Vacunación contra Meningococo. Actualización

Javier González de Dios

Hospital General Universitario de Alicante
Universidad Miguel Hernández

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

XLV Reunión de la Sociedad de Pediatría del Sureste de España

Murcia, 18 de marzo 2018

“VACUNACIÓN DE NIÑOS” Vicente Borrá y Abellá, 1898
Museo del Prado (depositado en el Museo Municipal de Málaga)

Objetivos

❖ **OBJETIVO GENERAL:**

Realizar una actualización de la importancia sanitaria de la enfermedad meningocócica invasiva (EMI) y del estado actual de la VACUNACIÓN frente a meningococo

❖ **OBJETIVO ESPECÍFICOS:**

- **Establecer el impacto sanitario de los SEROGRUPOS de meningococo en la EMI**
- **Actualizar el estado actual de las VACUNAS frente a meningococo**
- **Recordar la ADOLESCENCIA como grupo clave en prevención**
- **Reflexionar sobre la toma de DECISIONES sanitarias en vacunología**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Guión

A) Partiendo de la Guía de Práctica Clínica en la EMI

B) Microbiología de la meningitis en Pediatría

C) Epidemiología de la enfermedad meningocócica

D) Vacunación frente meningococo: ¿dónde estamos?

E) Adolescencia y prevención, adolescencia y vacunas

F) Toma de decisiones sanitarias en vacunas

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Conflicto de interés

Respecto a esta presentación
"Vacunación contra Meningococo. Actualización"

He sido miembro del Grupo Elaborador de la GPC de EMI y formo parte del Grupo de Expertos del Comité Asesor de Vacunas, pero no existe ningún conflicto de interés respecto a los datos presentados

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

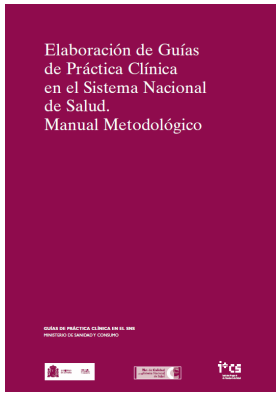
Partiendo de la Guía de Práctica Clínica de la EMI

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Metodología de la GPC de la EMI

1. Constitución del grupo elaborador (GEG)
2. Definición del alcance y objetivos
3. Definición de las preguntas clínicas (PICO)
4. Búsqueda de la evidencia
5. Selección de la evidencia
6. Lectura crítica y síntesis de la evidencia
7. Evaluación formal y recomendaciones
8. Redacción del borrador
9. Revisión externa
10. Exposición pública
11. Edición

18 – 24 MESES (2011-2013)



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Constitución del Grupo Elaborador GPC

Grupo de trabajo de la GPC sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva

José Cristóbal Buñuel Álvarez. Médico Especialista en Pediatría. ABS Girona-4 ICS. Girona.

Alejandro Eguilleor Villena. Ortopeda. Fundación Irene Megías contra la Meningitis.

Juan Manuel García-Lechuz Moya. Médico Especialista en Microbiología y Parasitología. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Patricia Gavín Benavent. Médico Especialista en Microbiología y Parasitología. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Javier González de Dios. Médico Especialista en Pediatría. UCI neonatal, Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Juan Antonio Guerra de Hoyos. Médico Especialista en Medicina Interna. Dirección del Plan Andaluz de Atención a Personas con Dolor. Sevilla.

Pedro Martín Muñoz. Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud la Plata/Palmete. Sevilla.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza.

Jorge Megías Carrión. Ingeniero. Presidente de la Fundación Irene Megías contra la Meningitis. Madrid.

Xose Manuel Meijome Sánchez. Enfermero. Hospital el Bierzo. Ponferrada. León.

Purificación Robles Rayas. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. ABS Can Vidalet. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Juan Ruiz-Canela Cáceres. Médico Especialista en Pediatría. Centro de Salud Virgen de África. Sevilla.

Azucena Santillán García. Enfermera. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos.

