad máxima de administración de la última dosis. Se deben completar las dosis de acuerdo con la vacuna utilizada respetando los intervalos y la edad máxima de administración de la última dosis.

Los niños prematuros (< 37 sem.) pueden y deben aplicarse la vacuna contra rotavirus según la edad cronológica y la dosis estándar, siempre que estén estables clínicamente. En los casos en que estos niños estuviesen internados, no se recomienda la administración en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). En situaciones en que el niño se encuentre en una edad cercana a la máxima para poder administrar la primera dosis de la vacuna, se podría considerar la indicación y fortalecer las medidas de precaución de contacto para evitar la transmisión a los niños de alto riesgo en la Unidad.

Los niños prematuros tienen mayor riesgo de complicaciones e internaciones por rotavirus. La vacuna en este grupo ha mostrado ser efectiva y segura. No se indicó mayor proporción de efectos

adversos. Hay evidencia que demuestra que la vacuna es segura e inmunogénica en los niños prematuros nacidos a partir de las 25-27 semanas de edad gestacional, incluidos aquellos que estén internados.

En una revisión retrospectiva de niños internados en una UCIN que habían recibido la vacuna pentavalente durante la internación, se compararon con los que no la habían recibido y que habían estado cerca de ellos. La vacuna RV5 fue bien tolerada en el 75 % de los niños vacunados y el 25 % restante presentó síntomas gastrointestinales atribuidos a otras situaciones clínicas. Solamente el 1 % de los contactos de la Unidad tuvo manifestaciones gastrointestinales, pero no relacionadas con la infección por rotavirus vacunal.<sup>22,30,34-37</sup> Es necesario disponer de mayor información en esta situación, por lo que no hay un aval uniforme para la administración de la vacuna en los niños internados.

- **No es necesario repetir la dosis de la vacuna, aunque el paciente regurgitara, escupiera o vomitara durante la administración o después de ella.**
- **Debe comenzarse o completarse el Calendario Nacional de Vacunación contra rotavirus independientemente del antecedente de gastroenteritis documentada por este patógeno antes de recibir la serie completa de vacunas.**

## 11. Precauciones y contraindicaciones

### Precauciones

- Episodios febriles de más de 38 °C.
- Enfermedad moderada o grave: se recomienda postergar la vacunación hasta que el niño haya mejorado.
- Gastroenteritis aguda: se recomienda postergar la vacunación hasta que el niño mejore sus deposiciones.

### Contraindicaciones

- Hipersensibilidad grave a cualquier componente de la vacuna. Reacciones alérgicas graves (por ejemplo, anafilaxia) después de una dosis previa de la vacuna.
- Inmunodeficiencia combinada grave (*severe combined immunodeficiency; SCID*, por sus siglas en inglés). Una patología rara, congénita, en quienes se detectó diarrea persistente después de la vacunación contra rotavirus.<sup>38</sup> Por ello, se determinó contraindicar esta vacuna en los niños en quienes se sospechara o confirmara, *SCID*.<sup>38,39</sup>

En aquellos niños con antecedentes familiares de inmunodeficiencias, se sugiere diferir la vacunación si se descarta antes de la edad límite para la aplicación de la primera dosis.

- Antecedentes de invaginación intestinal. Si bien no hay información disponible sobre la vacunación en estos niños, se sabe que los que tuvieron invaginación intestinal tienen mayor riesgo de recurrencia.
- Antecedentes de malformación intestinal no corregida: por ejemplo, divertículo de Meckel, que tiene mayor riesgo de invaginación.

### Situaciones especiales

- Enfermedad gastrointestinal crónica (intestino corto, colostomizados, atresia o estenosis, etc.): se deben evaluar los riesgos-beneficios, ya que los niños se podrían beneficiar con esta vacuna.
- Hijos de madres con infección por VIH: no es necesario postergar la vacunación hasta realizar la evaluación de la infección en el niño. Solo se recomienda reforzar las precauciones de contacto durante las primeras semanas después de la administración de la vacuna. Si bien el número de niños evaluados es bajo, la información disponible evidencia que la vacuna es segura en este grupo, por lo que no es una contraindicación para su administración; incluso, estos niños podrían beneficiarse con la vacuna contra rotavirus.<sup>40-43</sup>
- Inmunocomprometidos: esta población puede presentar episodios de gastroenteritis por rotavirus de mayor gravedad o duración.

a. Niños con infección por VIH: se recomienda su administración en los niños asintomáticos. En los sintomáticos, se debe evaluar individualmente el riesgo-beneficio. Si bien, en los estudios realizados en países de África, con ambas vacunas, existió la limitación de haber evaluado un número bajo de niños con VIH, los resultados sugirieron que la respuesta inmunológica fue similar a la de los niños no infectados, que fue bien tolerada y que su administración no modificó la inmunosupresión.<sup>40-43</sup>

b. Niños con inmunodeficiencias congénitas: los niños con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) tienen una excreción de virus vacunal más prolongada y la respuesta inmunitaria podría ser baja, pero es poco probable que tengan diagnóstico al momento de la indicación de la vacuna.

## 12. Administración simultánea con otras vacunas

### Recomendación

La vacuna contra rotavirus puede administrarse concomitantemente con otras vacunas y también con cualquier hemoderivado, que incluye los que contengan anticuerpos, sin necesidad de intervalos mínimos.

No se han observado alteraciones en la respuesta inmune cuando estas vacunas se aplican junto con las correspondientes al Calendario Nacional de Vacunación DTP, difteria, tétanos, pertusis acelular (DTPa), Hib, IPV, HB y antineumocócica conjugada.

En los estudios realizados con la vacuna de virus vivos atenuados humanos, no se observó la interferencia con los títulos de anticuerpos de ninguno de los tres serotipos de la VPO (Sabin). Si bien podría observarse un menor nivel de anticuerpos contra el rotavirus, la seroconversión después de haber completado el esquema es alta y la eficacia para las gastroenteritis se mantiene. Esta puede ser administrada en forma simultánea o diferida con otras vacunas del Calendario Nacional, sin presentar interferencias entre sí.<sup>44</sup>

## 13. Posibilidad de intercambio

### Recomendación

Se debe completar el esquema de vacunación con el mismo producto siempre que sea posible.

No deberá diferirse la vacunación si el producto utilizado para dosis anteriores no estuviera disponible. En esta situación, se debe continuar el esquema con el producto disponible respetando la edad máxima para completarlo, con dos dosis del mismo producto.

Estudios publicados recientemente demostraron que la administración de esquemas mixtos de la vacuna contra rotavirus es segura, con una respuesta inmunológica no inferior a los esquemas con una misma vacuna y apropiada eficacia.<sup>19,45</sup>

También se han evaluado esquemas incompletos y se ha observado una eficacia adecuada para la prevención de formas graves de diarrea por rotavirus.<sup>18</sup>

## REFERENCIAS

1. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res.* 2014; 190:75-96.
2. Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, et al. Uniformity of Rotavirus Strain Nomenclature Proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol.* 2011; 156(8):1397-413.
3. Trojnar E, Sachsenröder J, Twardziok S, Reetz J, et al.

- Identification of an avian group A rotavirus containing a novel VP4 gene with a close relationship to those of mammalian rotaviruses. *J Gen Virol.* 2013; 94(Pt 1):136-42.
4. Agócs MM, Serhan F, Yen C, Mwenda J, et al. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008–2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(29):634-7.
  5. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. Global, Regional, and National Estimates of Rotavirus Mortality in Children <5 Years of Age, 2000–2013. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(Suppl 2):S96-105.
  6. De Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK, de Fillipis AM, et al. Sentinel hospital surveillance for rotavirus in Latin America and Caribbean countries. *J Infect Dis.* 2009; 200(Suppl 1):S131-9.
  7. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Diarreas agudas. *Boletín Integrado de Vigilancia.* 2016; 296(SE 5):56-7.
  8. Urueña A, Pippo T, Betelu MS, Virgilio F, et al. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination in Argentina. *Vaccine.* 2015; 33(Suppl 1):A126-34.
  9. Stupka JA, Carvalho P, Amarilla A, Massana M, et al. National Rotavirus Surveillance in Argentina: High incidence of G9P[8] strains and detection of G4P[6] strains with porcine characteristics. *Infect Genet Evol.* 2009; 9(6):1225-31.
  10. Degiuseppe JI, Reale EA, Stupka JA; Argentine Rotavirus Surveillance Network. Rotavirus epidemiology and surveillance before vaccine introduction in Argentina, 2012-2014. *J Med Virol.* 2017; 89(3):423-8.
  11. Mandile MG, Esteban LE, Argüelles MH, Mistchenko A, et al. Surveillance of group A Rotavirus in Buenos Aires 2008-2011, long lasting circulation of G2P[4] strains possibly linked to massive monovalent vaccination in the region. *J Clin Virol.* 2014; 60(3):282-9.
  12. Ruíz Palacios G, Pérez-Schael I, Velázquez R, Abate H, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006; 354(1):11-22.
  13. Vesikari T, Matson D, Dennehy P, van Damme P, et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med.* 2006; 354(1):23-33.
  14. Tate J, Parashar U. Rotavirus Vaccines in Routine Use. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(9):1291-301.
  15. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(Suppl 5):57-63.
  16. Pringle KD, Patzi M, Tate JE, Iniquez Rojas V, et al. Sustained Effectiveness of Rotavirus Vaccine Against Very Severe Rotavirus Disease Through the Second Year of Life, Bolivia 2013-2014. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(Suppl 2):S115-20.
  17. Soares-Weiser K, Maclehoese H, Ben-Aharon I, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (5):CD008521.
  18. Wang F, Mast T, Glass R, Loughlin J, et al. Effectiveness of an Incomplete RotaTeq (RV5) Vaccination Regimen in Preventing Rotavirus Gastroenteritis in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(3):278-83.
  19. Mohammed A, Immergluck L, Parker T, Jain S, et al. Association between mixed rotavirus vaccination types of infants and rotavirus acute gastroenteritis. *Vaccine.* 2015; 33(42):5670-7.
  20. Madhi S, Cunliffe N, Steele D, Witte D, et al. Effect of Human Rotavirus Vaccine on Severe Diarrhea in African Infants. *N Engl J Med.* 2010; 362(4):289-98.
  21. Groome MJ, Zell ER, Solomon F, Nzenze F, et al. Temporal Association of Rotavirus Vaccine Introduction and Reduction in All-Cause Childhood Diarrheal Hospitalizations in South Africa. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(Suppl 2):S188-95.
  22. Roué J, Nowak E, Le Gal G, Lemaitre T, et al. Impact of Rotavirus Vaccine on Premature Infants. *Clin Vaccine Immunol.* 2014; 21(10):1404-9.
  23. Patel MM, López-Collada V, Bulhões MM, De Olivera L, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med.* 2011; 364(4):2283-92.
  24. Velázquez FR, Colindres R, Grajales C, Hernández M, et al. Postmarketing Surveillance of Intussusception Following Mass Introduction of the attenuated human Rotavirus Vaccine in Mexico. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(7):736-44.
  25. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin J, et al. Intussusception following rotavirus vaccine administration: post-marketing surveillance in the National Immunization Program in Australia. *Vaccine.* 2011; 29(16):3061-6.
  26. Carlin JB, Macartney KK, Lee KJ, Quinn HE, et al. Intussusception risk and disease prevention associated with rotavirus vaccines in Australia's National Immunization Program. *Clin Infect Dis.* 2013; 57(10):1427-34.
  27. Rha B, Tate J, Payne D, Cortese M, et al. Effectiveness and impact of rotavirus vaccine in the United State – 2006-2012. *Expert Rev Vaccines.* 2014; 13(3):365-76.
  28. Desai R, Parashar UD, Lopman B, de Oliveira LH, et al. Potential Intussusception Risk Versus Health Benefits From Rotavirus Vaccination in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(10):1397-405.
  29. Cortese MM, Parashar UD. Prevention of Rotavirus gastroenteritis among Infant and Children; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2009; 58(RR-2):1-25.
  30. Ministerio de Salud. Fundamentos de la introducción de la vacuna contra rotavirus al calendario nacional de inmunizaciones 2015. Lineamientos técnicos. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000586cnt-2014-12\\_lineamientos-rotavirus.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000586cnt-2014-12_lineamientos-rotavirus.pdf).
  31. Argentina. Ministerio de Salud. Secretaría de Políticas, Regularización e Institutos ANMAT. Disposición n.º 0458. Buenos Aires, 24 de enero de 2012. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/enero\\_2012/Dispo\\_0458-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2012/Dispo_0458-12.pdf).
  32. Patel MM, Clark A, Sanderson C, Tate J, et al. Removing the Age Restrictions for Rotavirus Vaccination: A Benefit-Risk Modeling Analysis. *PLoS Med.* 2012; 9(10):e1001330.
  33. World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper, January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013; 88(5):49-64.
  34. Monk HM, Motsney AJ, Wade KC. Safety of Rotavirus Vaccine in the NICU. *Pediatrics.* 2014; 133(6):e1555-60.
  35. Goveia M, Rodríguez Z, Dallas M, Itzler R, et al. Safety and Efficacy of the Pentavalent Human Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine in Healthy Prematures Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(12):1099-104.
  36. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, Noqueira M, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(5):487-93.
  37. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Dagan R, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases Consensus Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe Update 2014. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34:635-43.

38. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the vaccine adverse events reporting system (VAERS). *Vaccine*. 2010; 28(40):6609-12.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59(22):687-8.
40. Steele A, Madhi SA, Louw CE, Bos P, et al. Safety, Reactogenicity, and Immunogenicity of Human Rotavirus Vaccine RIX4414 in Human Immunodeficiency Virus-positive Infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(2):125-30.
41. Laserson KF, Nyakundi D, Feikin DR, Nyambane G, et al. Safety of the pentavalent rotavirus vaccine (PRV), RotaTeq<sup>®</sup>, in Kenya, including among HIV infected and HIV-exposed infants. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 1):A61-70.
42. Feikin DR, Laserson KF, Ojwando J, Nyambane G, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine in a high HIV prevalence population in Kenya. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 1):A52-60.
43. Groome MJ, Page N, Cortese M, Moyes J, et al. Effectiveness of monovalent human rotavirus vaccine against admission to hospital for acute rotavirus diarrhea in South African children: a case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(11):1096-104.
44. Tregnaghi MW, Abate HJ, Valencia A, López P, et al. Human rotavirus vaccine is highly efficacious when coadministered with routine expanded program of immunization vaccines including oral poliovirus vaccine in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(6):e103-8.
45. Libster R, McNeal M, Walter E, Shane A, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016; 137(2):e20152603.

### 3. Neumococo

#### 1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

*Streptococcus pneumoniae* es un diplococo Gram-positivo, alfa-hemolítico, catalasa negativo. El neumococo produce diversos factores de virulencia; la cápsula polisacárida es importante por su actividad fagocítica. Se identificaron más de 90 serotipos capsulares; el último fue 6E. El polisacárido capsular es antigénico y el blanco de las vacunas desarrolladas. Se estima que los 10 serotipos más frecuentes producen el 62 % de las infecciones invasivas en el mundo, aunque la prevalencia difiere por edad y región. En Argentina, de acuerdo con los datos epidemiológicos de serotipos circulantes (*fuentes*: INEI-ANLIS), la vacuna conjugada neumocócica 13-valente (VCN-13) otorga una cobertura en < de 2 años del 90 % y, entre 2 y 5 años, del 87,3 %.

Actualmente, se sabe que la bacteria tiene la habilidad de cambiar de serotipo capsular por recombinación si recibe el gen que codifica otro serotipo.<sup>1</sup>

El neumococo es parte de la flora normal de la nasofaringe y se adquiere en los primeros meses de vida. La mayor tasa de colonización se observa en los niños que asisten a jardines maternos y preescolares. La portación nasofaríngea es el paso previo para la enfermedad invasiva, que ocurre por diseminación hematogena o extensión por vía mucosa. Factores como las edades extremas, inmunodeficiencias, infección por VIH y asplenia favorecen la ocurrencia de la enfermedad invasiva.<sup>2,3</sup>

#### 2. Epidemiología a nivel mundial

La enfermedad neumocócica es una causa mayor de morbimortalidad en el mundo. La OMS considera que el 5 % de los niños menores de 5 años mueren por infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*.<sup>4</sup> En este grupo de edad, también se ha observado que produce 0,29 casos de neumonía/100 000/año en los países en vías de desarrollo y 0,05 en los países desarrollados.<sup>5</sup>

Luego de la introducción de la vacuna anti-Hib, el neumococo es también el principal germen causante de meningitis bacteriana.<sup>6,7</sup>

#### 3. Epidemiología en América Latina

##### 3.1. Datos pre introducción de la vacunación antineumocócica

La incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), en estudios prospectivos realizados en Costa Rica, Brasil, Colombia (años 2006-2009), en niños de 28 días a 36 meses, varió entre 46,0 y 78,8/100 000.<sup>8-10</sup>

#### 4. Epidemiología en Argentina

##### 4.1. Datos pre introducción de la vacuna antineumocócica

Un estudio poblacional, en niños de 2 a 23 meses de edad (1999-2002, Córdoba),<sup>11,12</sup> reveló una incidencia global de ENI de 206,8/100 000/año. El serotipo 14 fue el más frecuente, seguido del 6B y 1. En este estudio, la incidencia de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) fue de 2422/100 000.

El estudio poblacional realizado en las localidades de Concordia, Paraná y Pilar mostró una carga de NAC en los niños menores de 5 años de 1189, 709,7 y 962,2/100 000, respectivamente.<sup>13</sup>

Se estima que la incidencia de meningitis bacteriana aguda (MBA) es 3,49/100 000, en los menores de 5 años, con una mortalidad del 14 %<sup>11,14</sup> (Tabla 1).

**Distribución de serotipos:** El 84 % de los serotipos aislados en los menores de 5 años en la era prevacunación eran 14-1-5-7F-19-6A-6B-18C-3-23F-12F-9V-19F - SIREVA (Servicio de Bacteriología Clínica-ANLIS-Malbrán, 2000-2012).

#### 5. Composición de la vacuna<sup>14,15</sup>

En la actualidad, se comercializan dos tipos diferentes de vacunas antineumocócicas:

- a) Vacuna polisacárida neumocócica 23-valente (VPN-23).
- b) Vacunas conjugadas:

Tabla 1. Carga de enfermedad en Argentina: incidencia, mortalidad y secuelas en los menores de 5 años

	Neumonía	Bacteriemia	MBA
Incidencia/100 000/año	1256,3	50,6	3,49
Mortalidad (%)	1,1	1,5	14,34
Secuelas auditivas	----	----	27,7 %
Neurológicas	----	----	17,35 %

MBA: meningitis bacteriana aguda.

- Vacuna conjugada neumocócica decavalente (VCN-10).
- VCN-13.

### 5.1. Vacunas de polisacáridos capsulares (VPN-23):

Vacuna compuesta por los polisacáridos capsulares de los serotipos 1-2-3-4-5-6B-7F-8-9N-9V-10A-11A-12F-14-15B-17F-18C-19A-19F-20-22F-23F-33F.

*Características de esta vacuna:*

- Desarrolla anticuerpos protectores a las dos-tres semanas posvacunación.
- Se considera efectiva en prevenir la ENI, con porcentajes variables. De acuerdo con diferentes estudios, en el 60-70 % de los vacunados, demostró menor efectividad para proteger frente a NAC.
- Otorga una cobertura del 80 % en los individuos de 19 a 64 años y, en los mayores de 65 años, del 73 % (INEI-ANLIS, Inst. Malbrán).
- La respuesta inmunogénica puede ser menor en los adultos mayores de 65 años, en patologías crónicas o en inmunodeficiencias. El nivel de anticuerpos declina entre 5 y 10 años posvacunación, más rápidamente en los individuos con patología de base o con inmunodeficiencias.
- Al no ser una vacuna conjugada, no elimina la portación nasofaríngea (no da efecto rebaño).
- Dado que la vacuna induce la respuesta T-independiente:
  - Produce una respuesta de **anticuerpos inmunoglobulina M (IgM)** y no genera linfocitos B de memoria.
  - No es inmunogénica en los menores de 2 años.
  - El refuerzo no produce un aumento importante de anticuerpos.

#### 5.1.1. Revacunación

- No hay datos de evidencia de mayor protección con múltiples dosis, por lo tanto, **la revacunación rutinaria no está recomendada** en los pacientes inmunocompetentes.

- Se puede revacunar solo una vez a pacientes con alto riesgo de padecer ENI, como asplenia funcional o anatómica (p. ej., anemia de células falciformes o esplenectomía), inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, VIH, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, infección por VIH, trasplante, leucemia, linfoma, mieloma múltiple, otras neoplasias, tratamiento inmunosupresor (quimioterapia, corticoterapia).

- Los individuos que hayan sido vacunados por una comorbilidad no inmunosupresora antes de los 65 años (p. ej., enfermedad cardíaca o pulmonar) recibirán una dosis de VPN-23 después de los 65 años, respetando un intervalo de 5 años desde la dosis previa. En los pacientes de alto riesgo, la revacunación se efectuará a los 5 años de la 1<sup>ra</sup> dosis. **No se deben administrar, en total, más de 2 dosis de VPN-23 antes de los 65 años de edad.**

Las VPN-23 disponibles en el mercado son las siguientes:

- Pneumo 23<sup>®</sup> (Sanofi).
- Pneumovax<sup>®</sup> (MSD).
- Ambas vacunas se consideran seguras respecto a las reacciones inmediatas graves como a largo plazo.
- **Pneumovax<sup>®</sup>**: NO se debe administrar conjuntamente con Zostavax<sup>®</sup> (vacuna contra el herpes zóster), ya que disminuye la inmunogenicidad de la vacuna contra el herpes zóster.

### 5.2. Vacunas conjugadas antineumocócicas

Las vacunas conjugadas unen los polisacáridos capsulares (T-independientes) a una proteína transportadora y los transforman en T-dependientes. Cada polisacárido capsular se une en forma covalente a la proteína de transporte y genera linfocitos B de memoria; el resultado es el siguiente:

- Adecuada respuesta en los niños menores de 2 años, no solo por el tenor de anticuerpos, sino por su avidéz.
- Genera inmunidad individual y, al disminuir

TABLA 2. Vacunas antineumocócicas conjugadas disponibles

Vacuna	Serotipos	Proteína de transporte
PREVENAR 13 <sup>®</sup>	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A	CRM197
SYNFLORIX <sup>®</sup>	1-5-6B-7F-9V-14-23F-4-18C-19F	Proteína D TT TD

TT: toxoide tetánico; TD: toxoide diftérico.

la portación nasofaríngea, confiere inmunidad de rebaño (efecto indirecto de inmunidad colectiva).

