



# Calendario Nacional de Vacuncion año 2015: Varicela y Meningococo

*Prof. Dra Angela Gentile  
Hospital de Niños R. Gutiérrez  
Sociedad Argentina de Pediatría*

# Varicela

- Infección primaria del virus varicela-zoster (Herpesvirus).
- Exantema vesicular generalizado. Polimorfismo local y regional. La mayoría de los casos en preescolares y escolares (3/6 años).
- Mayor gravedad en R.N., adultos, embarazadas e inmunocomprometidos.
- Durante mucho tiempo no se percibía como problema importante en Salud Pública.

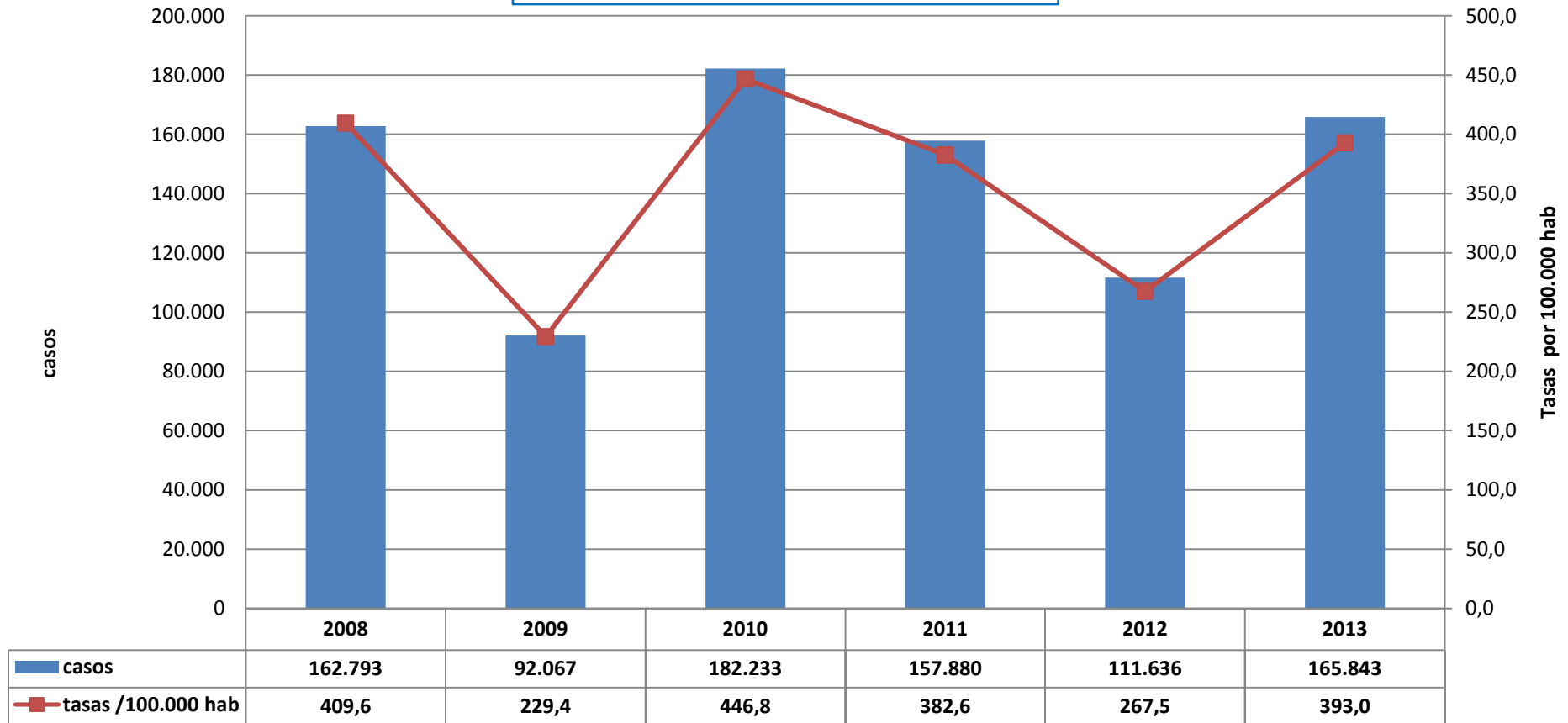


# Varicela – formas de transmisión

- Se transmite por contacto directo o por secreciones respiratorias. El virus penetra por vía respiratoria.
- Contagia desde 1-2 días previos y hasta 5-6 días luego de la aparición del rash.
- Incubación: 14 – 16 (rango 10-21) días del contacto con el virus (cuadro de varicela o Herpes zoster)
- Tasa de ataque secundario en convivientes: 70-90% (HZ cinco veces menor)