- 3 pediatras de atención primaria
- 1 pediatra de atención hospitalaria
- 1 internista
- 1 médico de familia
- 1 preventivista
- 2 microbiólogos
- 2 enfermería
- 2 representantes de pacientes

GRUPO DE APOYO METODOLÓGICO

- 1 metodólogo
- 1 coordinador
- 1 documentalista
- 1 administrativo

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Preguntas PICO de la GPC

Diagnostico de la EMI **6**

Manejo prehospitalario de la EMI **6**

Manejo hospitalario de la EMI **7**

Manejo de la EMI en la UCI **6**

Factores pronósticos y de gravedad de la EMI **2**

Prevención y control de la EMI **6**

Seguimiento después de la EMI **4**

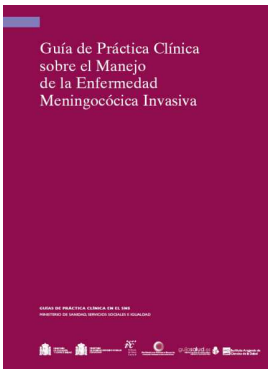
Campañas de sensibilización e información sobre la EMI **1**

38 preguntas

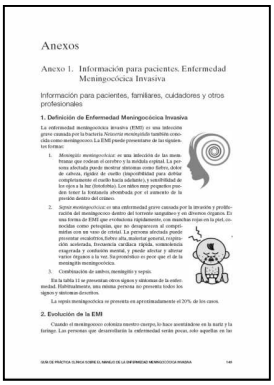
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Edición

Versión completa



Infor. pacientes



Anexos

Anexo 1. Información para pacientes. Enfermedad Meningocócica Invasiva

Información para pacientes, familiares, cuidadores y otros profesionales

1. Definición de Enfermedad Meningocócica Invasiva

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una infección grave causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* también conocida como meningococo. La EMI puede presentarse de las siguientes formas:

1. *Meningitis meningocócica*: es una infección de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal. La persona afectada puede mostrar síntomas como fiebre, dolor de cabeza, rigidez de cuello (imposibilidad para doblar completamente el cuello hacia adelante) y sensibilidad de los ojos a la luz (fotofobia). Los niños mayores pueden tener la fontanela abombada por el aumento de la presión dentro del cráneo.
2. *Sepsis meningocócica*: es una enfermedad grave causada por la invasión y proliferación del meningococo dentro del torrente sanguíneo y en diversos órganos. Es la forma más grave de la enfermedad y aparecen manchas rojas en la piel, conocidas como petequias, que no desaparecen al comprimirlas con un vaso de cristal. La persona afectada puede presentar oligoelitria,fiebre alta, malestar general, respiración acelerada, frecuencia cardíaca rápida, somnolencia exagerada y confusión mental, y puede afectar y alterar varios órganos a la vez. Su pronóstico es peor que el de la meningitis meningocócica.
3. Combinación de sepsis, meningitis y sepsis.

En la tabla 11 se presentan otros signos y síntomas de la enfermedad. Habitualmente, una misma persona no presenta todos los signos y síntomas descritos.

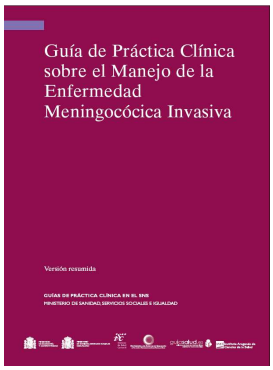
La sepsis meningocócica se presenta en aproximadamente el 20% de los casos.

2. Evolución de la EMI

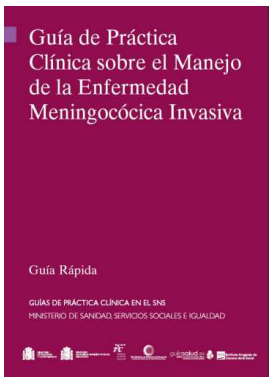
Cuando el meningococo colonizaba nuestro cuerpo, lo hace asentándose en la nariz y la faringe. Las personas que desarrollarán la enfermedad serán pocas, sobre aquellas en las

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA 149

Versión resumida



Guía rápida



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

SUMAR a favor de la EMI

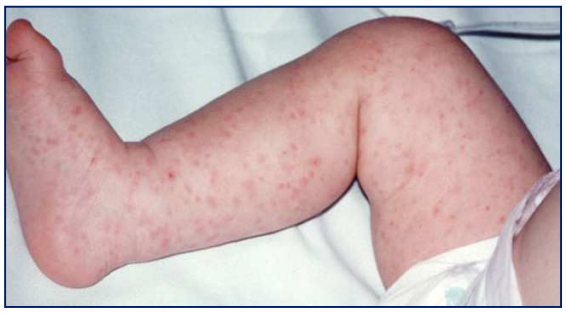
fundación IRENE MEGÍAS contra la meningitis

guiasalud.es

Asociación Española contra la Meningitis

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Cuando la REALIDAD supera la ficción