- Induce la respuesta de memoria inmunológica ante la reexposición al antígeno.

**Desde el año 2009, se dispone de dos vacunas conjugadas (Tabla 2):**

- **VCN-10** (Synflorix®-GSK) es una vacuna de polisacáridos capsulares purificados de 10 serotipos, conjugados con una proteína transportadora: proteína D (proteína de la membrana externa de *Haemophilus influenzae* no tipificable), toxoide tetánico (TT) y toxoide diftérico (TD). Tiene como adyuvante fosfato de aluminio.

Aprobada en Argentina para su aplicación desde las 6 semanas de edad a los 5 años, para la prevención de la ENI, la NAC y la otitis media aguda (OMA), producida por los serotipos incluidos en la vacuna y la reacción cruzada con serotipo 19 A (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica –ANMAT–: Resolución 6190/2015).

Vacuna aprobada en 133 países; en Latinoamérica, incluida en el calendario de Colombia, Ecuador, Brasil, Paraguay, Chile.

- **VCN-13** (Prevenar 13®-Pfizer) es una vacuna de 13 polisacáridos capsulares conjugados individualmente con una proteína transportadora diftérica atóxica: CRM197. Tiene como adyuvante fosfato de aluminio. Autorizada en Argentina (ANMAT: Resolución 1799/2015) en los siguientes:
  - Niños de 6 meses a 17 años, para prevenir la ENI, la NAC y la OMA.
  - Adolescentes y adultos con patologías de riesgo de enfermedad neumocócica de 18 a 49 años, para prevenir la ENI y la NAC.
  - Adultos ≥ 50 años, para prevenir la ENI y la NAC.
  - Otorga una cobertura en < de 2 años del 90 %; entre los 2 y los 5 años, del 87,3 %; de 19 a 64 años, del 51 %; y, en mayores de 65 años, del 47 % (datos del INEI-ANLIS, Inst. Malbrán).

**Ambas vacunas:**

- Dan coberturas de ≥ 80 % contra la ENI.
- Los datos epidemiológicos muestran su impacto en la disminución de la NAC.
- Producen respuesta inmune T-dependiente e involucran la colaboración de las células T CD4 y linfocitos B.

- Fueron avaladas en diferentes estudios clínicos, que demostraron similar inmunogenicidad comparadas con Prevenar 7® para los serotipos comunes e inmunogenicidad para los adicionales.
- Son comparables en seguridad y eficacia; son consideradas seguras en todos los grupos.
- Generan alto nivel de anticuerpos después de la 3ª dosis (refuerzo) en el esquema 2 + 1.
- La dosis de refuerzo tiene beneficios adicionales con respecto a la inmunogenicidad, la reducción de portación orofaríngea y la prevención de la ENI.
- Son libres de conservantes.
- Para medir su impacto, se deben tener datos de vigilancia 2 años antes de su introducción y 5 años posintroducción.

**La VCN-13 es la vacuna del Calendario en Argentina desde el año 2012. Es fundamental la vigilancia epidemiológica para la detección de serotipos no vacunales emergentes.**

La magnitud de la protección del “efecto rebaño” de las vacunas conjugadas en el marco de un programa regular de vacunación va a depender de las estrategias implementadas al incorporarla, con el *catch-up* para el grupo etario de 12 a 24 meses, de la cobertura lograda y de que se mantenga en el tiempo.

## 6. Manipulación y almacenamiento

Todas las vacunas deben conservarse entre +2 y +8 °C; no deben congelarse ni exponerse a la luz.

## 7. Seguridad y eficacia clínica

**7.1. VPN-23:** el 60-70 % en prevenir la ENI causada por serotipos incluidos en la vacuna; menos efectiva en prevenir la NAC neumocócica (bacteriémica).

**7.2. VCN-10:** eficacia en la NAC y la ENI<sup>16</sup> (Tabla 3).

Tabla 3. Eficacia de la vacuna conjugada neumocócica decavalente en la neumonía adquirida en la comunidad y enfermedad neumocócica invasiva<sup>16</sup>

Patología	EV (%)
NAC	22,4
NAC consolidada	18,2
NAC bacteriémica	11,9
ENI (para los serotipos vacunales)	100

EV: eficacia vacunal; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; ENI: enfermedad neumocócica invasiva.

**7.3. VCN-13:** licenciada basada en estudios que compararon la respuesta serológica en los niños vacunados con vacuna conjugada neumocócica 7-valente (VCN-7) y VCN-13. Nivel inducido de anticuerpos semejante para ambas vacunas, para los serotipos compartidos, y niveles de inmunogenicidad elevados para los 6 adicionales.<sup>17</sup> Estudio *Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults* (CAPITA) en adultos  $\geq 65$  años: efectiva en el 95 % frente a la ENI y el 25 % para la NAC.<sup>18</sup>

## 8. Riesgos y reacciones adversas

### 8.1. Vacuna polisacárida neumocócica 23-valente

- **Locales:** dolor, induración, eritema en el sitio de aplicación (en el 30-50 %), que se resuelven en menos de 48 h.
- **Sistémicas:** fiebre, mialgias (en el 1 %), dentro de las 24 h.  
Las reacciones son más intensas después de la 2<sup>da</sup> dosis.

### 8.2. Vacunas conjugadas

- **Locales:** reacción en el sitio de colocación (en el 5 %), dolor, induración, eritema en las primeras 48 h. Son más frecuentes en los niños  $>$  de 1 año.
- **Sistémicas:** fiebre, irritabilidad, disminución del apetito, menos del 10 %; fiebre  $\geq 38$  °C, menos del 1 %.

## 9. Vía, dosis e intervalos

**9.1. VPN-23:** 0,5 ml por vía intramuscular.

**9.2. Vacunas conjugadas:** 0,5 ml. Se aplican por vía intramuscular en la región anterolateral

(externa) del muslo o en la parte superior del brazo (deltoides) según la edad. Los esquemas de administración pueden variar.

## 10. Indicaciones

**La VCN-13 (Prevenar 13®) fue incorporada al Calendario Nacional en enero de 2012: en el primer año de su incorporación, se implementó el catch-up del grupo etario de 13 a 24 meses de edad.**<sup>19</sup>

### 10.1. Esquema de la vacuna conjugada de 13 serotipos en los huéspedes inmunocompetentes

En el Calendario Nacional, los niños inmunocompetentes recibirán el esquema 2 + 1 (2-4-12 meses de edad), con un intervalo de 2 meses entre la primera y la segunda dosis; la tercera dosis se indicará al año de vida, con un intervalo mínimo de ocho semanas entre la segunda y la tercera dosis. Los niños inmunocompetentes comienzan tardíamente su esquema o presentan esquemas incompletos; deberán completarlo respetando el intervalo mínimo de aplicación entre la 1<sup>ra</sup> y la 2<sup>da</sup> dosis de 4 semanas y de 8 semanas entre la 2<sup>da</sup> y la 3<sup>ra</sup> dosis. El refuerzo deberá ser siempre aplicado después de los 12 meses. Los niños mayores de 12 meses con 2 dosis se consideran vacunados (*Tabla 4*).

**Los recién nacidos pretérmino (RNPT)** comenzarán su vacunación según la edad cronológica cuando alcancen los 1800 g de peso.

### 10.2. Esquema recomendado de vacunación con vacuna conjugada neumocócica 13-valente en huéspedes especiales (*Tabla 5*)

TABLA 4. Esquemas atrasados

Edad	Número de dosis
Entre 7 y 12 meses (inclusive)	2 dosis (intervalo mínimo de 4 semanas) + un refuerzo a los 12 meses de vida (intervalo mínimo de 8 semanas)
13-23 meses	2 dosis (intervalo mínimo de 8 semanas)

TABLA 5. Esquema recomendado de la vacuna conjugada de 13 serotipos según el grupo de edad en huéspedes especiales

Entre 2 y 6 meses (inclusive)	3 dosis (2, 4, 6 meses) + refuerzo a los 12 meses de vida. Si se iniciara el esquema posteriormente a los dos meses de vida, se deberá respetar un intervalo mínimo de ocho semanas entre las dosis.
Entre 7 y 12 meses (inclusive)	2 dosis + un refuerzo a los 12 meses de vida. Intervalo mínimo entre dosis: Ocho semanas.
Entre 13 y 24 meses (inclusive)	1 dosis a los 12 meses + un refuerzo a los 15 meses.
Entre 25 y 59 meses (5 años)	1 dosis y deberán completar su esquema con una dosis de VPN-23.

VPN-23: vacuna polisacárida 23-valente.



En algunos huéspedes especiales, se realizan recomendaciones particulares porque tienen una menor respuesta de anticuerpos al ser inmunizados con esta vacuna si se los compara con los huéspedes inmunocompetentes.

**a) Niños con inmunocompromiso**

1. Neoplasias malignas, trasplante de órganos sólidos o trasplante de médula ósea.
2. Inmunodeficiencia congénita o adquirida.
3. Síndrome nefrótico o insuficiencia renal crónica.
4. Hemoglobinopatías graves.
5. Inmunosupresión por drogas en altas dosis por tiempo prolongado (ej., metilprednisolona a razón de 2 mg/kg/día o equivalente por un período mayor de 14 días).

**b) Niños inmunocompetentes** (con patologías crónicas de riesgo de ENI)

1. Cardiopatías cianóticas o insuficiencia cardíaca.
2. Fístula de LCR.
3. Enfermedad respiratoria crónica (asma grave, fibrosis quística, enfisema, malformación

adenomatosa quística, traqueostomizados crónicos).

4. Implante coclear.
5. Diabetes *mellitus*.

**c) Niños con asplenia funcional o anatómica**

**Los pacientes con inmunodeficiencias no presentan contraindicaciones para la aplicación de las vacunas neumocócicas conjugadas, por lo cual la 1ª y la 2ª dosis serán aplicadas sin orden médica, por ser vacunas del Calendario Nacional. Se requerirá una orden médica exclusivamente para la 3ª dosis en los niños menores de 7 meses.**

**10.3. Esquemas secuenciales con vacuna conjugada neumocócica 13-valente/ vacuna polisacárida neumocócica 23-valente en los grupos de riesgo (Tabla 6)**

Las recomendaciones de esquema secuencial en mayores de 5 años (VCN-13/VPN-23)<sup>20-22</sup> se basan en lo siguiente:

- VCN-13: da inmunidad de memoria y elimina el estado de portador orofaríngeo.

Tabla 6. Esquemas secuenciales con vacuna conjugada neumocócica 13-valente/vacuna polisacárida neumocócica 23-valente en los grupos de riesgo

Grupo de población	Esquema
<b>Grupo 1: Inmunocomprometidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias congénitas o adquiridas</li> <li>• Infección por VIH</li> <li>• Insuficiencia renal crónica</li> <li>• Síndrome nefrótico</li> <li>• Leucemia, linfoma y enfermedad de Hodgkin</li> <li>• Enfermedades neoplásicas</li> <li>• Inmunodepresión farmacológica</li> <li>• Trasplante de órgano sólido</li> <li>• Mieloma múltiple</li> <li>• Asplenia funcional o anatómica</li> <li>• Anemia de células falciformes</li> <li>• Implante coclear</li> <li>• Fístula de LCR</li> </ul>	1.ra dosis: VCN-13.  2.da dosis: VPN-23, con un intervalo mínimo de 8 semanas después de la VCN-13.  1.er refuerzo de VPN-23 a los 5 años de la dosis anterior de VPN-23.  2.do refuerzo de VPN-23 a los 65 años, si el 1.er refuerzo se aplicó antes de los 60 años.
<b>Grupo 2: No inmunocomprometidos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopatía crónica</li> <li>• Enfermedad pulmonar crónica</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Alcoholismo</li> <li>• Enfermedad hepática crónica</li> <li>• Tabaquismo</li> </ul>	1.ra dosis de VCN-13.  2.da dosis: VPN-23, con un intervalo mínimo de 12 meses luego de la VCN-13.  1.er refuerzo: VPN-23 a los 65 años, que representa un intervalo mínimo de 5 años de la dosis anterior.
<b>Grupo 4: Mayores de 65 años</b>	1.ra dosis de VCN-13. 2.da dosis de VPN-23: intervalo mínimo de 12 meses de la dosis de VCN-13.