# Carga de enfermedad en Argentina

**Casos y tasas de varicela  
Años 2008 a 2013. Argentina**

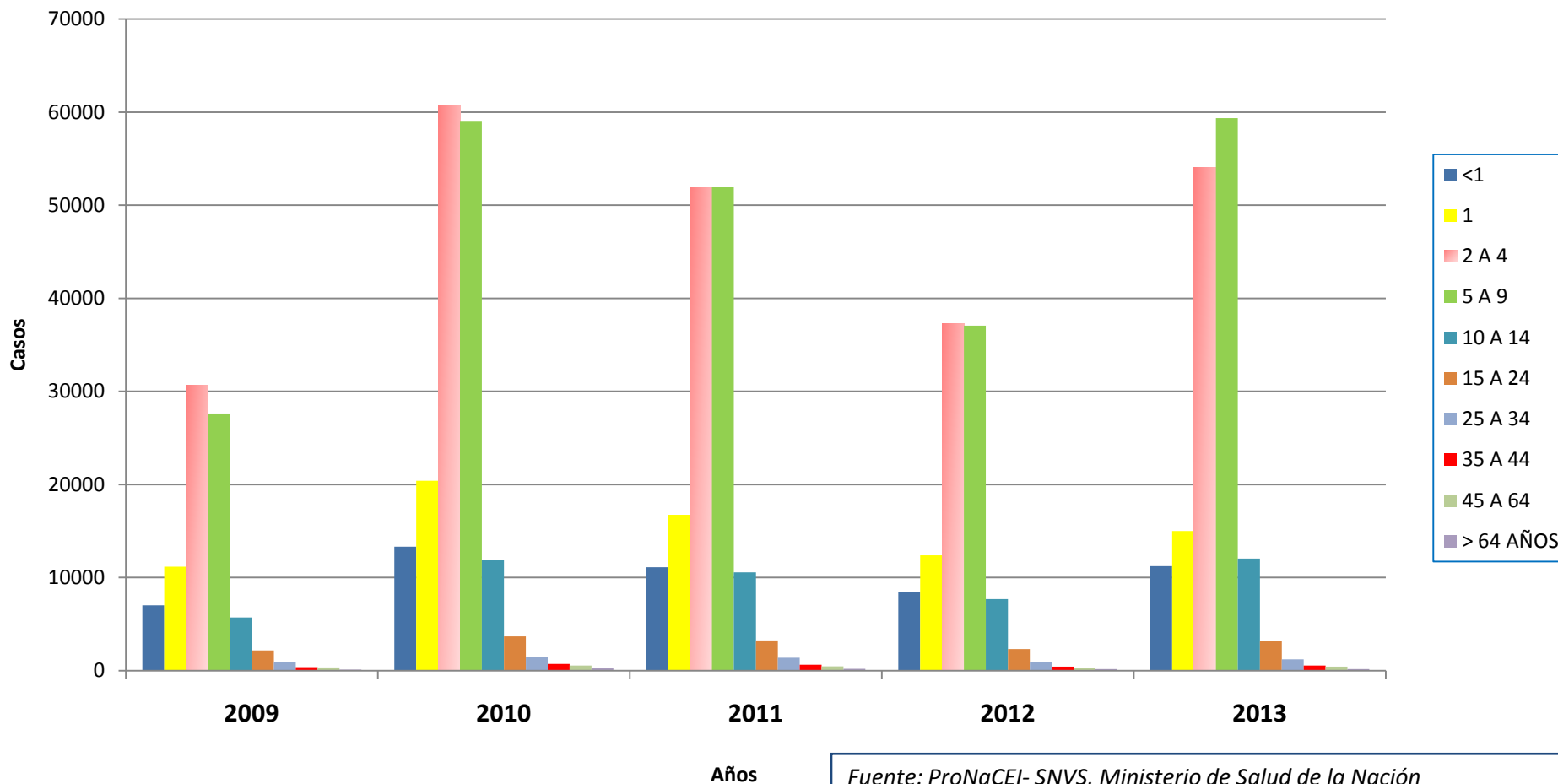


Promedio anual: 145.408 casos/ año

Fuente: ProNaCEI- SNVS, Ministerio de Salud de la Nación

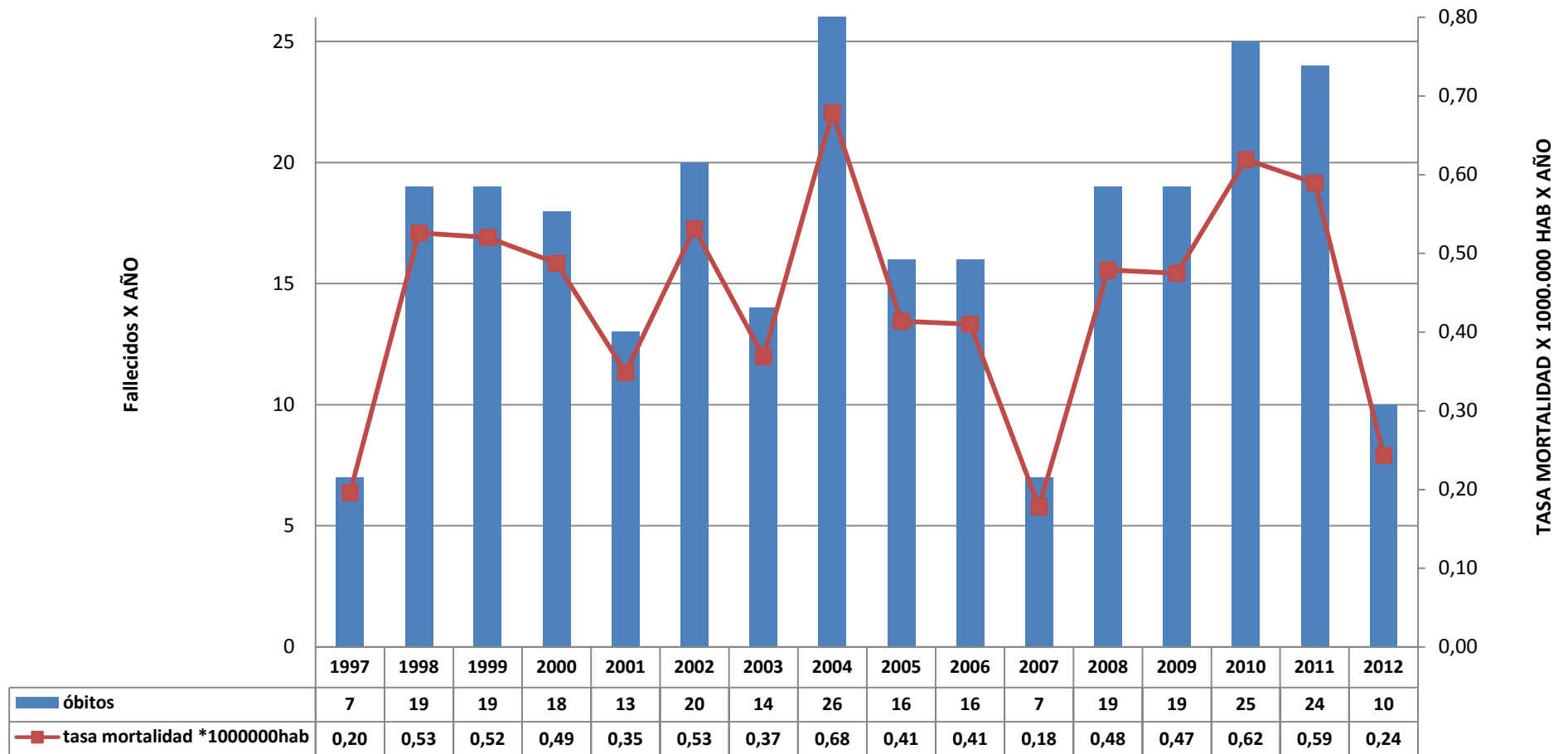
# Carga de enfermedad en Argentina

Casos de varicela según grupo etario  
Años 2009 a 2013. Argentina



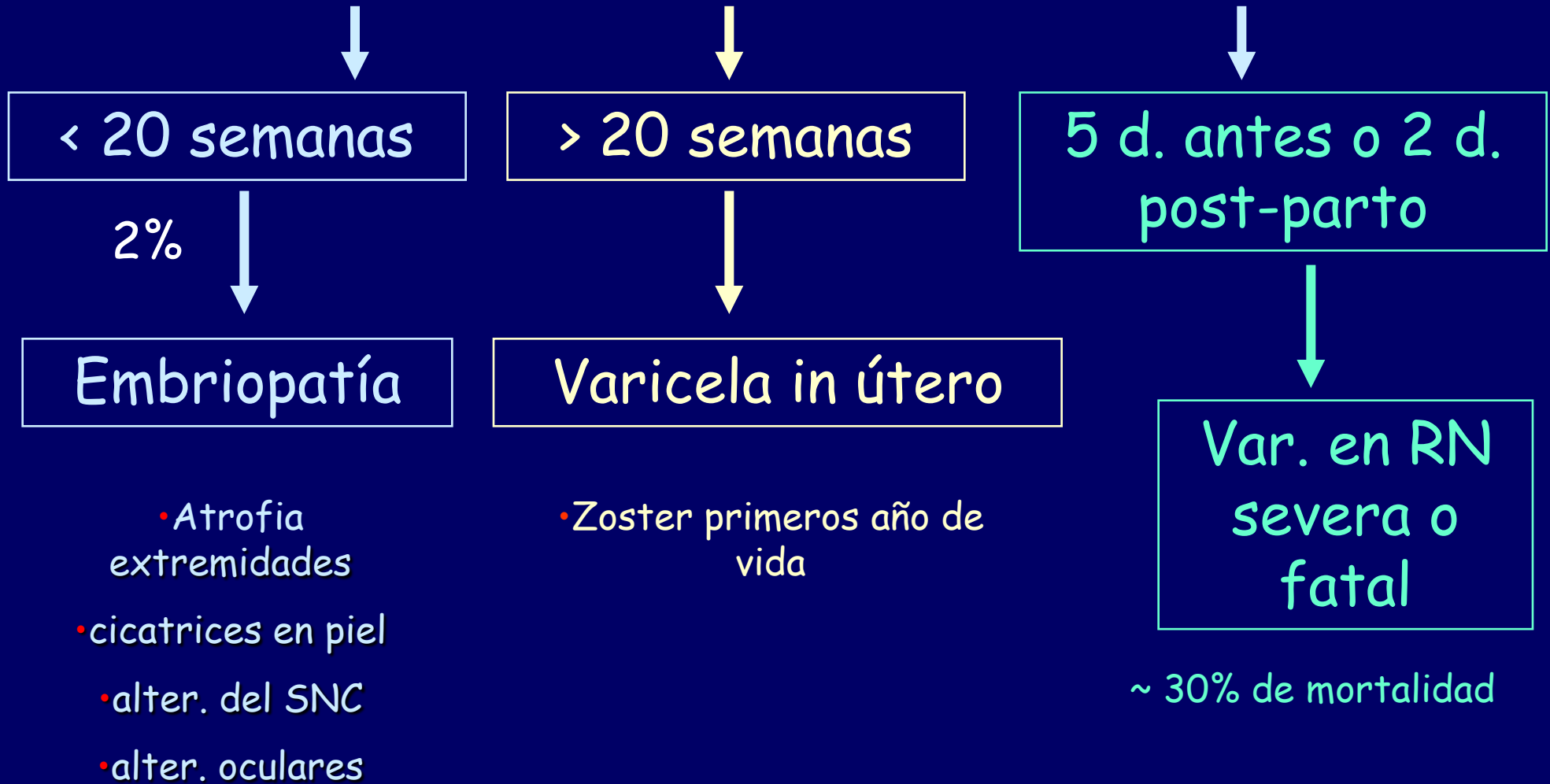
Fuente: ProNaCEI- SNVS, Ministerio de Salud de la Nación

## Casos y tasas de mortalidad por varicela Años 1997 A 2012. ARGENTINA

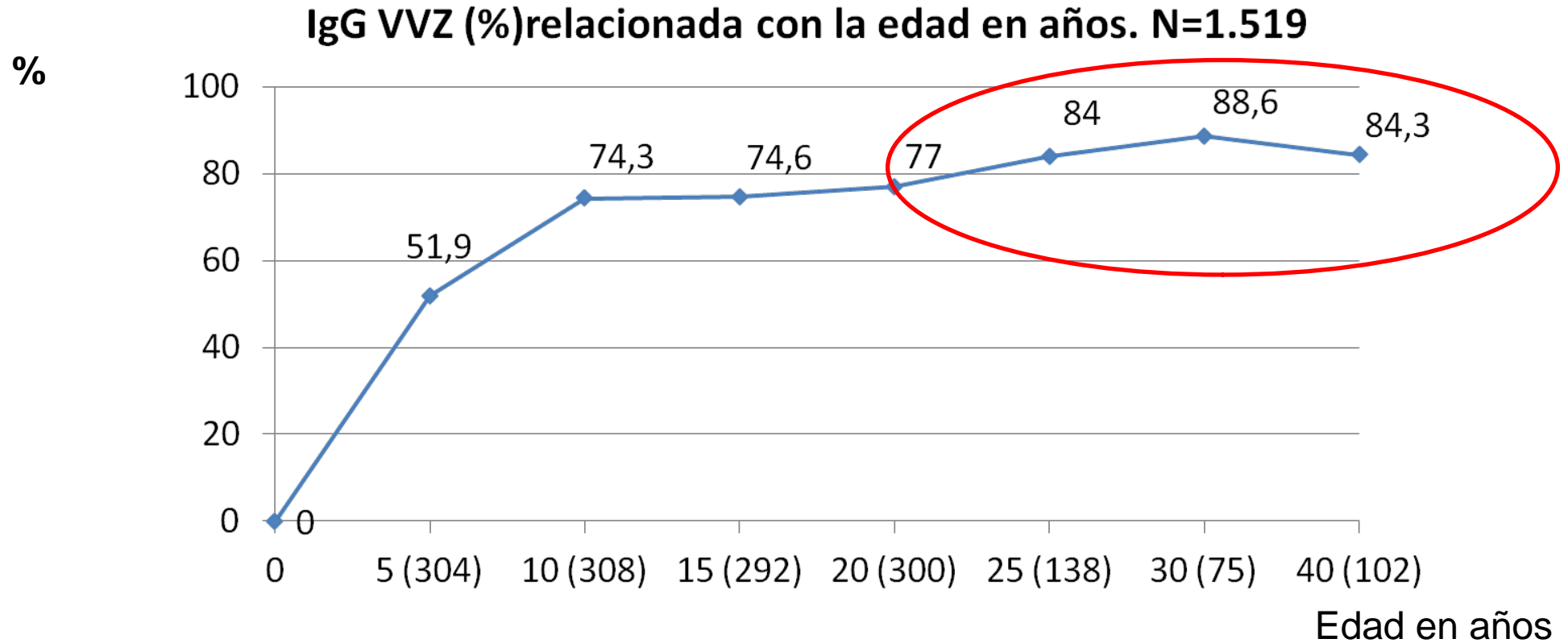


Fuente: Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación

# Varicela y embarazo



# Prevalencia de Seropositividad en Buenos Aires y Córdoba



***Gentile A y col. Prevalencia de varicela en una población de Buenos Aires y Córdoba. Arch Arg Ped 2000; (98(2))***



# Validez del interrogatorio en relación a la serología de VVZ

Interrogatorio antecedente VZ	IgG antiVZ		Total
	(+)	(-)	
Positivo	<b>729</b>	<b>156</b>	885
Negativo	<b>319</b>	<b>251</b>	570
Total	1048	407	1455

**VPP: 82.3%**  
**VPN: 44.0%**

**S: 69.5%**  
**E: 61.6%**

*Gentile A y col. Prevalencia de varicela en una población de Buenos Aires y Córdoba. Arch Arg Ped 2000; (98(2))*

# Validez del interrogatorio en relación a la serología de VVZ por grupos de edad

<b>Grupos de edad</b>	<b>Sensibilidad</b> %	<b>Especificidad</b> %	<b>VPP</b> %	<b>VPN</b> %
1-10 años	62	80.1	84	55.5
11-15 años	78.5	37.5	78.9	37
≥ 16 años	70	41.4	82	27.2

*Gentile A y col. Prevalencia de varicela en una población de Buenos Aires y Córdoba. Arch Arg Ped 2000; (98(2))*

# Prevención

---

- *Profilaxis pre-exposición:*  
Vacuna antivaricela
  - *Profilaxis post-exposición:*  
Vacuna antivaricela  
Gammaglobulina IM o EV  
Aciclovir
-

# Profilaxis pre exposición: personas susceptibles a Varicela: Intervenciones posibles

## 1- Vacuna antivariçela:

- Huéspedes sanos susceptibles.
- Dentro de las 3-5 días post exposición.

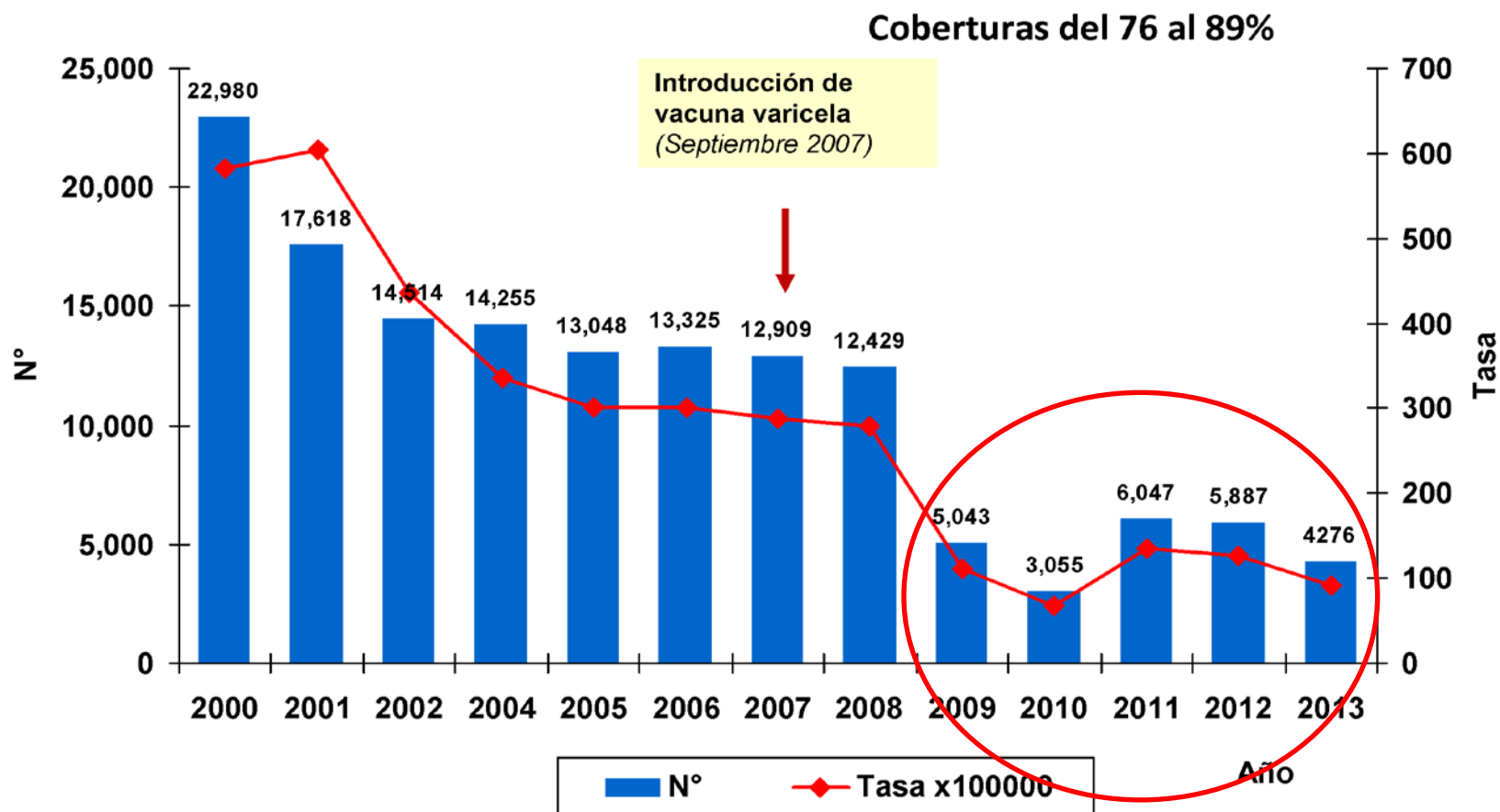
## 2- Gamaglobulina Hiperinmune VZ:

- Huésped con riesgo de varicela grave.
- Lo antes posible y hasta 10 días postexposición.

## 3- Aciclovir :

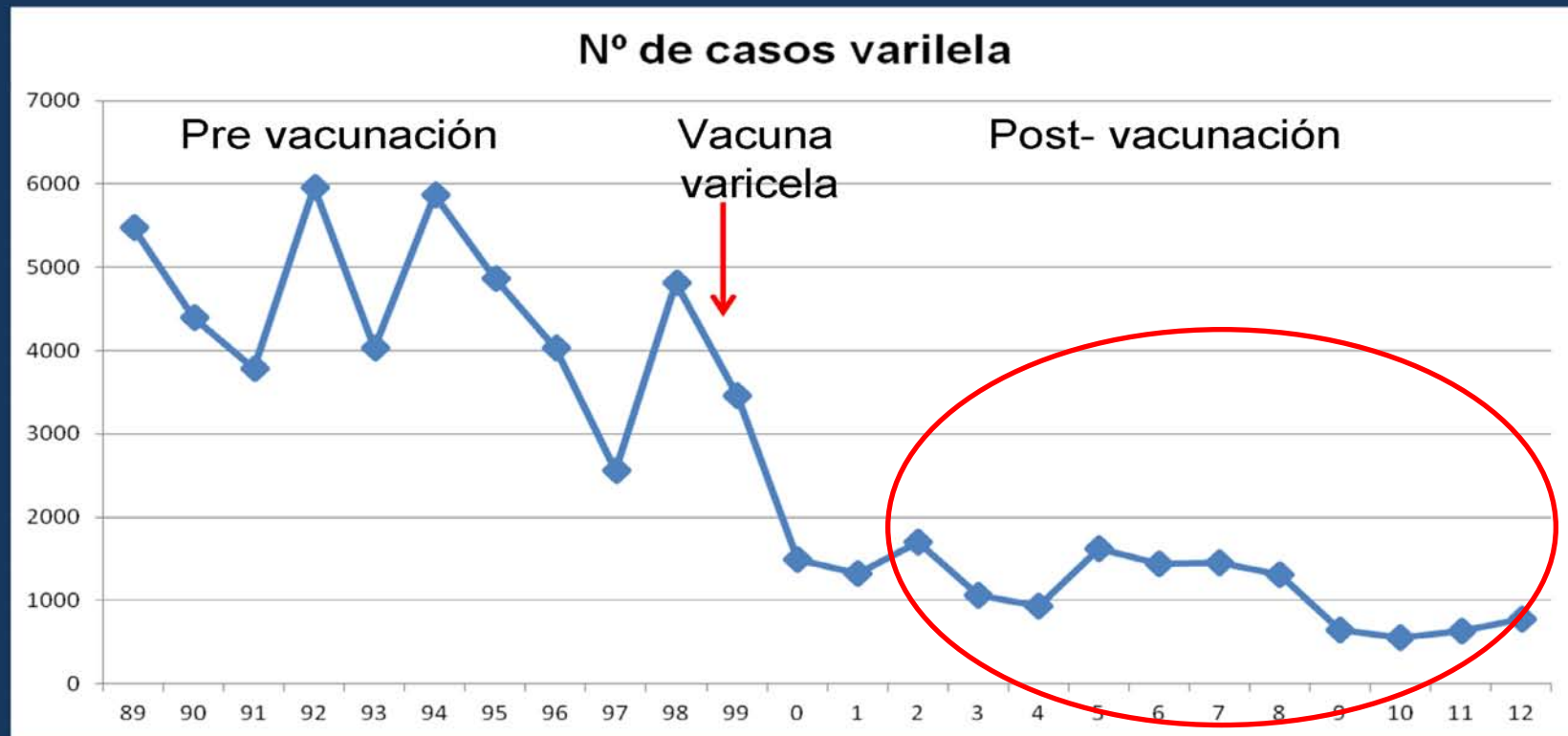
- En caso de contraindicación en el uso de vacuna.
- Sólo en inmunocomprometidos.
- A partir del 7°-9° día, durante 7 días.

## Casos notificados y tasas (x 100.000 hab) de varicela Costa Rica, 2000 a 2013



Fuente: Vigilancia Epidemiológica, Ministerio de Salud de Costa Rica

# Casos de varicela distribución anual de casos 1989- 1998 (pre-vacunación) 2000- 2012 (post-vacunación)



# Varicela - Clínica

## VARICELA EN NO VACUNADOS

- Rash generalizado que progresa de mácula a pápula y luego a vesícula y pústula. Progresión cefalocaudal y las lesiones se concentran más frecuentemente en troco.
- Prurito leve a moderado
- En niños sanos se producen cuadros leves, puede estar acompañado de malestar y fiebre durante 2 a 3 días.
- En los adolescentes y adulto la enfermedad se presenta de forma más severa con alta incidencia de complicaciones.
- El diagnóstico es clínico



## VARICELA EN VACUNADOS (Breakthrough Varicella)

- Generalmente cuadros leves. Desarrollan menos de 50 lesiones sin fiebre
- Rash predominantemente maculopapular que vesicular.
- Evolución más corta
- Ocurre a partir del día 42 de la vacunación. Frecuencia 1 cada 5 niños con 1 dosis.
- 25%-30% de los casos con una dosis de vacuna presentan el cuadro clásico.
- A veces es necesario estudios de laboratorio para su confirmación.



# Manifestaciones Clínicas de Alerta

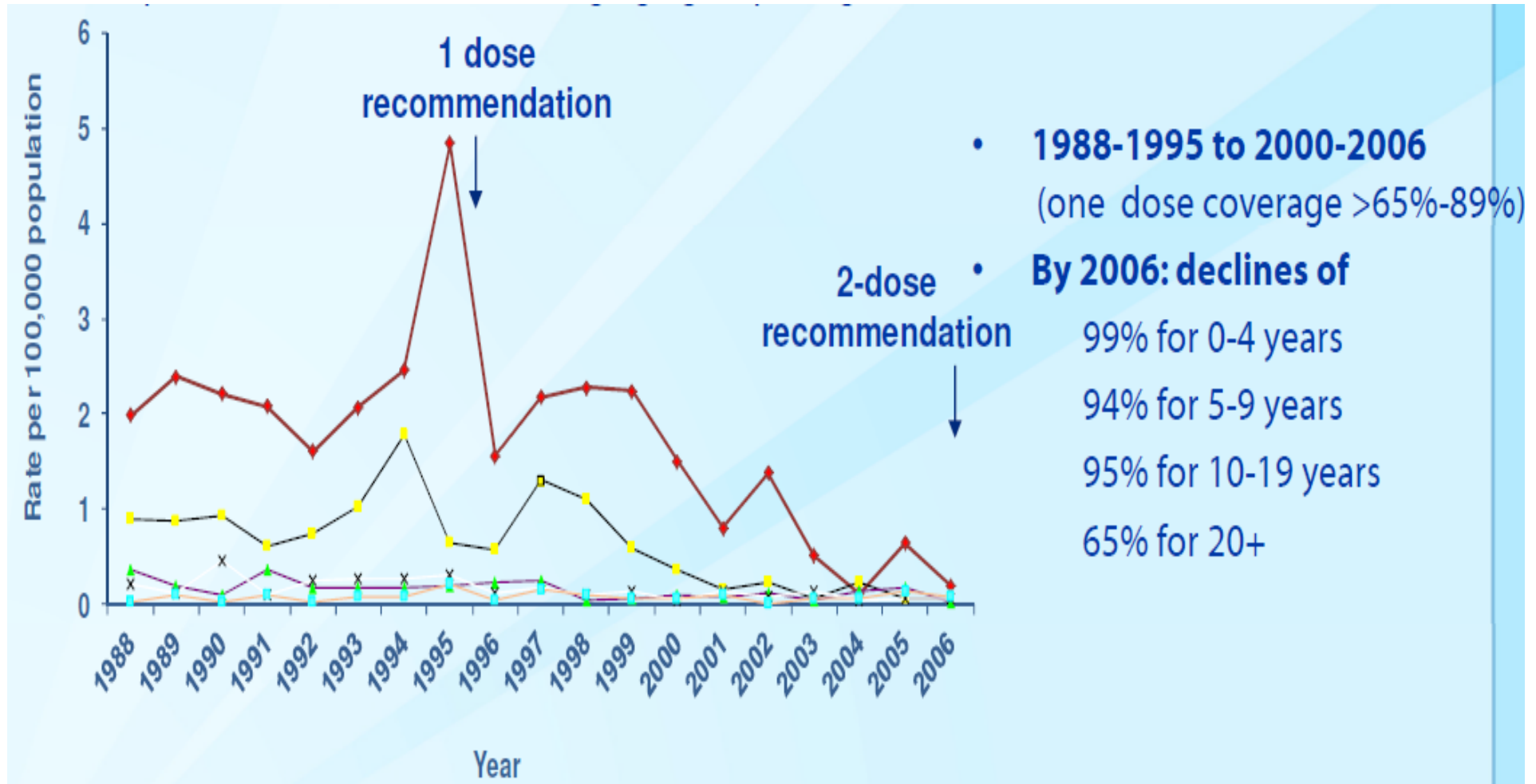
- Monomorfismo lesional
- Transformación hemorrágica
- Fiebre alta persistente
- Reaparición de la fiebre
- SDR, trastornos del sensorio
- Celulitis
- RNPT, adolescentes y adultos
- Caso secundario en la familia



# Factores de riesgo de falla de la vacuna. 1 dosis

- Errores de cadena de frío
- Menor edad de vacunación (12-14 meses vs >15 meses)
- Tiempo desde la vacunación
- Condiciones y medicamentos preexistentes
  - Esteroides altas dosis al tiempo de la exposición a vacuna
- Proximidad menor a 28 días entre Triple viral y Varicela(si no van simultaneas)

# USA: Programa de vacunación de 1 dosis: impacto en hospitalizaciones



# Impacto de la vacunación rutinaria contra Varicela en niños de un año en Uruguay: 1997–2005<sup>1</sup>

---

- A fines de 1999 se introdujo la vacunación rutinaria en Uruguay a partir al año de vida, única dosis
- Vacuna Varilrix<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline)
- Información recolectada del Hospital Pediátrico de referencia (internados) y a partir de dos sistemas privados de salud en Montevideo (ambulatorios)
- Se comparó la proporción de internados por varicela y de consultas ambulatorias desde 1997-1999 a 2005 en los siguientes grupos:
  - <1 año, 1-4, 5-9 y 10-14 años

<sup>1</sup> J Quian y col. Arch Dis Child 2008;93:845–850. doi:10.1136/adc.2007.126243

# Efectividad de Vacuna de Varicela: 2 dosis. Experiencia post aprobación

Altamente probable que una segunda dosis en niños mejore la performance de la vacuna de varicela

Author	Country	Vaccine	Vaccine Effectiveness	Study method Setting/Design
			All disease	
Gould, PIDJ 2009	USA	Varivax	88%	School outbreak retro/pros cohort
Nguyen, PIDJ 2010	USA	Varivax	95%	School outbreak retro/pros cohort
Shapiro, JID 2011	USA	Varivax	98%	Case-control study
Genoz, Hum Vaccine 2013	Spain	Unspec.	97%	Case-control study

# Esquemas una dosis vs dos dosis

- ✓ Si el objetivo es disminuir mortalidad y morbilidad por varicela severa..... 1 dosis suficiente (pero pueden aun producirse brotes)
- ✓ Si el objetivo es además eliminar la circulación viral, reduciendo los brotes y el numero total de casos .... 2 dosis (mayor efectividad y duración de inmunidad)

# Principales bacterias involucradas en meningitis y septicemia

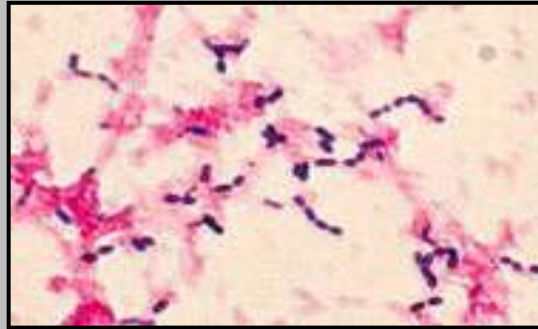


**Hib<sup>1</sup>**

La enfermedad por Hib ha sido virtualmente eliminada en los países que introdujeron vacunación

**1987<sup>2,3</sup>**

**Vacuna conjugada Hib  
Argentina 1998 (PAI)**

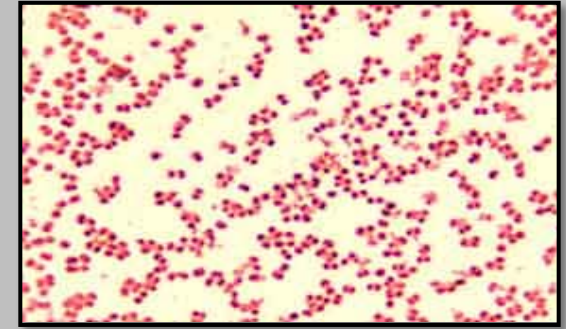


***S pneumoniae*<sup>1</sup>**

La enfermedad neumocócica se ha reducido drásticamente en los países que han implementado su vacunación \*

**2000–2009<sup>1,2,4</sup>**

**Vacuna conjugada Spn\*  
Argentina 2012 (PAI)**



***N meningitidis*<sup>1</sup>**

*N meningitidis* sigue siendo causa principal de meningitis y septicemia

**Presente<sup>2</sup>**

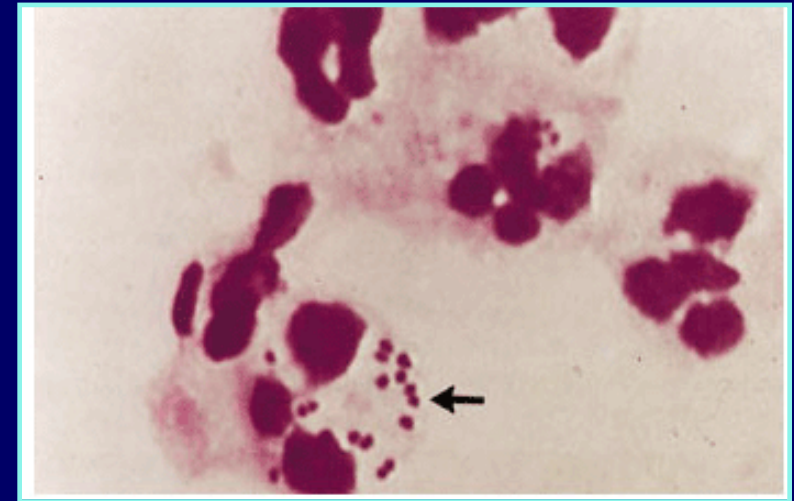
\*PCV=7- and 13-valent pneumococcal glycoconjugate vaccines.

Images courtesy of CDC. Public Health Image Library (PHIL) (Hib and *S pneumoniae*) and Swiss Tropical Institute (*N meningitidis*).

1. Bacterial meningitis. World Health Organization website. <http://www.who.int/nuvi/meningitis/en/index.html>; 2. Stoddard J, et al. *Hum Vaccin*. 2010;6:219-223; 3. Invasive *Haemophilus influenzae* type B (Hib) Disease Prevention. World Health Organization website. <http://www.who.int/nuvi/hib/en/>; 4. *Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcus). World Health Organization website. <http://www.who.int/nuvi/pneumococcus/en/index.html>.

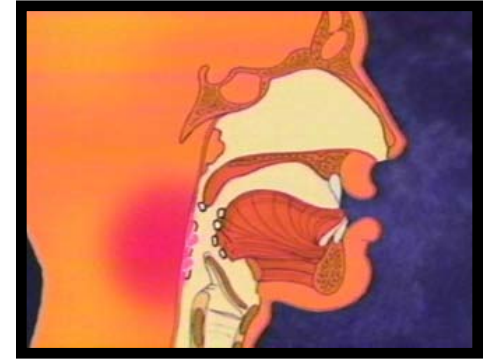
# *Neisseria meningitidis*

- Diplococo Gram-negativo encapsulado<sup>1</sup>
- Patógeno estrictamente humano<sup>1</sup>
- La portación asintomáticas es muy común
  - Prevalencia de portación: ~1–35%<sup>2</sup>
  - <1% de los portadores desarrollan síntomas
- Transmisión<sup>4</sup>
  - Secreciones respiratorias
  - Contacto directo
  - Periodo de incubación: 2–10 días



Gram de LCR con *N meningitidis*  
Las flechas señalan las bacterias<sup>5</sup>

# ***Neisseria meningitidis* – Trasmision y colonizacion**



**-Colonizacion: 8-25% de la poblacion**

**-1 a 2% en lactantes**

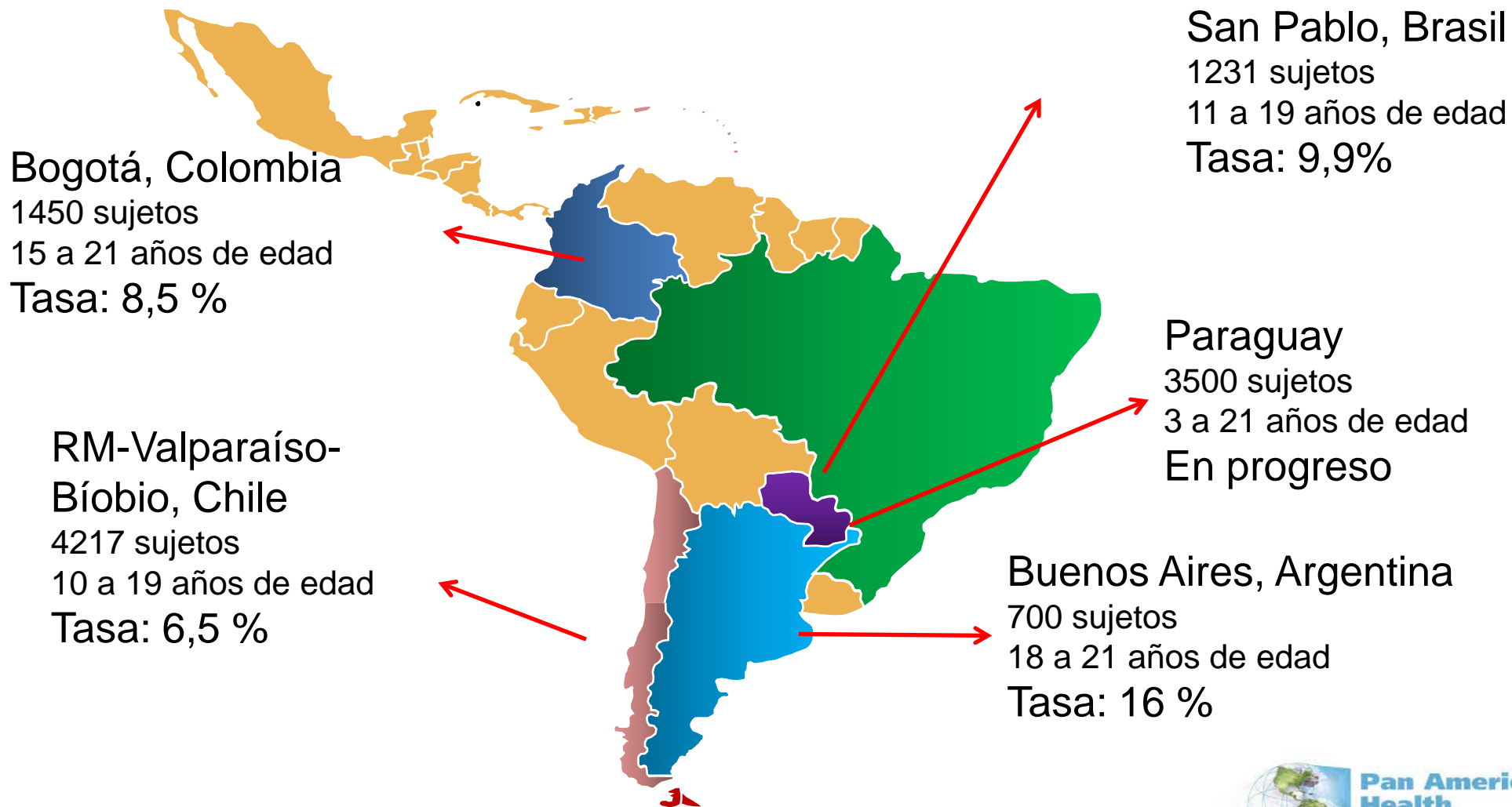
**- 15 a 25% en adolescentes y adultos jovenes**

**-Duracion de la colonizacion: dias a meses (3 a 9 meses)???**

**Arch Dis Child 1999; 80:290-296  
Epidemiol Infect 1987; 99:591-601  
Lancet 2002; 359:1829-1831  
J Infect Dis 2005; 191:1263-1271  
Lancet 2007; 369: 2196-210**