VCN-13: vacuna conjugada neumocócica 13-valente; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VPN-23: vacuna polisacárida neumocócica 23-valente; LCR: líquido cefalorraquídeo.

- VPN-23: adiciona 10 serotipos.

La vacuna VCN-13 debe ser indicada 2 semanas antes de la cirugía de implante coclear o esplenectomía. En caso de no haberse aplicado, debe hacerse lo más pronto posible después de la cirugía. El intervalo de 2 semanas previas debe ser respetado, de ser posible, antes del inicio de la terapia inmunosupresora.

#### 10.4. Vacunación en mayores de 65 años<sup>23</sup>

- 1) ≥ 65 años sin antecedentes de vacunación previa:
    - VCN-13 → 12 meses → VPN-23
  - 2) ≥ 65 años con antecedente de vacunación previa con VPN-23:
    - VPN-23 ≥ 65 años (a los 5 años de la dosis anterior) → 12 meses → VCN-13
- Se debe respetar el intervalo de 5 años entre las dosis de VPN-23.

#### 10.5. Impacto de la vacunación en Argentina (vacuna conjugada neumocócica 13-valente)<sup>24-26</sup> (Tablas 7, 8, 9, 10)

De acuerdo con los datos de SIREVA (INEI-ANLIS, Dr. Carlos Malbrán), en el período 2009/2014, en menores de 5 años, el serotipo 14 disminuyó un 75 %; el 5, un 98 %; el 23F, un 76 %, y el 6A, un 63 %.

TABLA 7. Impacto de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente en la incidencia de neumonía consolidante en los menores de 5 años, en el partido de Pilar, Buenos Aires<sup>24</sup>

Año	Edad	Disminución de incidencia (%)
2012	< 1 año	33,9
2013	< 1 año	44,6
2013	< 3 años	57,0

TABLA 8. Estudio multicéntrico (10 hospitales) para evaluar la carga de meningitis neumocócica en la era de la vacunación antineumocócica en Argentina<sup>25</sup>

Edad	Incidencia por 10 000 egresos prevacunación (2007-2011)	Incidencia por 10 000 egresos posvacunación (2013-2014)	Efectividad (%)
< 12 meses	11,98	5,34	55,4

TABLA 9. Tasas de neumonía en los períodos pre- (2010-2011) y posvacunación (2013-2015) con vacuna conjugada neumocócica 13-valente (tasa por 100 000)<sup>26</sup>

Edad	Prevacunación	Posvacunación	% de disminución
< 1 año	3526,7	2565,9	27,4 % (24,8-29,5) - p < 0,001
1 año	4036,9	2836,0	29,7 % (27,6-31,8) - p < 0,001
< 5 años	2870,0	2090,2	27,4 % (24,8-29,9) - p < 0,001

#### Estudio multicéntrico (10 hospitales) para evaluar la carga de meningitis neumocócica en la era de la vacunación antineumocócica en Argentina (Tabla 8)

Se compararon los **datos de incidencia/10 000 egresos**, en el período prevacunación (2007-2011) y posvacunación (2013-2014): se observó una disminución significativa en la incidencia de meningitis en los menores de 12 meses.

Los serotipos vacunales disminuyeron del 40,0 % (2012) al 14,8 % (2013/14) (p = 0,014).<sup>25</sup>

#### Estudio multicéntrico (10 hospitales de Argentina) para evaluar la efectividad de la vacuna conjugada neumocócica 13-valente en la carga de enfermedad por neumonía de consolidación y neumonía neumocócica:

Se observó, en los menores de 5 años, una efectividad para neumonía consolidante en 2012 del 10,2 %; en 2013-2014, del 24,8 %, y, de neumonía neumocócica, la efectividad fue del 59,5 % en 2012 y, en 2013-2014, del 68,8 %.<sup>27</sup>

#### 11. Precauciones y contraindicaciones

Para la vacuna polisacárida y las vacunas conjugadas:

**Precauciones:** Enfermedad de moderada a grave, se debe diferir la vacunación.

**Contraindicaciones:** Reacción alérgica grave posterior a una dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna.

TABLA 10. Tasas de meningitis por Streptococcus pneumoniae en el período pre- (2010-2011) y posvacunación (2013-2015) con vacuna conjugada neumocócica 13-valente (tasa por 100 000)<sup>26</sup>

Edad	Prevacunación	Posvacunación
< 1 año	10,4	6,7
1 año	2,2	0,7
< 5 años	3,0	1,9

## 12. Administración simultánea

Pueden administrarse simultáneamente con todas las vacunas de la edad pediátrica: en caso de que esto no ocurra, no existe intervalo entre las vacunas.

## 13. Posibilidad de intercambio

**Vacunas conjugadas:** La intercambiabilidad no está documentada; por lo tanto, el esquema iniciado con una vacuna debe completarse con la misma.

## REFERENCIAS

- Mitchell AM, Mitchell TJ. Streptococcus pneumoniae: virulence factors and variation. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(5):411-8.
- Levine O, Farley M, Harrison LH, Lefkowitz L, et al. Risk factors for invasive pneumococcal disease in children: A population-based case-control study in North America. *Pediatrics.* 1999; 103(3):e28.
- American Academy of Pediatrics. Pneumococcal Infections. In: Kimberlin D, Brady M, Jakson M, Long S (eds.). *Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.633-7.
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Estimated Hib and Pneumococcal Deaths for children under 5 years of age, 2008. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/estimates/Pneumo\\_hib/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/Pneumo_hib/en/).
- Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(5):408-16.
- Thigpen MC, Whitney CG, Meissner ME, Zell ER, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med.* 2011; 364(21):2016-25.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in Children younger than 5 years: global estimates. *Lancet.* 2009; 374(9693):893-902.
- Arguedas A, Abdelnour A, Soley C, Jimenez E, et al. Prospective epidemiologic surveillance of invasive pneumococcal disease and Pneumonia in Children in San José, Costa Rica. *Vaccine.* 2012; 30(13):2342-8.
- Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA, Minamisava R, et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal and pneumonia in infants and Young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine.* 2012;30(10):1901-9.
- Gentile A, Bardach A, Ciapponi A, García-Martí S, et al. Epidemiology of community-acquired pneumonia in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2012; 16(1):e5-15.
- Tregnaghi M, Ceballos A, Rüttimann R, Peeters P, et al. Vigilancia epidemiológica activa de la enfermedad neumocócica en lactantes, en el ámbito ambulatorio y en la internación. *Arch Argent Pediatr.* 2006; 104(1):3-9.
- Tregnaghi M, Ceballos A, Rüttimann R, Ussher J, et al. Active epidemiologic surveillance of pneumonia and invasive pneumococcal disease in ambulatory and hospitalized infants in Cordoba, Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(4):370-2.
- Gentile A, Ruvinsky R. Surveillance of probably Bacterial Pneumonia in Children less than 5 years old in two geographical areas in Argentina: 44<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004, Oct 30-Nov 2. Washington DC.
- Center for Disease Control and Prevention. Pneumococcal disease. In: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C (eds.). *Epidemiology and prevention of vaccine - preventable disease.* 13th ed. Washington DC: CDC; 2015:279-96. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/pneumo.html>.
- Organización Mundial de la Salud. Vacuna antineumocócica. Documento de posición de OMS-2012. *Boletín Epidemiológico Semanal.* 2012; 87(14):129-44.
- Tregnaghi M, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, et al. Efficacy of pneumococcal nontypable *Haemophilus influenzae* Protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *Plos Med.* 2014; 11(6):e1001657.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate Vaccine (PCV13) and Recommendations for use among children. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(9):258-61.
- Isturiz R, Webber C. Prevention of adults pneumonia with the 13-valent pneumococcal conjugate Vaccine: CAPIA, the community-acquired pneumonia immunization trial in adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(7):1825-7.
- Ministerio de Salud. Introducción de la vacuna conjugada contra el neumococo al calendario nacional de inmunizaciones de la República Argentina. Lineamientos técnicos manual del vacunador. Argentina 2011. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000438cnt-2011-10\\_lineamientos-neumococo-2011.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000438cnt-2011-10_lineamientos-neumococo-2011.pdf).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(25):521-4.
- Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, Gierke R, et al. Use of 13 Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine among adults aged ≥65 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(37):822-5.
- Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almdares O, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(34):944-7.
- Ministerio de Salud. Vacunación contra el neumococo. Lineamientos Técnicos manual del vacunador. [Consulta: 15 de julio de 2017]. Disponible en: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos\\_neumo\\_adultos\\_WEB.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf).
- Gentile A, Bakir J, Bialorus L, Caruso L, et al. Impacto de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente en la incidencia de neumonía consolidada en menores de 5 años en el Partido de Pilar, Buenos Aires: estudio de base poblacional. *Arch Argent Pediatr.* 2015; 113(6):502-9.
- Gentile A. The burden of meningitis and epidemiological-clinical pattern of pneumococcal meningitis in pcv13 era in Argentina: hospital-based study at 10 pediatric surveillance units. Poster 0147 presented at: 10<sup>th</sup> International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Disease. 2016 Jun 26-30; Glasgow, Escocia.
- Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Situación epidemiológica del neumococo. Impacto de la Vacunación. DiNaCEI: GeCO-C2 Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud. Marzo 2016.
- Gentile A, Bakir J, Firpo V, Casanueva E, et al. PCV13 vaccination impact: A multicenter study of Pneumonia in 10 pediatric hospital in Argentina. *PLoS One.* 2018; 13(7):e0199989.

## 4. Meningococo

### 1. Aspectos básicos de la enfermedad inmunoprevenible

*Neisseria meningitidis* (*Nm*) o meningococo pertenece al género *Neisseria*, aislado por primera vez en 1887. Es un diplococo Gram-negativo, aerobio estricto, inmóvil, de forma arriñonada, que se dispone en pares intra- y extracelular (tamaño de 0,6-0,8  $\mu$ ). Es lábil a temperatura ambiente, se autolisa rápidamente y es exigente en sus condiciones de crecimiento. La virulencia está relacionada con la cápsula que lo protege de la fagocitosis, mediada por anticuerpos, y los pili, que le permiten unirse a receptores específicos y favorecer la colonización de la nasofaringe. Las endotoxinas son los mediadores de la mayoría de las manifestaciones clínicas.

***Nm* puede causar infección grave, potencialmente fatal (sobre todo, meningitis y sepsis) pese a un diagnóstico y tratamiento temprano. Se desarrolla rápido y constituye una emergencia infectológica.**

La tasa de letalidad varía entre el 6 % y el 10 % según la región y hasta un 25 % en los adolescentes. Los pacientes pueden presentar algún tipo de secuela, como sordera, trastornos neurológicos y circulatorios (el 11-19 % de los sobrevivientes). Estas características de la enfermedad provocan pánico en la población y en los profesionales de la salud.