# Estudios de portación en América Latina

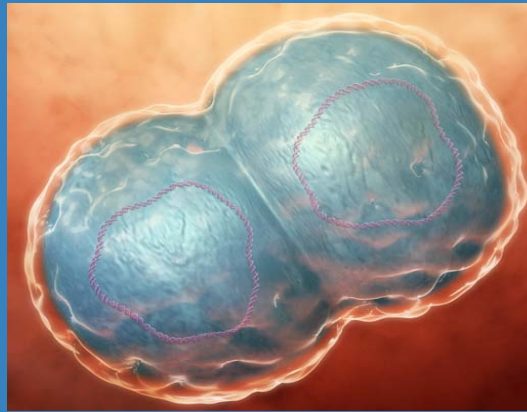


# Fuentes de Diversidad Genética de *Neisseria meningitidis*

## Fuentes de variación genética, mutación, y daño de DNA

- Infidelidad de la replicación
- Mutación
- Recombinación
- Arreglos cromosómicos
- Transferencia horizontal de genes
- Transformación

## Fase de Variación



## Población microbiana seleccionada:

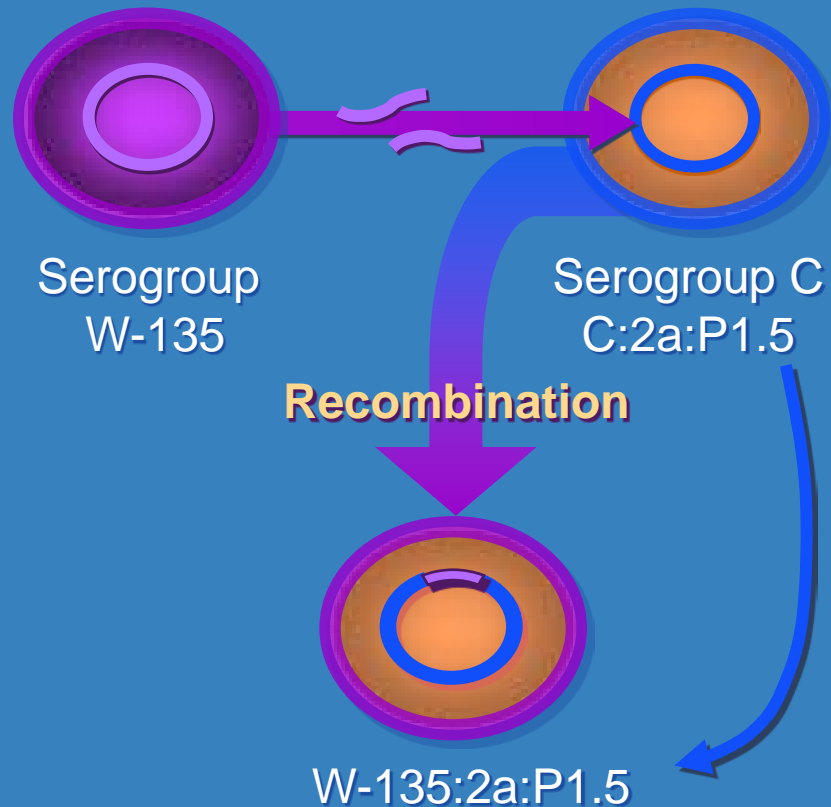
*Apto para sobrevivir*

- Virulencia
- Resistencia a antibiótico
- Variación de la cepa
- Biodiversidad

## Presiones selectivas:

- Nichos ambientales
- Respuestas inmunológicas
- Antibióticos

# *Neisseria meningitidis* y cambio capsular : Emergencia del serogrupo W-135



## ☐ Cambio Capsular

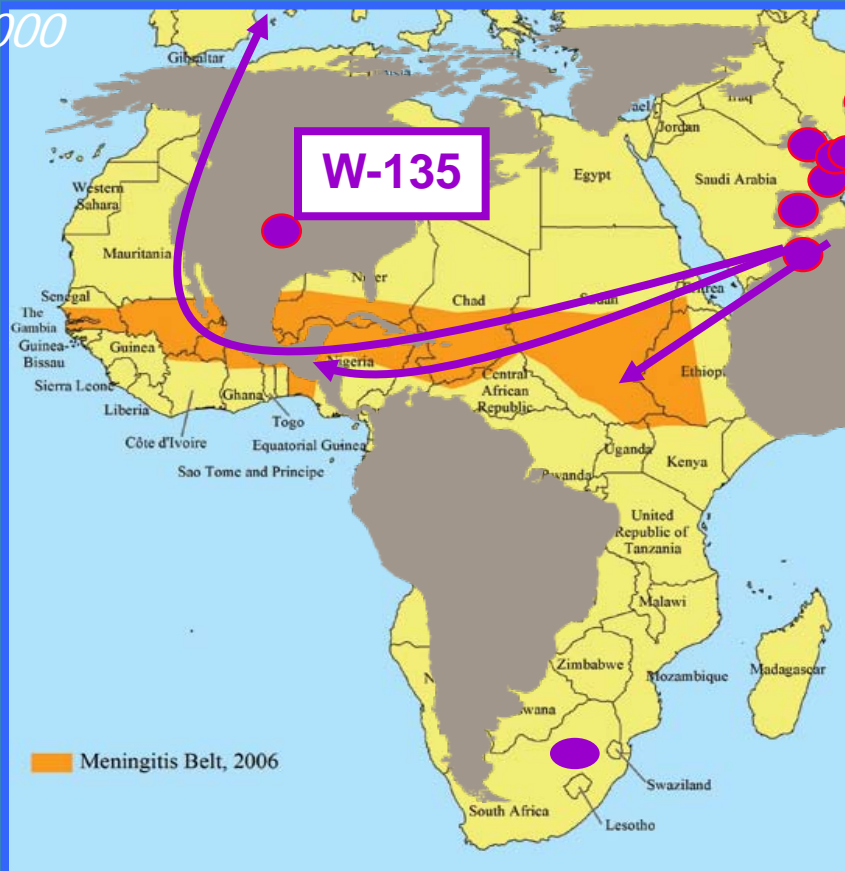
Cambia el fenotipo capsular lo cual da como resultado la emergencia de un nuevo serogrupo.

- Ejemplo: W-135, X, e Y

# Origen de la Propagación de *Neisseria meningitidis* Serogrupo W-135

## Brotos Internacionales de serogrupo W-135<sup>4,5</sup>

2000



Comenzó en Arabia Saudita durante la peregrinación del Haj de

por todo el mundo por los peregrinos

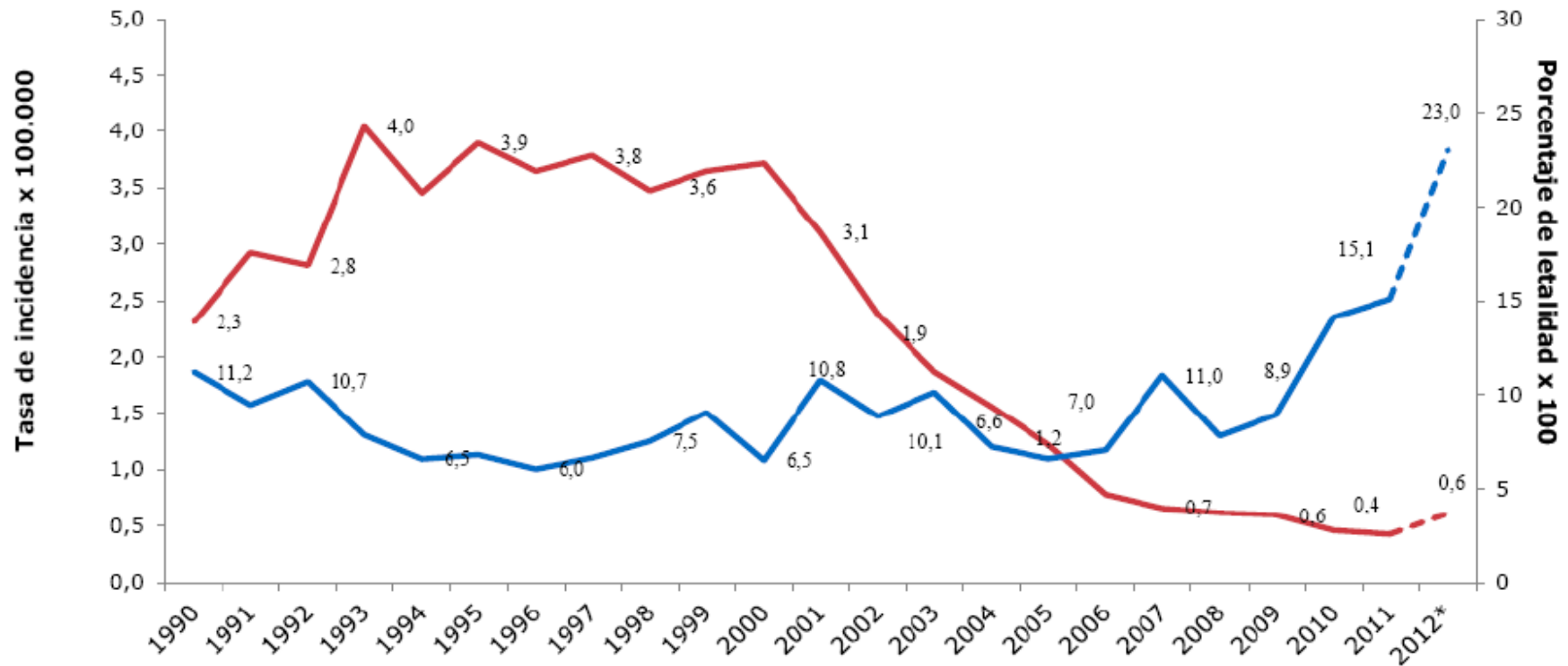
se convirtió en una causa común de enfermedad en el cinturón meningítico de África, donde la propagación epidémica se debió principalmente como consecuencia del serogrupo A<sup>1,2</sup>

Recientemente se ha convertido en epidémica en Sudáfrica<sup>3</sup>

Casos propagados desde África a Europa, Asia, y Norte América<sup>1,2</sup>

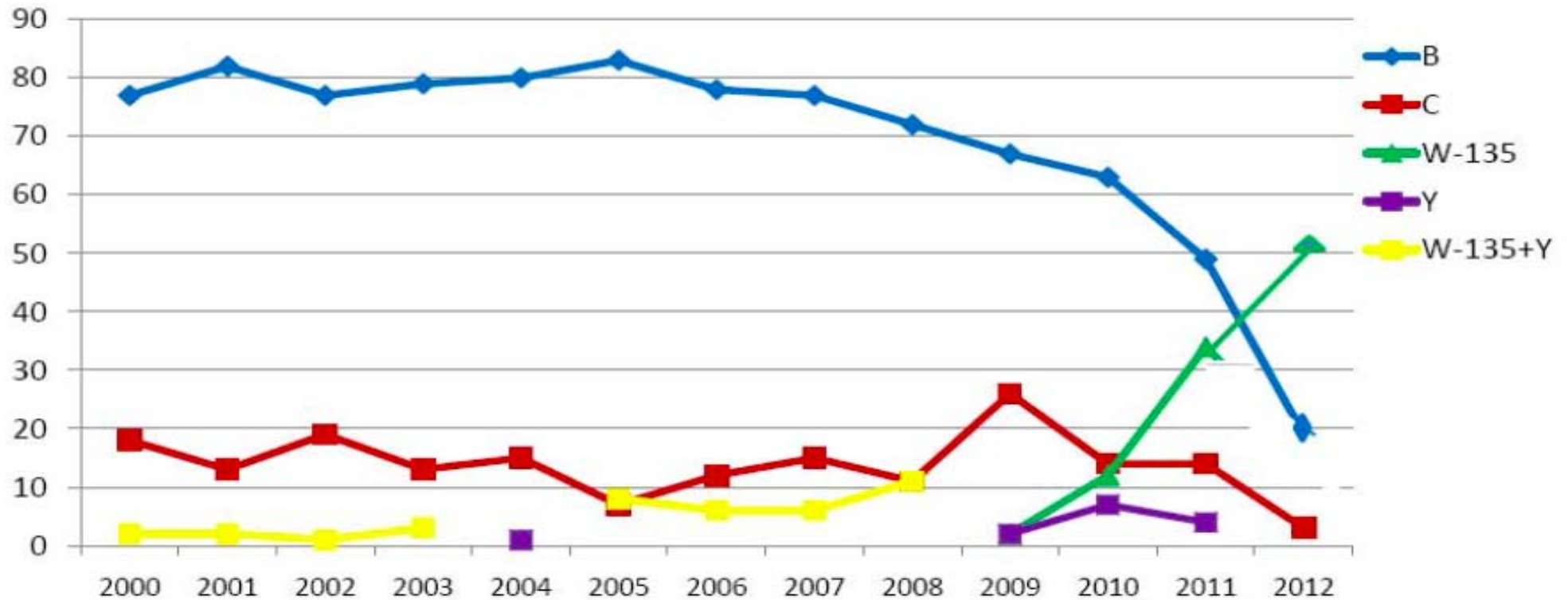
Puntos que representan brotes por serogrupo W-135.