El único reservorio de *Nm* es el hombre y se transmite de persona a persona a través de las gotas respiratorias.

Existen 12 serogrupos basados en la composición química y la especificidad inmunológica del polisacárido capsular (A, B, C, E, H, I, K, L, W, X, Y, Z). Seis de ellos (A, B, C, W, X e Y) causan la mayoría de las enfermedades en el mundo y son considerados epidemiológicamente importantes por la OMS. Los meningococos se clasifican, además, en serotipos (20) y serosubtipos (10), de acuerdo con la composición antigénica de las proteínas de la membrana externa PorB y PorA, respectivamente.

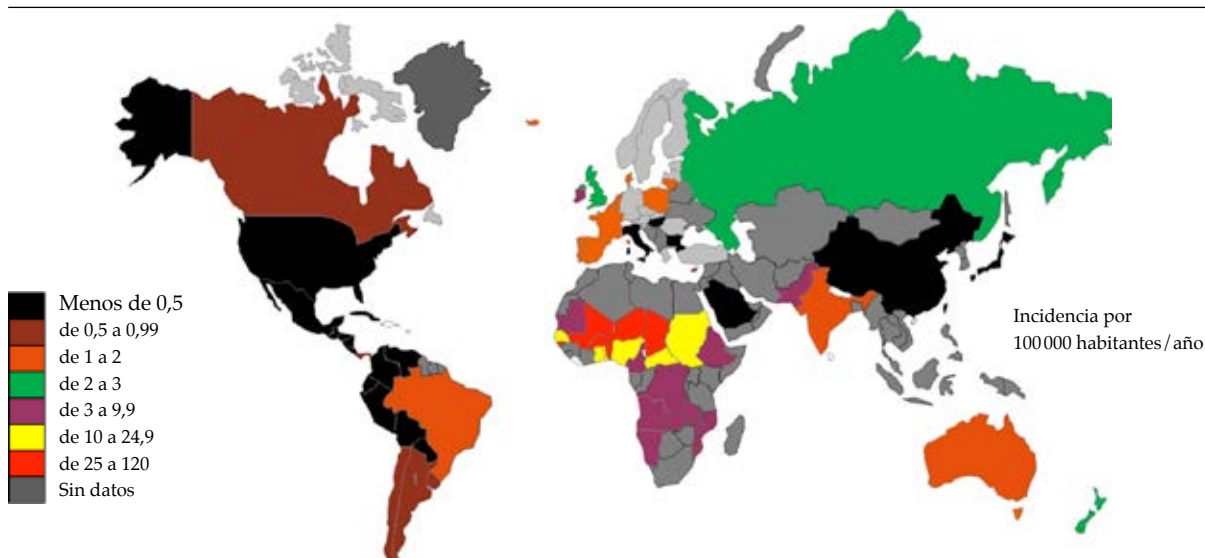
Los meningococos han demostrado tener capacidad de intercambio de material genético, responsable de la producción de la cápsula, y, por lo tanto, de cambiar el serogrupo B a C o viceversa.<sup>1,2</sup>

### 2. Epidemiología a nivel mundial

**La epidemiología de la enfermedad meningocócica (EM) cambia constantemente, con fluctuaciones importantes en la incidencia en las distintas regiones y en la distribución de los serogrupos.**

La OMS estima 1,2 millones de casos de enfermedad invasiva y 135 000 muertes anuales. La mayor incidencia se da en los menores de

Figura 1. Incidencia global de enfermedad meningocócica por 100 000 habitantes



1. Efron A, et al. *J. Clin Microbiol.* June 2009;1979-1980. 2. Sáfadi M, et al. *Neurological Research.* 2010;32(3):263-71.

5 años, especialmente, en los menores de 1 año, con un pico entre los 3 y los 6 meses. En los países desarrollados, le siguen en frecuencia los adolescentes y los adultos jóvenes de entre 16 y 21 años. Sin embargo, en América Latina, no se observa ese segundo pico. En EE. UU., como en otros países industrializados, más del 98 % de los casos son esporádicos y se estiman entre 1400 y 2800 casos de EM por año, con una tasa de 0,5-1,1/100 000 habitantes. En Europa, la tasa promedio es 1,01/100 000 habitantes (0,25-4,4/100 000 en Italia y Malta, respectivamente). En España, en la temporada 2016 (semana epidemiológica –SE– 41) y 2017 (SE 15), se notificaron 135 casos con una tasa de 0,35/100 000 y una letalidad del 10,4 % (Figura 1).

Los serogrupos también varían geográficamente: el serogrupo A es prevalente en África y algunas áreas de Asia. Los serogrupos B, C e Y predominan en Europa y América.<sup>2,4</sup>

### 3. Epidemiología en América Latina

En América Latina, hay diferencias entre los distintos países, con variaciones desde < 0,1 caso/100 000 habitantes en México a 1,5 casos/100 000 habitantes en Brasil (Figura 2).

En Chile, en el año 2012, se observó un aumento de casos de EM con relación a 2011. Se vieron afectados, principalmente, la región Metropolitana, los varones y los menores de 5 años de edad. El 80 % de los serogrupos correspondió al W; el 16 %, al B; el 4 %, al C, y

el 1,1 %, al Y. Durante el año 2015, el rango de edad osciló entre 2 meses y 89 años (el 60 % de sexo femenino). El serogrupo W representó el 69 %, seguido del B, con un 27 %, y los grupos C e Y concentraron el 4 % restante (1 caso cada uno). Hasta la semana 32 de 2016, se confirmaron 64 cepas de *Nm* invasivas. El 67,6 % fueron serogrupo W; el 29,7 %, serogrupo B; el 1,4 %, serogrupo Z, y el 1,4 %, serogrupo Y. Las cepas estudiadas en 2016 resultaron sensibles en el 100 % a ceftriaxona, rifampicina, cloranfenicol y ciprofloxacina. Hasta la SE 27 del año 2017, el laboratorio de referencia confirmó 32 casos de *Nm* invasora (22 cepas y 10 muestras de LCR por RT-PCR). El 62,5 % de ellos (20 casos) pertenecían al serogrupo W; el 18,8 % (6 casos), al serogrupo B; el 3,1 % (1 cepa), al serogrupo C, y el 15,6 % (5 casos) eran no tipificables.

En Brasil, entre 2007 y 2013, la tasa de incidencia media anual fue de 1,4 casos/100 000 habitantes y la de mortalidad fue de 0,3/100 000 habitantes. El 60 % de *Nm* serogrupo C, presente en casi todas las regiones geográficas, correspondió al grupo de menores de 1 año. En la región sur, predominó el serogrupo B<sup>5-9</sup> (Figura 3).

### 4. Epidemiología en Argentina

En Argentina, se la considera una enfermedad endemoepidémica, englobada dentro del régimen legal de las enfermedades de notificación obligatoria, según la Ley Nacional 15465. En los últimos años, se han notificado 170-300 casos

FIGURA 2. Carga de enfermedad meningocócica en América Latina, en 2011



Los niveles de vigilancia varían entre los países, lo que puede limitar las comparaciones directas de la incidencia de la enfermedad.

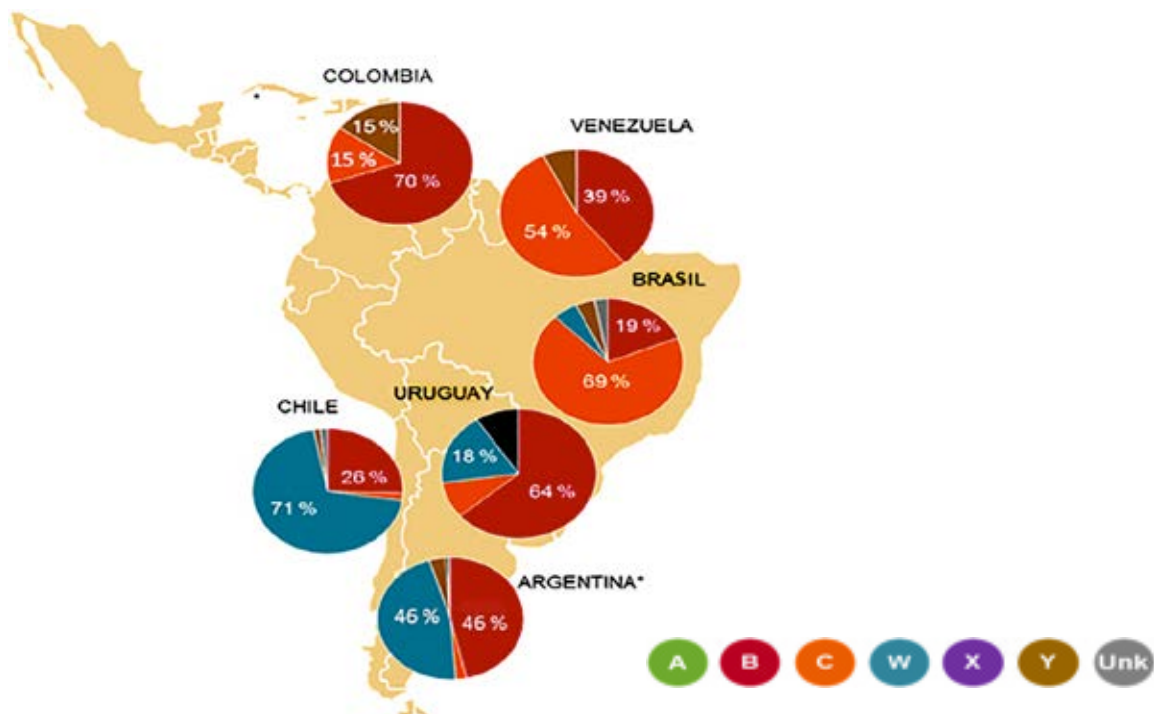
de EM por año (tasa de incidencia de 0,44 a 0,75 casos/año), que afectan, principalmente, a los niños menores de 5 años (Figura 4).

El mayor impacto se observa en la población infantil menor de un año (13,2 casos/100 000 habitantes), y el grupo de lactantes menor de 9 meses es el grupo etario más afectado (el 64%). A diferencia de lo que ocurre en otros países, en Argentina, no se observa un aumento de la incidencia en la población de adolescentes (Figura 5).

Según datos de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud de la Nación, se registra un total de 20-30 fallecidos anualmente por EM (tasa de letalidad del 10%). El mayor impacto se observa en los menores de un año (Figura 6).

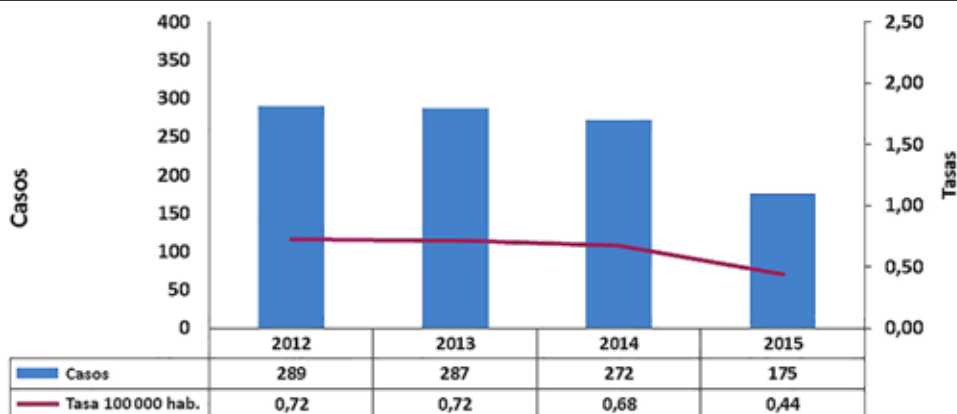
Si bien existen diferentes serogrupos de *Nm* circulantes a nivel mundial, los serogrupos B y W son los predominantes en Argentina, en los últimos años. Según datos del Servicio de Bacteriología Clínica INEI-ANLIS Dr. Carlos

FIGURA 3. Distribución de serogrupos en América Latina



Fuente: Informe regional de SIREVA II, Organización Panamericana de la Salud, 2013. UNK: serogrupo no definido.

FIGURA 4. Casos y tasa de enfermedad meningocócica. Argentina, 2012-2015



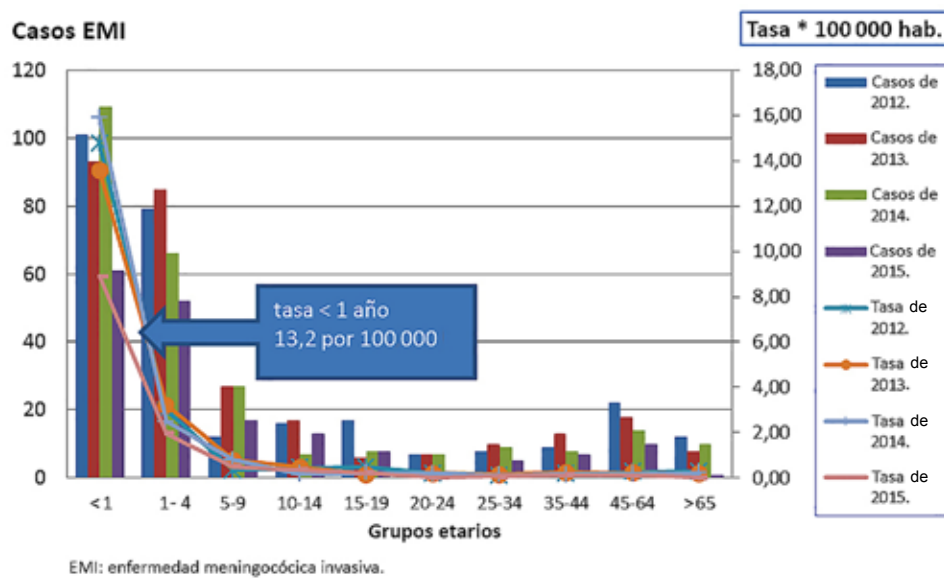
Fuente: Dirección de Estadísticas e Información en Salud, Comités de Ética de la Investigación (CEI), Ministerio de Salud de la Nación.

Malbrán del Ministerio de Salud de la Nación, en el año 2015, sobre 99 aislamientos de *Nm*, el serogrupo B representó el 53 %; el W, el 36 %; el C, el 8 %; el Y, el 2 %, y el E, el 1 %. En el año 2016, sobre 80 cepas estudiadas, el serogrupo B se identificó en el 55 %; el W, en el 33 %; el C, en el 6 %, y el Y, en el 6 %.<sup>10</sup> Datos no publicados, aportados por el mismo Servicio, en el año 2017, fueron el 57 % para B, el 25,3 % para W, el 11,4 % para C y el 6,3 % para Y.

### 5. Composición de la vacuna

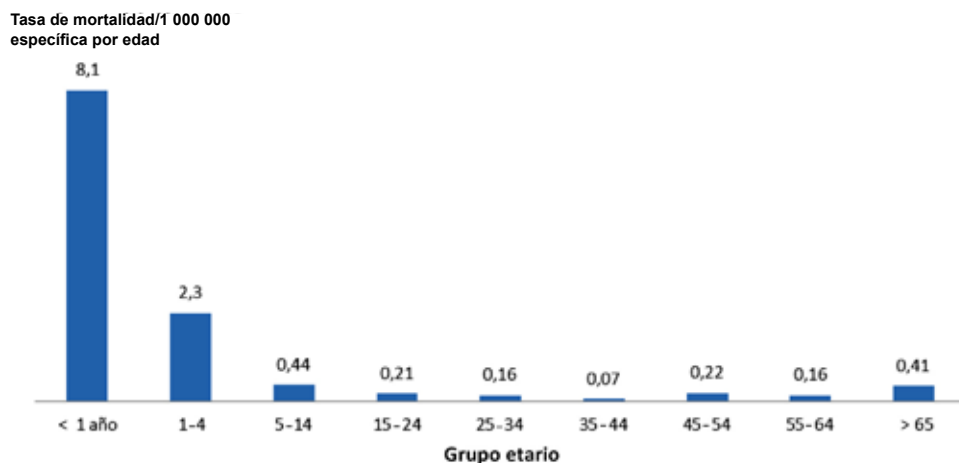
Años atrás, las vacunas disponibles frente a la EM eran las clásicas vacunas de polisacárido, bien bivalentes (A + C) o tetravalentes (A + C + Y + W). La respuesta poco satisfactoria obtenida con estas vacunas (mala respuesta en menores de 2 años, corta duración de la respuesta, ausencia de memoria inmunológica y fenómenos potenciales de hiporrespuesta tras la utilización de dosis de recuerdo) condujo al desarrollo de vacunas más

Figura 5. Notificación de enfermedad meningocócica según el grupo de edad. Argentina, 2012-2015



Fuente: Laboratorio de Bacteriología Clínica, Instituto “Carlos G. Malbrán”, Ministerio de Salud de la Nación.

FIGURA 6. Promedio de la tasa de mortalidad específica por enfermedad meningocócica según el grupo etario. Argentina, 2005-2013



Fuente: Dirección de Estadísticas e Información en Salud, CEI, Ministerio de Salud de la Nación.

eficaces, siguiendo la estrategia de conjugación a proteínas transportadoras.<sup>11,12</sup>

### 5.1. Vacunas de polisacáridos conjugados

La conjugación (unión covalente) del polisacárido con una proteína transportadora que contiene epítopes de células-T (mutante no tóxica de toxina diftérica-CRM197, TT, TD) cambia la naturaleza de la respuesta inmune al antígeno y lo transforma de célula T-independiente a célula T-dependiente. Por consiguiente:

- Se logra una respuesta primaria importante en < 2 años de edad.
- Induce memoria inmunológica a la reexposición del antígeno.
- Disminuye la portación nasofaríngea, lo que reduce la transmisión y logra inmunidad de grupo o rebaño.

La vacuna monovalente de polisacárido conjugado de *Nm* A, MENAFRIVAC<sup>®</sup>, de Serum Institute, utiliza como proteína *carrier* el TT y fue autorizada para su comercialización en India, país de fabricación, en diciembre de 2009 e introducida en países de África en el año 2010.

En cuanto a la vacuna polisacárida de *Nm* C, conjugada con la proteína del TT, NEISVAC C<sup>®</sup>, de Baxter, y la conjugada con CRM197, MENJUGATE<sup>®</sup>, de Novartis, ha quedado reducida su indicación a países donde predomina el serogrupo C, como Brasil. Estas vacunas están siendo reemplazadas por las vacunas polisacáridas conjugadas tetravalentes (A-C-Y-W), teniendo en cuenta la mayor cobertura de serogrupos y la realidad epidemiológica regional.<sup>12-14</sup>

#### 5.1.1. Vacuna polisacárida meningocócica serogrupos A, C, Y, W conjugada con la proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae*

- MENVEO<sup>®</sup>, GSK

Aprobada por la ANMAT en octubre de 2013 a partir de los 2 meses de edad y el 25 de junio de 2016, por Resolución 6445, con esquema de 2 o 3 dosis para la serie primaria de 2 a < 7 meses de edad.

Se presenta como polvo liofilizado y solución transparente inyectable. Luego de su reconstitución, se debe usar inmediatamente.

Cada dosis de 0,5 ml contiene lo siguiente:

- ✓ Oligosacárido serogrupo A: 10 µg
- ✓ Oligosacárido serogrupo C-W-Y: 5 µg c/u
- ✓ Libre de timerosal<sup>13,15-17</sup>

#### 5.1.2. Vacuna polisacárida meningocócica tetravalente, serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide diftérico

- MENACTRA<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur

La ANMAT la aprobó a partir de los 9 meses de edad hasta los 55 años, en enero de 2012.

Solución inyectable líquida para la administración intramuscular en viales monodosis. No requiere reconstitución.

Cada dosis de 0,5 ml contiene lo siguiente:

- ✓ Polisacárido meningocócico del serogrupo A, C, Y, W: 4 µg de c/u
- ✓ Proteína de TD: 48 µg/dosis
- ✓ Libre de timerosal<sup>18,19</sup>

#### 5.1.3. Vacuna polisacárida meningocócica tetravalente, serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide tetánico

- NIMENRIX<sup>®</sup>, Pfizer

No cuenta, en la actualidad, con la aprobación de la ANMAT. Se comercializa en Europa a partir de 2012. Es una vacuna conjugada con TT, frente a meningococo de los grupos A, C, W, Y. Está indicada a partir de los 12 meses de edad.<sup>20</sup>

Cada dosis de 0,5 ml contiene lo siguiente:

- ✓ Polisacáridos de *Nm* del grupo A (5 µg), C (5 µg), W (5 µg) e Y (5 µg)

### 5.2. Vacuna contra *Neisseria meningitidis* grupo B recombinante

#### 5.2.1. BEXSERO<sup>®</sup>, GSK

Se aplica la vacunología reversa, que parte de la secuencia genómica del microorganismo.

Esta vacuna recombinante (4cmenb) fue autorizada por la European Medicines Agency (EMA), para su comercialización en toda la Unión Europea, el 14 de enero de 2013, y también en Australia y Canadá. La ANMAT la aprobó en 2015 para los mayores de 2 meses.

La suspensión de 0,5 ml, en jeringa precargada, incluye 4 componentes, para maximizar la cobertura de las diversas y cambiantes variedades genéticas de *Nm* B, producidos en células de *E. coli* mediante tecnología de ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante, adsorbida en hidróxido de aluminio (0,5 mg) como adyuvante. Los componentes son los siguientes:

- Proteína recombinante de fusión del antígeno de *Neisseria* de unión a heparina (*neisserial heparin binding antigen*; NHBA, por sus siglas en inglés) de *Nm* B: 50 µg
- Proteína recombinante adhesina A de *Neisseria* (*Neisseria adhesin A*; *NadA*, por sus siglas en inglés) de *Nm* B: 50 µg



- 3) Proteína recombinante de unión al factor H (*factor H binding protein; fHbp*, por sus siglas en inglés) de Nm B: 50 µg
- 4) Vesículas de la membrana externa (*outer membrane vesicles; OMV*, por sus siglas en inglés) de Nm B, cepa NZ98/254, medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4: 25 µg<sup>21-24</sup>

#### 5.2.2. TRUMENBA<sup>®</sup>, Pfizer<sup>25,26</sup>

La vacuna bivalente rLP2086 fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en EE. UU. para la prevención de la enfermedad meningocócica por serogrupo B (EM B) en personas de 10 a 25 años. No cuenta con la aprobación de la ANMAT. La vacuna incluye la lipoproteína de superficie *fHbp* obtenida por técnica recombinante. Existen dos familias de LP2086: A y B; la vacuna contiene una mezcla bivalente de ambas.