# Incidencia/letalidad 1990-2012

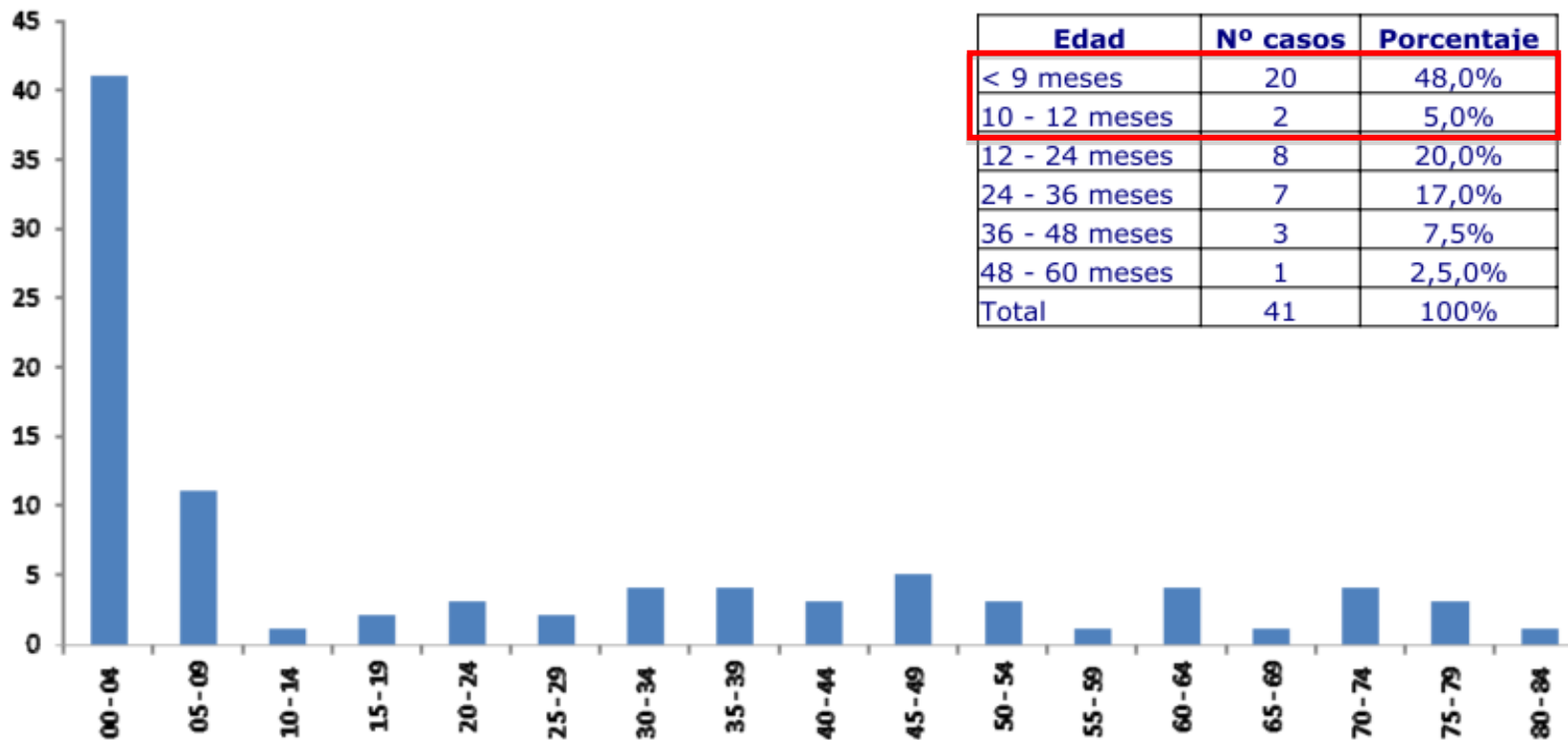


# Distribución de serogrupos

## Disminución serogrupo B/aumento de W



# Distribución de casos por edad 2012



(\*) Información preliminar hasta la SE 41.

Fuente: Formularios ENO, Departamento de Epidemiología – DIPLAS/MINSAL.

Mayor N° de casos, < de 1 año

Recién Nacido	BCG	Tuberculosis
		Hepatitis B

Lo fundamental obtener adecuadas coberturas de vacunación

	Vacunas	Enfermedades
12 meses	Antimeningocócica	Enfermedad Meningocócica
	Tres vírica	Sarampión, Rubéola, Paperas
	Neumocócica conjugada	Enfermedades por Neumococo
18 Meses	Pentavalente	Hepatitis B Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva H. Influenza B
	Polio oral	Poliomielitis
	Hepatitis A*	Hepatitis A
1° Básico	Tres vírica	Sarampión, Rubéola, Paperas
	dTp (acelular)	Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva
Niñas de 4° Básico	VPH	Infección por Virus Papiloma Humano
8° Básico	dTp (acelular)	Difteria, Tétanos, Tos Convulsiva
Adultos de 65 años	Neumocócica Polisacárida	Enfermedades por Neumococo