### 6. Manipulación y almacenamiento

Se debe conservar la vacuna a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, y no congelar. No debe utilizarse el producto si se expuso a la congelación. No hay que utilizarla luego de la fecha de vencimiento.

Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución. En caso de observar algún material particulado extraño y/o variaciones en el aspecto físico, se debe descartar la vacuna.

### 7. Seguridad y eficacia clínica

#### 7.1. Vacuna polisacárida meningocócica serogrupos A, C, Y, W conjugada con la proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (MENVEO<sup>®</sup>, GSK)

La eficacia se determinó midiendo la producción de anticuerpos anticapsulares, específica por serogrupo, con actividad bactericida sérica, utilizando suero humano como fuente de complemento exógeno (*human serum bactericidal activity; hSBA*, por sus siglas en inglés,  $\geq 1:8$ ).

Luego de una serie de 4 dosis, en lactantes de entre 2 y 16 meses de edad, en estudios realizados en EE. UU. y en América Latina (Argentina y Colombia), después de la 4.ª dosis, las proporciones de sujetos con *hSBA*  $\geq 1:8$  fueron, para A, del 94 % (87-98), para C, del 98 % (92-100), para W, del 100 % (96-100) y, para Y, del 100 % (96-100).

En otro estudio (n: 386 sujetos), luego de una serie de 2 dosis en niños de 6 a 23 meses (7-9 m. y

12 m.), las proporciones para A, C, W e Y fueron, respectivamente, del 88 % (84-91), del 100 % (98-100), del 98 % (96-100) y del 96 % (93-99). En niños latinoamericanos que recibieron MENVEO<sup>®</sup> a los 12 y a los 16 meses (n: 106), los resultados fueron, para A, del 97 % (92-99), para C, del 100 % (96-100), para W-135, del 100 % y, para Y, del 100 % (96-100).

En el estudio V59\_36, niños de 2 meses de edad al momento del enrolamiento recibieron 4 dosis a los 2, a los 4, a los 6 y a los 12 meses de edad o 3 dosis a los 2, a los 4 y a los 12 meses de edad. Alrededor de un mes después de la segunda vacunación (5 meses de edad), se observaron aumentos sustanciales en las respuestas inmunes para la totalidad de los 4 serogrupos. Se demostró que la serie de 3 dosis no fue inferior a las series de 4 dosis para los serogrupos C, W-135 e Y un mes después de la vacunación a los 12 meses. Los *geometric mean titres (GMT)* de *hSBA* a los 13 meses también fueron similares entre los grupos de 3 dosis y de 4 dosis para los serogrupos C, W-135 e Y. No se evaluó la no inferioridad para el serogrupo A.

En Argentina, se realizó un estudio aleatorizado, ciego para el observador, en el que se inmunizó a los niños de 2 a 10 años, con una dosis de MENVEO<sup>®</sup> (n: 949) o ACWY-PS (n: 551). Se observó que la respuesta inmune de MENVEO<sup>®</sup>, un mes después de la vacunación, no fue inferior a la de ACWY-PS, en términos de *hSBA* y *GMT*. También hubo resultados similares, para los cuatro serogrupos, en diferentes estudios con adolescentes, adultos y adultos mayores, al aplicar una dosis y comparar con ACWY-D o ACWY-PS.<sup>13,15-17</sup>

#### 7.2. Vacuna polisacárida meningocócica tetravalente serogrupos A, C, Y, W conjugada con toxoide diftérico (MENACTRA<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur)

Un estudio de M. Pina y colaboradores, en lactantes, midió la proporción de anticuerpos anticapsulares, específicos por serogrupo, con actividad bactericida sérica, empleando suero humano como fuente de complemento exógeno (*hSBA*  $\geq 1:8$ ). Utilizó esquemas a los 9 y a los 12 meses de edad, a los 9 y a los 15 meses, a los 12 y a los 15 meses. Después de la segunda dosis de la vacuna, se alcanzaron títulos protectores para A: el 88,9 %, el 89,4 %, el 85,2 %, respectivamente para cada uno de los esquemas; para el serogrupo C: el 100 % en todos; para Y: el 94,6 %, el 94 % y el 96,3 %; y para W: el 91,7 %, el 99 % y el 96 %, respectivamente.

En estudios en los que se aplicó una dosis de refuerzo, 3 años después del esquema inicial, se obtuvieron altos títulos seroprotectores en más del 98 % de los lactantes y los niños.<sup>18,19</sup>

### 7.3. Vacuna contra *Neisseria meningitidis* grupo B recombinante (BXSERO®, GSK)

Ha demostrado una potencial cobertura para la mayoría de las cepas de Nm B presentes. Teóricamente, cubriría el 80 % de las cepas circulantes en Argentina (medido por la hSBA) y en Brasil, el 76 % de las de Australia, el 78 % (66-92 %) de las europeas y el 66 % de las de Canadá y de EE. UU. En los países europeos, protegería contra el 68-88 % de las cepas de Nm B. Tiene un potencial de protección cruzada para otros serogrupos no B, como el X (demostrado *in vitro*, con tasas de neutralización cruzada de hasta un 80 %).

Mostró una respuesta inmune adecuada y segura.<sup>21-24</sup>

## 8. Riesgos y reacciones adversas

En general, las reacciones son leves.

Se realizaron 4 estudios de seguridad con la vacuna tetravalente conjugada con TD y administrada con la vacuna contra sarampión, rubéola, paperas (SRP), varicela, VCN-7 y hepatitis A. Participaron 3721 niños de 9 a 23 meses de edad, en centros de EE. UU. y de Chile. Se presentaron eventos adversos serios en un 2-2,5 %. Dentro de los 7 días de aplicada la vacuna, se observó, con mayor frecuencia, irritabilidad y dolor ante la palpación en el lugar de la inyección. En otro estudio en niños de entre 2 y 10 años de edad, la irritabilidad fue del 62 % y el dolor en el sitio de la inyección, del 48 %. También apareció diarrea, somnolencia y anorexia. En adolescentes de 11-18 años y en adultos de hasta 55 años, fueron más frecuentes la presencia de dolor en el sitio de inyección, cefalea y fatiga.<sup>18,19</sup>

En febrero de 2008, se notificaron 26 casos de SGB, temporalmente relacionados con MENACTRA®, en más de 15 millones de dosis aplicadas. Luego de analizar los datos, en junio de 2010, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) concluyeron que no se había detectado un riesgo incrementado de SGB (<http://www.cdc.gov/vaccines/recs/acip/downloads/min-jun10.pdf>).

Con la vacuna tetravalente conjugada con CRM197, la mayoría de las reacciones adversas, en niños de 2 a 23 meses de edad, ocurrió dentro de los primeros días, después de su aplicación. No hubo un incremento significativo en las tasas de reacciones adversas sistémicas y locales observadas en aquellos que recibieron las vacunas pediátricas de rutina cuando se vacunaron concomitantemente con MENVEO®.

Se observó lo siguiente:

- Muy frecuente: sensibilidad en el lugar de inyección, induración ≤ 50 mm y eritema ≤ 50 mm. Desórdenes alimentarios, llanto persistente, somnolencia, irritabilidad, diarrea y vómitos.
- Frecuente: fiebre, erupción cutánea.

En el grupo etario de 2 a 10 años (4 ensayos clínicos: 3181 sujetos), las reacciones no fueron graves, similares a los otros grupos estudiados, y se agregaron, en forma frecuente, cefalea, mialgias y artralgias. También fueron similares en 5 ensayos clínicos (6401 sujetos) realizados en el grupo de 11 a 65 años de edad.<sup>13,15-17</sup>

Con BXSERO®, se observó con mayor frecuencia dolor y enrojecimiento local, fiebre, irritabilidad y cambios en el hábito alimentario. La fiebre se incrementó cuando se colocaba simultáneamente con otras vacunas. El paracetamol profiláctico disminuyó la fiebre, pero no hubo diferencia de niveles de anticuerpos protectores, como se vio con otras vacunas.

## 9. Vía, dosis e intervalos

### 9.1. MENVEO®

El Ministerio de Salud del Gobierno de Argentina, por Resolución 10/2015, resolvió incorporar al Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, con carácter gratuito y obligatorio, a partir del año 2015, la vacunación contra meningococo en los niños mayores de tres (3) meses de edad con esquema 2 + 1, a los 3, a los 5 y a los 15 meses de vida y, en los adolescentes, con esquema de dosis única a los once (11) años de edad. El objetivo de incorporar la vacunación antimeningocócica en los adolescentes se tuvo en cuenta para disminuir la portación orofaríngea de la bacteria en la población vacunada y, así, contribuir a la disminución de la incidencia de la enfermedad en el grupo más vulnerable (especialmente, en los niños menores de dos meses, para los cuales no se contaba con una vacuna).

**La vacunación se hizo efectiva para los nacidos a partir de octubre de 2016, esquema 2 + 1 de la vacuna de polisacárido conjugado tetravalente A, C, W, Y (1.ª dosis a los 3 meses, 2.ª dosis a los 5 meses, refuerzo entre los 15 y los 18 meses) y, para los adolescentes nacidos en 2006, única dosis.**

Esquema para el huésped especial:<sup>27</sup>

- 2-5 meses: 4 dosis (2, 4, 6 meses y 12-16 meses).
- 6-23 meses: 2 dosis. La segunda dosis debe ser administrada durante el segundo año de vida (12-24 meses) y con un intervalo de, al menos, 2 meses respecto a la primera dosis.
- Mayores de 24 meses: una dosis. En niños asplénicos de entre 2 y 5 años de edad, quienes presentan un riesgo elevado y continuo de EM, se debe administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera.
- Revacunar: luego de 3 años en los pacientes menores de 6 años y a los 5 años en los mayores de 7 años de edad, en caso de mantenerse la situación que genera el riesgo.

**Es importante destacar que el esquema de vacunación antimeningocócica del Calendario difiere de las recomendaciones del laboratorio productor para la indicación individual.**

Esquema para indicación individual:

- De 2 a 6 meses: 2 o 3 dosis (intervalo mínimo de 2 meses) y la 4.ª dosis entre los 12 y los 16 meses.
- De 7 a 23 meses: una dosis y la 2.ª dosis entre los 12 y los 24 meses (al menos, 2 meses después de la primera dosis).
- -2 años, adolescentes y adultos: una dosis.

## 9.2. MENACTRA®

Se aplica por vía intramuscular, preferentemente en la región del deltoides o del muslo anterolateral, según la edad y la masa muscular del individuo. No debe administrarse por vía intravenosa, subcutánea ni intradérmica.<sup>20</sup>

Entre los 9 y los 23 meses de edad: 2 dosis, con un intervalo mínimo de 3 meses.

- Mayores de 2 años hasta 55 años: una dosis única.
- Alto riesgo: 2 dosis (intervalo de 2 meses).

## 9.3. BEXSERO®

Se administra por vía intramuscular profunda en la zona anterolateral del muslo en los niños pequeños menores de 2 años y en el músculo deltoides en los mayores. Puede administrarse concomitantemente con cualquiera de las vacunas del Calendario, teniendo la precaución de usar zonas de inyección distintas.

Las dosis recomendadas por el fabricante se observan en la *Tabla 1*.

## 10. Indicaciones

El Ministerio de Salud de la Nación contempla la vacunación a huéspedes especiales, según los lineamientos técnicos de 2014, para los siguientes casos:

- Asplenia funcional o anatómica.
- Déficit de factores terminales del complemento (C5-C9).
- Personal de salud de laboratorios de microbiología que manipulan o procesan cultivos bacteriológicos con potencial exposición a *Nm*.
- Niños con infección por VIH.

Tabla 1. Esquema de vacunación según la edad de la vacuna BEXSERO®

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
De 2 a 5 meses	3 dosis <sup>a</sup>	≥ 1 mes	1 dosis entre los 12 y los 23 meses de edad
De 6 a 11 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis en el segundo año de vida. Intervalo ≥ 2 meses después de la serie primaria
De 12 a 23 meses	2 dosis	≥ 2 meses	Necesidad no establecida
De 2 a 10 años	2 dosis	≥ 2 meses	Necesidad no establecida
≥ 11 años y adultos*	2 dosis	≥ 1 mes	Necesidad no establecida

<sup>a</sup> La primera dosis se debería administrar a los 2 meses de edad. La seguridad y la eficacia de BEXSERO® en los lactantes menores de 8 semanas de edad no han sido establecidas todavía. No existen datos disponibles.

\* La seguridad y la eficacia de BEXSERO® en los individuos mayores de 50 años de edad no han sido establecidas.

Fuente: última actualización el 22/9/2017. Disp. N.º DI-2017-10119-APN-ANMAT#MS.

En caso de indicación personalizada, para otros grupos de riesgo no cubiertos por el Ministerio, se aconseja también para personas con lo siguiente:

- Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas.
- Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas.
- Niños, adolescentes y adultos alojados en instituciones semicerradas.
- Personal de las Fuerzas de Seguridad.
- Tripulación de aviones y navíos.
- Viajeros a las regiones epidémicas o hiperendémicas.

En situaciones epidémicas, se indicará la vacunación según las recomendaciones de la autoridad sanitaria, de acuerdo con la cepa circulante y el grupo etario más afectado.

*Prematuros:* hay pocos estudios publicados en este grupo de edad, que muestran la excelente inmunogenicidad, similar a los recién nacidos de término.

*Embarazadas:* no está establecida su inocuidad, pero tampoco su contraindicación. Se debe evaluar el riesgo-beneficio. Igual situación se plantea durante la lactancia, al no contar con datos de excreción de la vacuna por la leche materna.

*Inmunocomprometidos:* no han sido evaluados e incluyen VIH/sida, déficit de complemento y asplénicos anatómicos o funcionales. Pueden ser vacunados teniendo en cuenta que la respuesta puede ser menor.

*Trasplantados de órganos sólidos:* pueden recibir la vacuna 6 meses después de la fecha del trasplante (2 dosis con un intervalo de 2 meses).

Asplenia anatómica o funcional o déficit de complemento: se pueden administrar 2 dosis, con un intervalo de 2 meses.

#### • *Revacunación*

Se recomienda en caso de mantenerse la situación que genera el riesgo de EM:

- En niños de 2 a 6 años de edad: cada 3 años.
- En mayores de 7 años de edad: cada 5 años.<sup>27</sup>

En el caso de BEXSERO®, se recomienda su indicación acorde a la epidemiología local, para lograr la protección contra *Nm B*. No proporciona protección frente a todas las cepas de *Nm B* circulantes.

### 11. Precauciones y contraindicaciones

En el caso de las vacunas tetravalentes conjugadas, hay que tener en cuenta lo siguiente:

- Antecedente de reacción alérgica grave a una dosis previa o a alguno de los componentes de la vacuna.
- Procesos febriles (> 38 °C en las últimas 24 horas) o enfermedades agudas que impliquen compromiso del estado general. Se debe postergar la administración hasta la mejoría clínica del sujeto.
- Se ha observado una relación causal entre la administración de la vacuna meningocócica C conjugada y la recaída del síndrome nefrótico. La estimulación de las células T, generada por la vacuna, determina la producción de citoquinas que podrían mediar el comienzo de la proteinuria.
- No hay datos acerca de la administración subcutánea de la vacuna C conjugada, por lo que no se conoce la posibilidad de alguna toxicidad o una reducción de la eficacia utilizando esta vía de administración. Con relación a BEXSERO®, se deben tener en cuenta las siguientes situaciones:
  - No se debe administrar en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación que pudieran contraindicar inyecciones intramusculares.
  - No hay datos suficientes en pacientes inmunocomprometidos, en el embarazo y durante la lactancia.<sup>22-24</sup>

### 12. Administración simultánea con otras vacunas

Deben usarse sitios de inyección separados en caso de administrar más de una vacuna a la vez.

MENVEO® se administró a los 2, a los 4 y a los 6 meses concomitantemente con vacunas de rutina para los lactantes, que incluyeron la VCN-13. No se observó la interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante, con excepción del serotipo 6B de la vacuna neumocócica en un estudio y contra el serotipo 19A en otro estudio, ambas después de la dosis 3. No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica. Puede administrarse concomitantemente con la vacuna contra dTpa y virus del papiloma humano (VPH) cuádrivalente en los adolescentes entre los 11 y los 18 años.<sup>13,15-17</sup>

Con la información disponible sobre MENACTRA®, se puede aplicar concomitantemente con VCN-13, en sitios separados. En los sujetos con alto riesgo de enfermedad neumocócica, es decir, inmunocomprometidos del grupo I del Ministerio,

el ACIP sugiere un intervalo de un mes entre ambas. Se puede administrar concomitantemente con otras vacunas del Calendario.<sup>18,19</sup>

En relación con BEXSERO<sup>®</sup>, no se dispone de datos de administración simultánea con las vacunas antimeningocócicas conjugadas del serogrupo C ni con vacunas antineumocócicas conjugadas de más amplio espectro. No se puede dar concomitantemente con la vacuna contra pertusis celular. En varios ensayos clínicos, se demostró que la respuesta inmune frente a las vacunas habituales administradas conjuntamente con BEXSERO<sup>®</sup> no resultaba inferior a la obtenida tras la administración de las vacunas habituales administradas solas. Esta vacuna se puede aplicar también en forma simultánea con la vacuna MENVEO<sup>®</sup>, con buena respuesta antigénica a todos los componentes y eventos adversos iguales a los esperados.<sup>28</sup>

### 13. Posibilidad de intercambio

En la actualidad, no hay datos que avalen el intercambio de vacunas cuadrivalentes conjugadas en los lactantes.

**En caso de que el niño hubiese recibido alguna dosis de vacuna antimeningocócica C conjugada y se indicara una vacuna tetravalente para ampliar la protección contra los serogrupos W e Y, se debe respetar el esquema aconsejado, de acuerdo con la edad cronológica del niño. El intervalo mínimo para tener en cuenta, luego de la última dosis de la vacuna meningocócica C, es de 2 meses.**

### REFERENCIAS

- Bosis S, Mayer A, Esposito S. Meningococcal disease in childhood: epidemiology, clinical features and prevention. *J Prev Med Hyg.* 2015; 56(3):E121-4.
- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine.* 2009; 27(Suppl 2):B51-63.
- Pickering LK, Baker CJ, Freed GL, Gall SA, et al. Immunization programs for infants, children, adolescents, and adults: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2010; 49(6): 817-40.
- Rivero Calle I, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martínón-Torres F. Vacunas antimeningocócicas. Situación epidemiológica mundial y estrategias de prevención mediante la vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33(4):257-67.
- Rüttimann R, Gentile A, Macías Parra M, Sáez-Llorens X, et al. A Consensus Statement: Meningococcal Disease Among Infants, Children and Adolescents in Latin America. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(3):284-90.
- Sáfadi M, O’Ryan M, Valenzuela Bravo M, Brandileone M, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine.* 2015; 33(48):6529-36.
- Chile. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio. Enfermedad invasora *Neisseria meningitidis* 2014. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informe%20Neisseria%20meningitidis%20%20SE%204%202014.pdf>.
- Chile. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Informe de Resultados de Vigilancia de Laboratorio. Enfermedad invasora *Neisseria meningitidis* 2016. [Consulta: 3 de septiembre de 2018]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Informe%20Neisseria%20meningitidis%20%20SE%201-22%202016.pdf>.
- Sáfadi MA, Cintra OA. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurol Res.* 2010; 32(3):263-71.
- Efron AM, Sorhouet C, Salcedo C, Abad R, et al. W135 Invasive Meningococcal Strains Spreading in South America: Significant Increase in Incidence Rate in Argentina. *J Clin Microbiol.* 2009; 47(6):1979-80.
- Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis.* 2010; 50(Suppl 2):S45-53.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013; 62(3):52-4.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010; 59(9):273.
- Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccines. The experience in England and Wales. *Vaccine.* 2009; 27(Suppl 2):B20-9.
- Gasparini R, Conversano M, Bona G, Gabutti G, et al. Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17(4):537-44.
- Klein N, Reisinger K, Johnston W, Odrliin T, et al. Safety and Immunogenicity of a Novel Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine Given Concomitantly with Routine Vaccinations in Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(1):64-71.
- Johnston W, Essink B, Kirstein J, Forleo-Neto E, et al. Comparative Assessment of a Single Dose and a 2-dose Vaccination Series of a Quadrivalent Meningococcal CRM-conjugate Vaccine (MenACWY-CRM) in Children 2-10 Years of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(1):e19-27.
- Pina M, Bassily E, Machmer A, Hou V, et al. 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(11):173-83.
- Jackson L, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, 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.
- Klein NP, Baine Y, Bianco V, Lestrate P, et al. One or two doses of quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic in 9- to 12-month-old children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(7):760-7.

21. Gossger N, Snape M, Yu LM, Finn A, et al. Immunogenicity and Tolerability of Recombinant Serogroup B Meningococcal Vaccine Administered With or Without Routine Infant Vaccinations According to Different Immunization Schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307(6):573-82.
22. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2012;379(9816):617-24.
23. Serruto D, Bottomley M, Ram S, Giuliani M, et al. The New Multicomponent Vaccine Against Meningococcal Serogroup B, 4cMenB: Immunological, Functional and Structural Characterization of the Antigens. *Vaccine*. 2012; 30(Suppl 2):B87-97.
24. Vesikari T, Esposito S, Kimura A, Kleinschmidt A, et al. Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age. Poster presented at: 17th International Pathogenic Neisseria Conference. 2010 Sept 11-16. Banff, Canada. P180:167. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: [neisseria.org/ipnc/2010/IPNC\\_2010\\_abstracts.pdf](http://neisseria.org/ipnc/2010/IPNC_2010_abstracts.pdf).
25. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine*. 2016; 34(12):1465-71.
26. Reiner D, Bhuyan P, Eiden J, Ginis J, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of the meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in adult laboratory workers. *Vaccine*. 2016; 34(6):809-13.
27. Argentina. Ministerio de Salud. Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn). Vacunación en Huéspedes Especiales. Lineamientos Técnicos, Actualización. Argentina 2014. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000442cnt-2014-04\\_lineamientos-huespedes-especiales.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf).
28. Vázquez Narváez JA, Gentile A, Macías Parra M, Capdevila A, et al. Immunogenicidad de las vacunas MenB-4C y Men ACWY-CRM administradas conomitante a niños sanos. Estudio aleatorizado, controlado, de fase 3B. Póster presentado en XVII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica - SLIPE 2017. 8-11 noviembre 2017. Cancún, México. [Consulta: 31 de agosto de 2018]. Disponible en: [www.amipmx.com/congresoslipe2017/trabajos/IC129.pdf](http://www.amipmx.com/congresoslipe2017/trabajos/IC129.pdf).