\*Sólo para la Región de Arica y Parinacota y Tarapacá

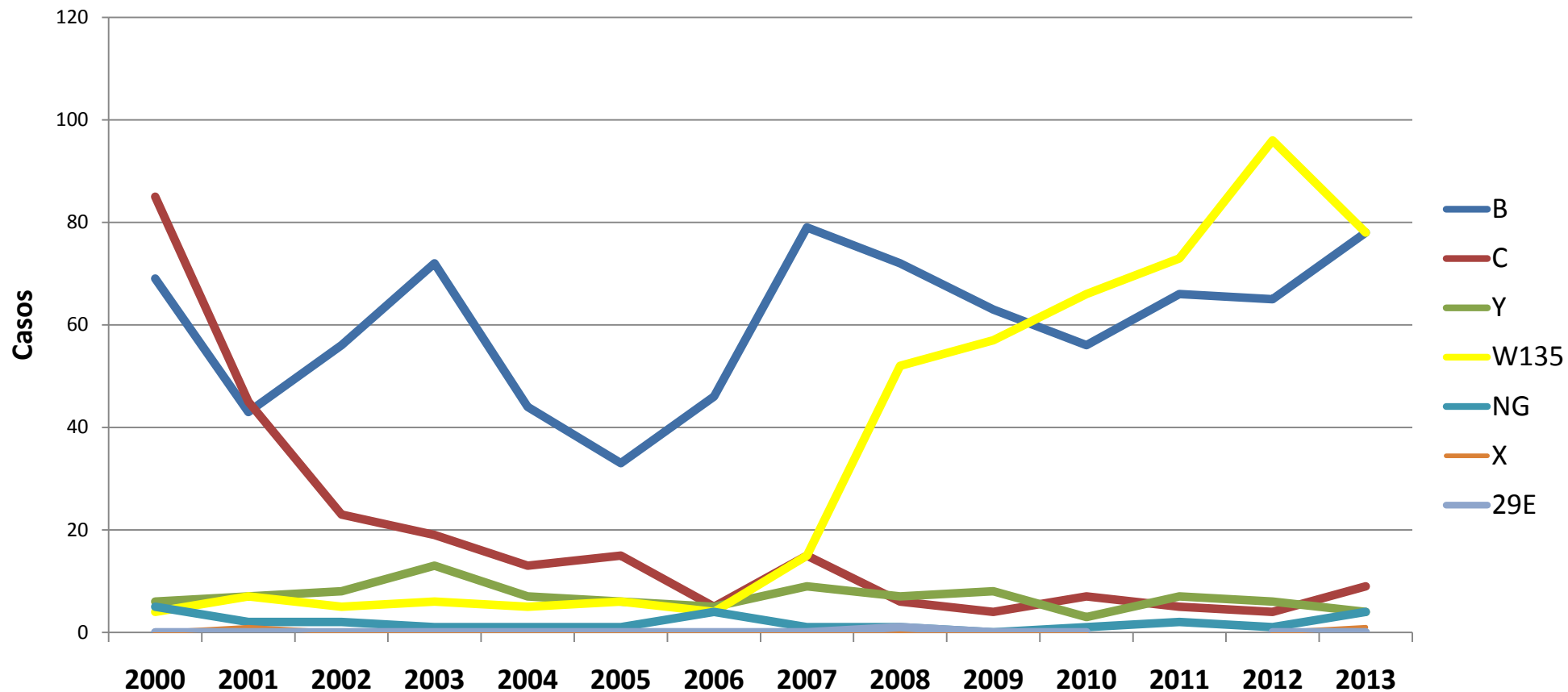
SALUD RESPONDE  
600-360-7777

www.minsal.cl  
Búscanos en



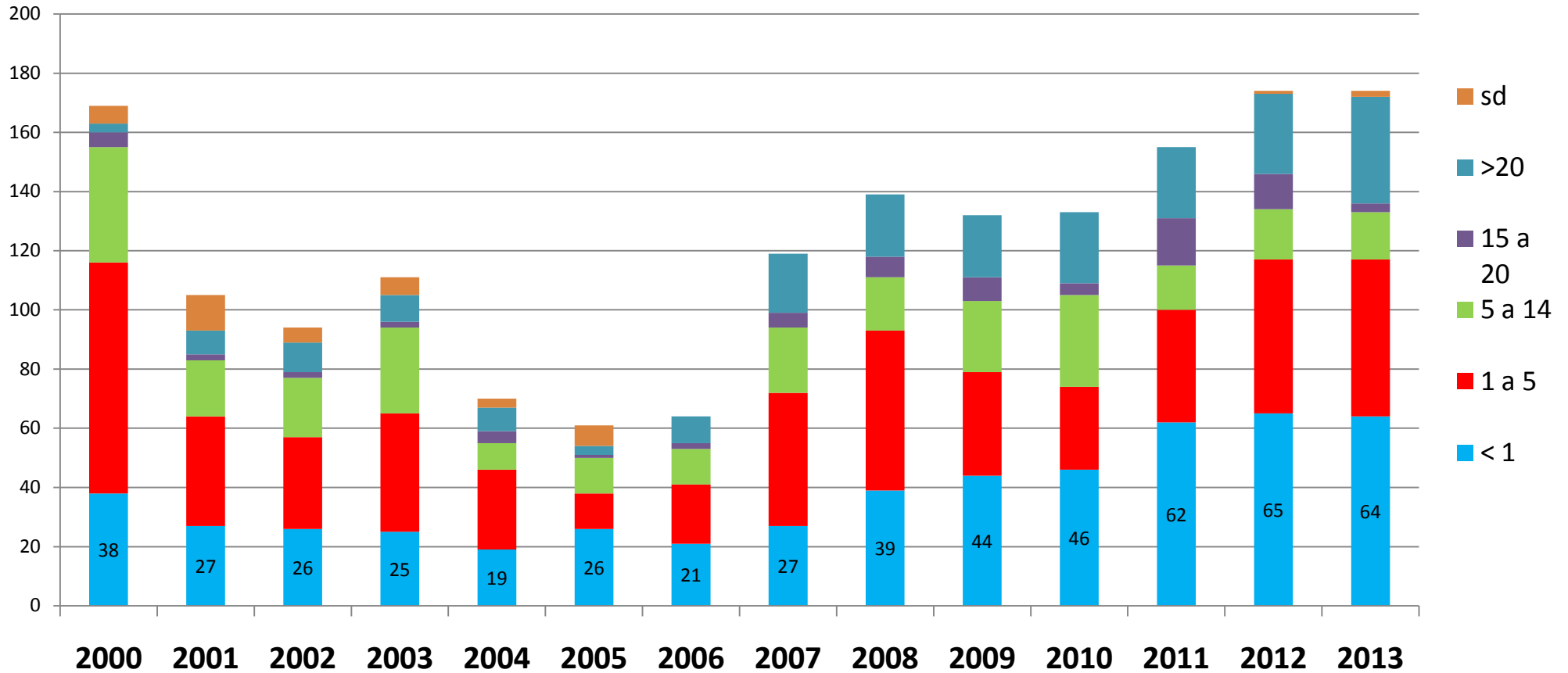


# Distribución por serogrupos Argentina 2000 a 2013



Fuente: ProNaCEI-INEI-Anlis- Malbran- SNVS-C2

# Casos de EIM según grupo etario. Argentina 2000 a 2013



Fuente: ProNaCEI-INEI-Anlis- Malbran

# CARGA DE ENFERMEDAD MENINGOCOCICA A TRAVES DE UNIDADES CENTINELAS EN ARGENTINA

**Autores:** A. Gentile<sup>1</sup>, J. Bakir<sup>1</sup>, M.R. Agosti<sup>2</sup>, G. Ensinck<sup>3</sup>, H. Abate<sup>4</sup>, A. Gajo Gane<sup>5</sup>, A. Santillan<sup>6</sup>, A. Efron<sup>7</sup>, R. Rüttimann<sup>8</sup> y Grupo de Trabajo<sup>9</sup>.

1. Hosp. de Niños R. Gutierrez, Bs As, 2. Hosp. de Niños Sor Ludovica Htal, La Plata, 3. Hosp. de Niños Vilela, Rosario, 4. Hosp. Pediátrico Notti, Mendoza, 5. Hosp. Pediátrico J. Pablo II, Corrientes, 6. Hosp. de Niños E. Perón, Catamarca, 7. Instituto Nacional de Microbiología Malbran, Bs As, 8. Funcei, Bs As.

9. Grupo de trabajo: JCD Morales, C Vescina, Oderiz S, N Miguez, A Badano, MF Lución, M Turco, C Aguirre, N Duci, P Carrizo Herrera, P Valdez, M Regueira. C Sorhouet, L Gaita y M Moscoloni.  
Argentina

# Población

## Estudio de base Hospitalaria: 6 centros

**Catamarca:**  
N vigilados: 4115  
Casos EM: 0

**Mendoza:**  
N vigilados: 16458  
Casos EM: 4



**Corrientes:**  
N vigilados: 8495  
Casos EM: 1

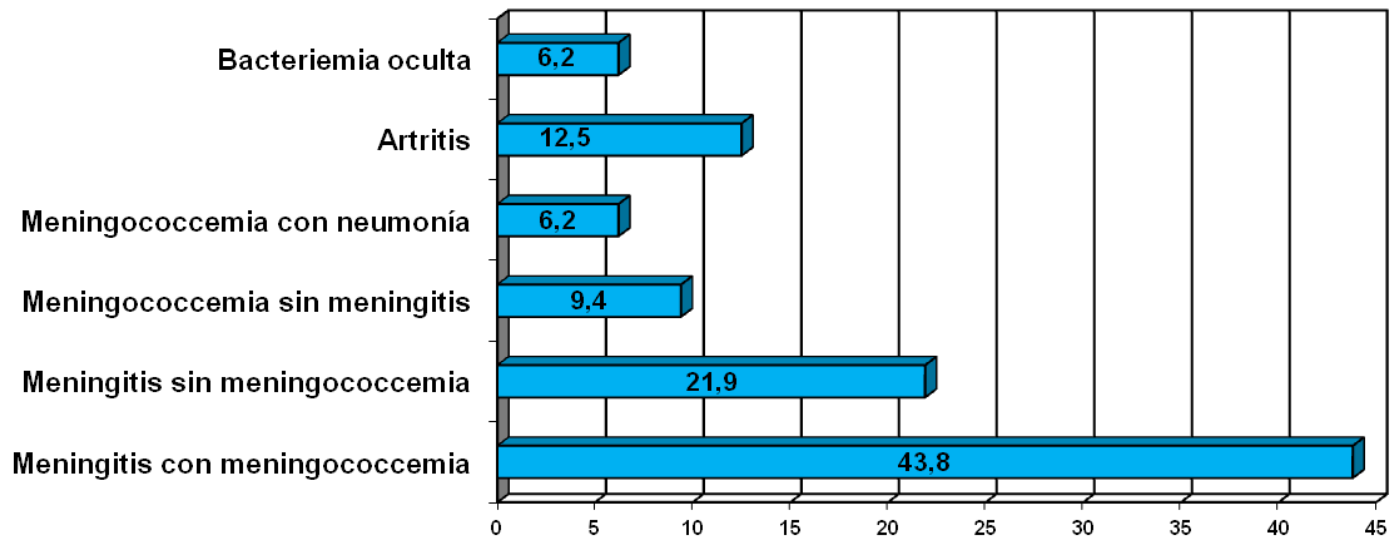
**Rosario:**  
N vigilados: 7624  
Casos EM: 6

**CABA:**  
N vigilados: 10007  
Casos EM: 5

**La Plata:**  
N vigilados: 14435  
Casos EM: 16

# CARGA DE ENFERMEDAD MENINGOCOCICA A TRAVES DE UNIDADES CENTINELAS EN ARGENTINA

Manifestaciones clínicas

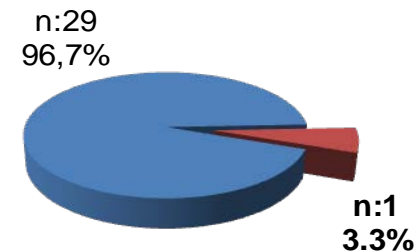
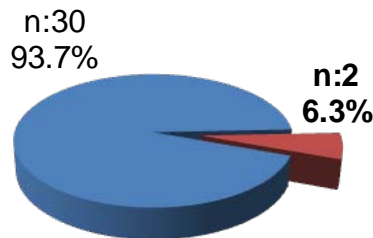
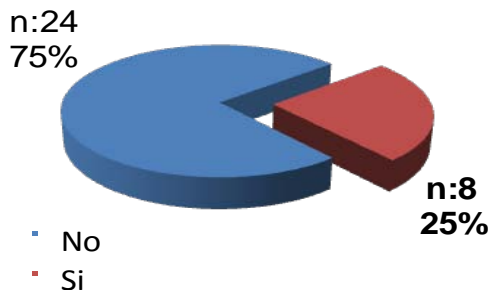


## Complicaciones

## Letalidad

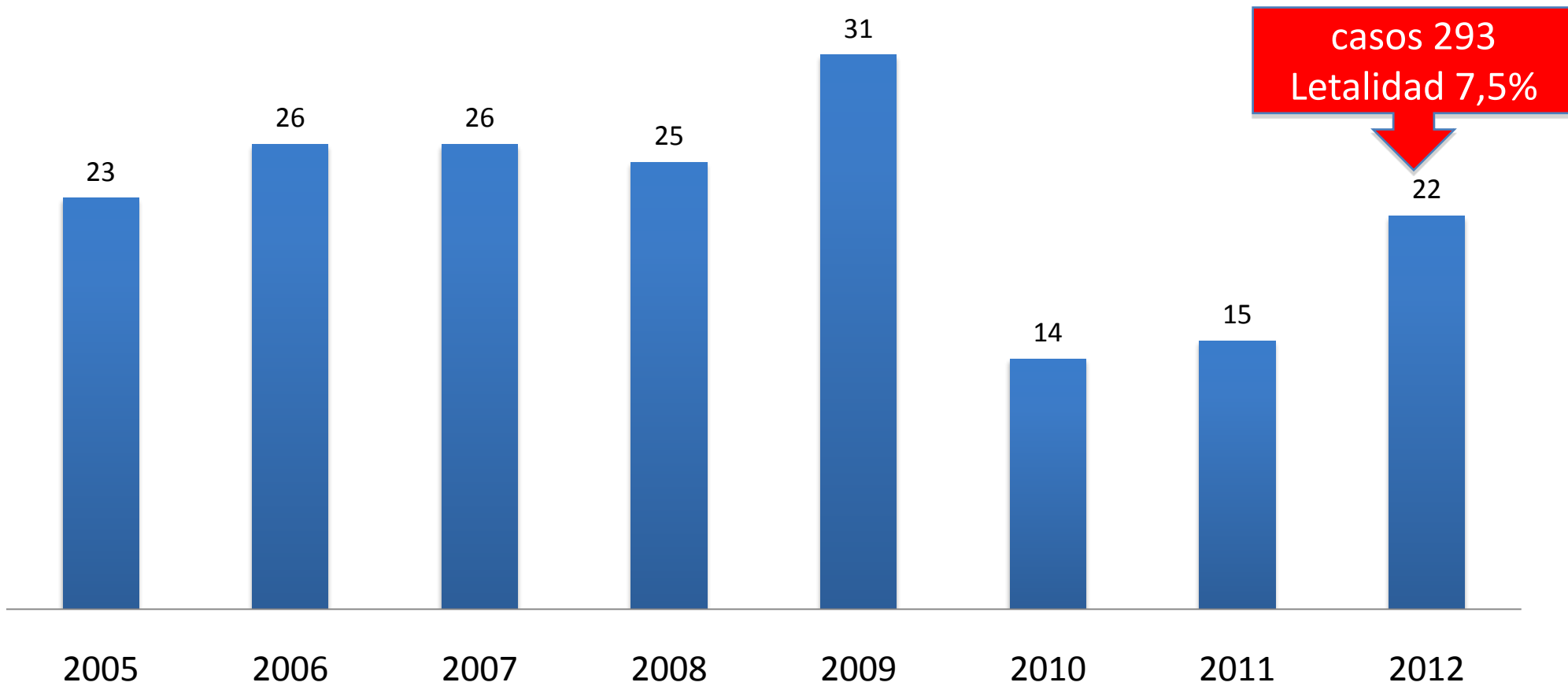
## Secuelas a los 3 meses

Convulsión: 3  
 Colección SD: 2  
 Necrosis piel: 2  
 Ependimitis: 1



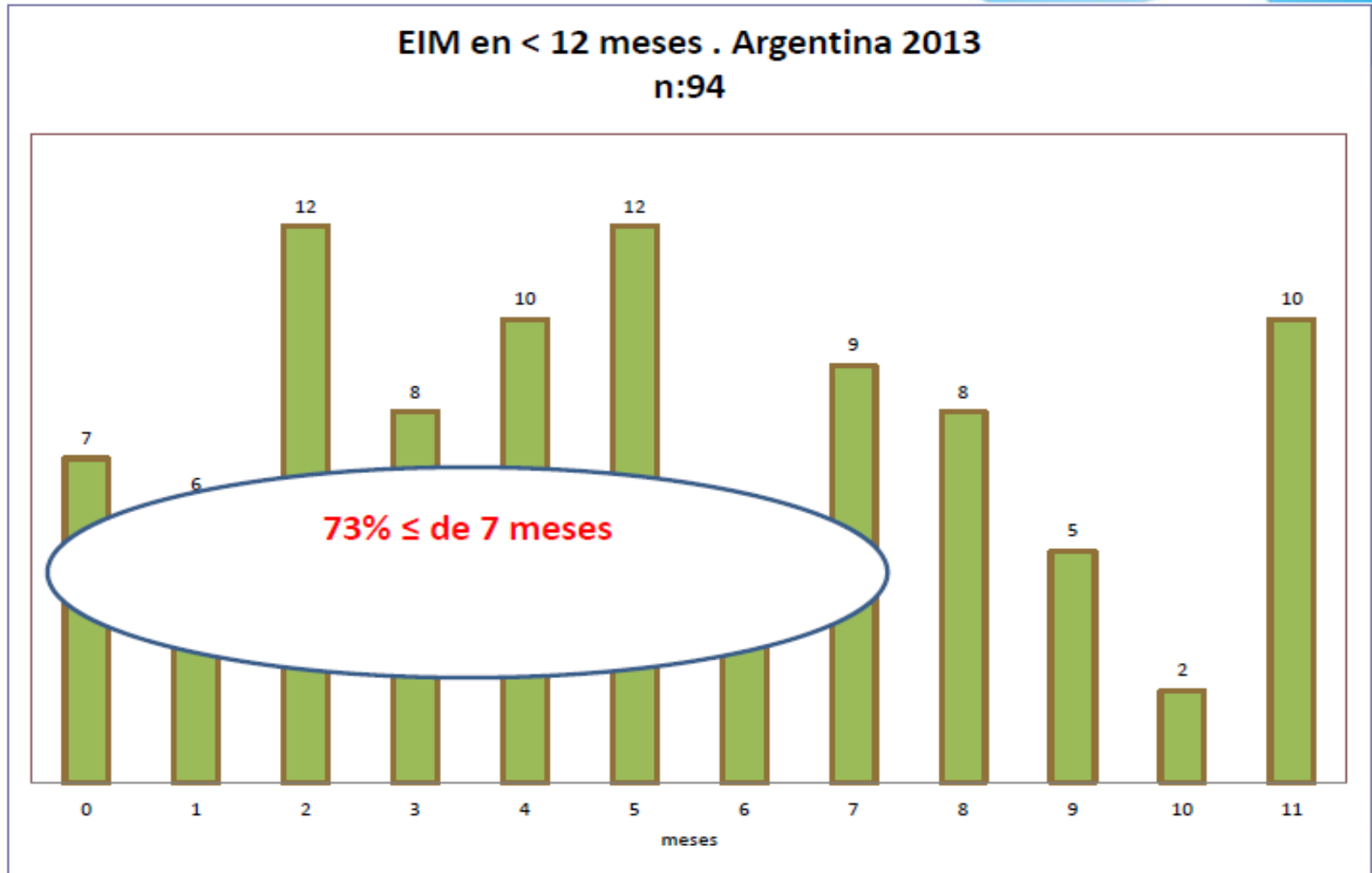
No se encontró asociación significativa entre edad y evolución

# Defunciones por enfermedad invasiva meningocócica. Argentina 2005 a 2012



Fuente: Dirección Estadísticas e información en Salud. Ministerio de salud

# Enfermedad meningocócica según edad, Argentina 2013.



# Composición de las vacunas tetravalentes conjugadas A/C/W/Y

Fabricante	Vacuna	Componentes	Adjuvante
Sanofi Pasteur	Menactra <sup>®</sup>	4 µg each of serogroups A, C, Y and W-135 polysaccharides conjugated to diphtheria toxoid	none
Novartis Vaccines	Menveo <sup>™</sup>	10 µg of serogroup A & 5 µg each of serogroups C, W-135 and Y polysaccharides conjugated to CRM <sub>197</sub>	none
GSK	Nimenrix <sup>®</sup>	5 µg polysaccharide from each of serogroups A, C, Y and W-135 conjugated to ~44 µg of TT	none



# Vacuna MenB (ADNr, componentes, adsorbida)



## fHbp: factor de unión a la proteína H

- Permite la supervivencia de bacterias en la sangre<sup>1,2</sup>



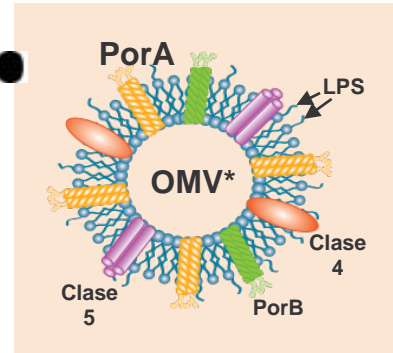
## NadA: Neisserial Adhesin A

- Promueve la adherencia y la invasión de las células epiteliales humanas<sup>3-5</sup>
- Participa en la colonización<sup>4</sup>



## NHBA: neisseria heparin-binding antigen

- Se une a la heparina, quien podría promover la supervivencia de la bacteria en sangre<sup>7</sup>
- Presente virtualmente en todas las cepas<sup>6,7</sup>



## NZ PorA P1.4: porina A

- Proteína de vesícula de membrana externa, induce respuesta bactericida específica de la cepa.<sup>8</sup>

Dosis	fHbp proteína de fusión	NadA proteína	NHBA proteína de fusión	OMV*	Al <sup>3+</sup>
0.5ml	50 mcg	50 mcg	50 mcg	25 mcg	0.5 mcg

\*De la cepa NZ 98/254 *Neisseria meningitidis* serogrupo B medida como cantidad de proteína total conteniendo PorA P1.4.

1. Madico G, et al. *J Immunol.* 2006;177:501-510; 2. Schneider MC, et al. *Nature.* 2009;458:890-893; 3. Comanducci M, et al. *J Exp Med.* 2002;195: 1445-1454; 4. Capecchi B, et al. *Mol Microbiol.* 2005;55:687-698; 5. Mazzon C, et al. *J Immunol.* 2007;179:3904-3916; 6. Serruto D, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:3770-3775; 7. Bambini S, et al. *Vaccine.* 2009;27:1794-2803; 8. Martin DR, et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:486-491.

# Vacuna Men ACYW-D: Esquema de vacunación

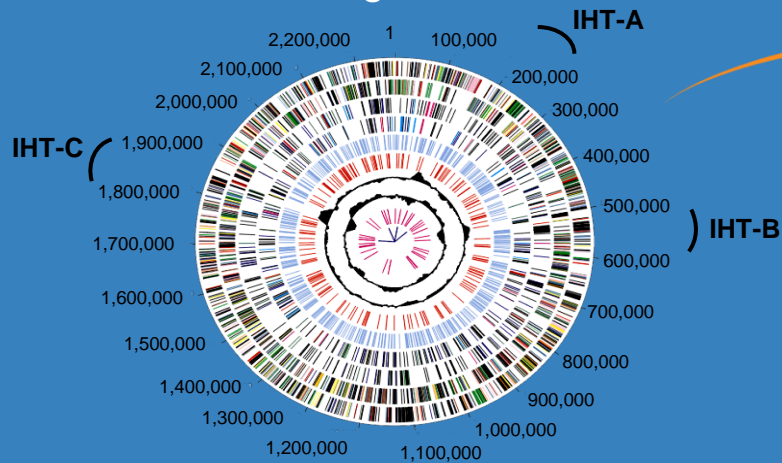
- Se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la sección anterolateral del muslo o en la región del deltoides, dependiendo de la edad del vacunado y su masa muscular. No administrar este producto por vía intravenosa.
- - En niños de 9 a 23 meses de edad, se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo al menos de tres meses.
- - Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una única dosis.

# Vacuna Men ACYW-CRM197: Esquema de vacunación

- En niños de 2-6 meses se administran 3 dosis (2-4-6 meses) con intervalo mínimo de 2 meses y un refuerzo entre los 12 y 16 meses, (total 4 dosis)
- En niños no vacunados de 6 a 23 meses de edad, se debe administrar dos dosis La segunda dosis en entre los 12 y 24 meses y al menos dos meses después de la primera dosis
- Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una única dosis

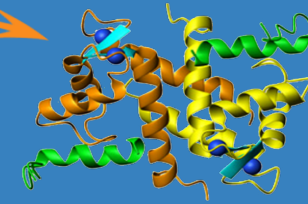
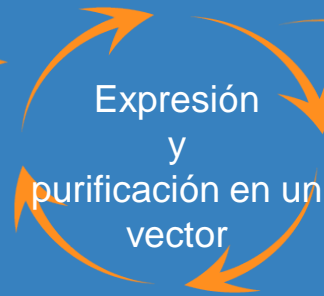
# Vaccinología reversa

Basado en la secuencia genómica de *N meningitidis*, se identifican ORFs que potencialmente codifican proteínas antigénicas



Identificación proteínas antigénicas con actividad bactericida

Proteínas expresadas en *Escherichia coli* son purificadas y usadas para inmunizar ratones

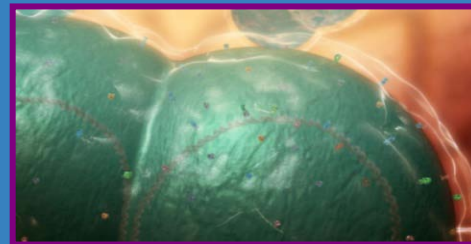


Proteínas purificadas

Confirmación: presencia de proteínas expresadas y de acs producidos



Immunización



ORF = open reading frame (marco de lectura abierto)  
Based on Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688-2691;  
*Engl J Med*. 2001;344:1378-1388.

Modified from Rosenstein NE, et al. *N*

# Vacunología reversa para NmB

La técnica de vacunación reversa fue usada para identificar 350 genes del genoma de la NM que codifican potenciales antígenos proteicos expuestos en la superficie (NadA y Factor H) los cuales fueron evaluados por su capacidad para producir anticuerpos bactericidas.

NadA se encuentra en el 50% de las cepas aisladas de pacientes con infección meningocócica y 5% de las cepas aisladas de portadores y está involucrada en la colonización mucosa y en la invasión celular. La proteína ligadora de Factor H aumenta la resistencia al complemento.

El uso de estos antígenos en las vacunas puede ser ventajoso dado que no sólo inducen anticuerpos bactericidas sino también inducen anticuerpos que bloquean la unión de los reguladores del complemento a la superficie bacteriana, aumentando la actividad bactericida mediada por complemento.

## CONSENSUS

---

# A Consensus Statement: Meningococcal Disease Among Infants, Children and Adolescents in Latin America

*Ricardo Walter Rüttimann, MD,\* Angela Gentile, MD,† Mercedes Macias Parra, MD,‡  
Xavier Saez-Llorens, MD,§ Marco Aurelio Palazzi Safadi, MD, PhD,¶ and Maria Elena Santolaya, MD||*

*The Pediatric Infectious Disease Journal* • Volume 33, Number 3, March 2014

## RECOMMENDATIONS

(1) There is a clear need for better surveillance systems across the region. The establishment of sentinel-based active surveillance systems, along with passive systems, incorporating population-based data, will be crucial to ensure accurate estimates of disease burden. Standardized passive and active surveillance systems, with quality information, should be developed to acknowledge the burden of the disease, including incidence, case-fatality rates and prevalent serogroups in Latin America. Carriage studies are mandatory. (2) Countries should make greater use of the PCR assays to improve the sensitivity of diagnosis and surveillance of IMD. (3) All efforts should be made to provide adequate infrastructure conditions for early diagnosis and treatment and to reduce case-fatality rates and morbidity associated to meningococcal disease. (4) Development of vaccines with broader coverage and more immunogenic in young infants is needed. (5) ~~Prevention strategies should include immunization of young infants and catch-up in children and adolescents, but these policies needs to be tailored according to individual country, cost-effectiveness studies and knowledge of disease burden, before initiating widespread national immunization programs.~~ (6) Due to the crowded infant immunization schedule, the development of combined meningococcal vaccines and the

---



**Muchas Gracias !!!**