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

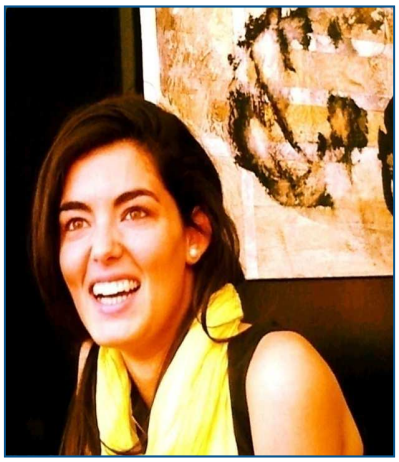
Cuando las SECUELAS nos acechan

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

¿Por qué es importante la enfermedad meningocócica ?

- Es una infección **grave y potencialmente mortal**
- **Distribución mundial**
  Todos somos potenciales enfermos. Y no avisa
- **Problema de salud pública.** EDO
- Fuente de **alarma social**
- **Rápida evolución**
- Muchos supervivientes quedan con **secuelas**

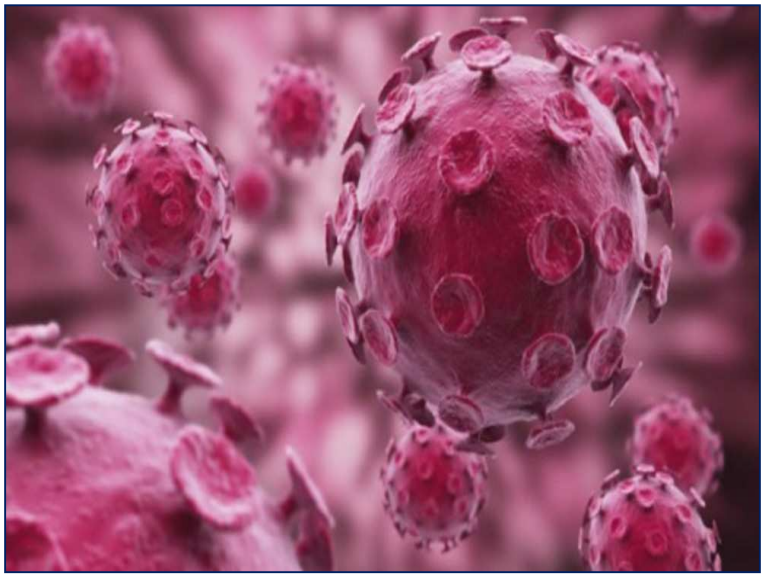
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Mucho más que una GPC

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

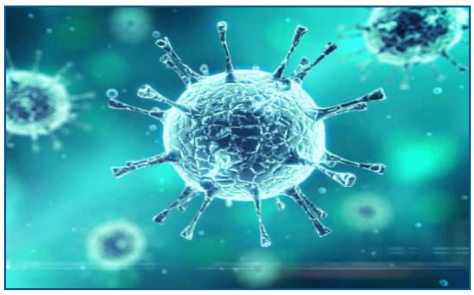
Microbiología de la meningitis en Pediatría

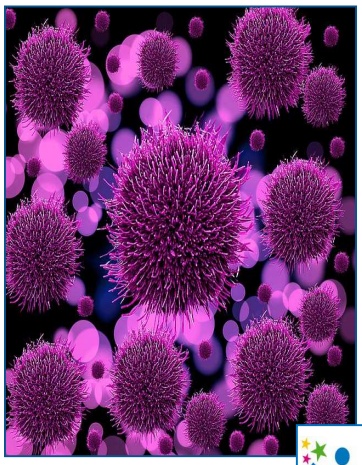


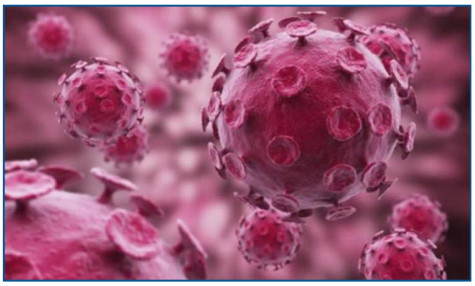
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Microbiología meningitis pediátrica

- **VÍRICA:**
  - ✓ Causa más frecuente de infección del SNC, pte en <1 año (y especialmente en < 3 meses)
  - ✓ Pte enterovirus y luego herpes virus y otros



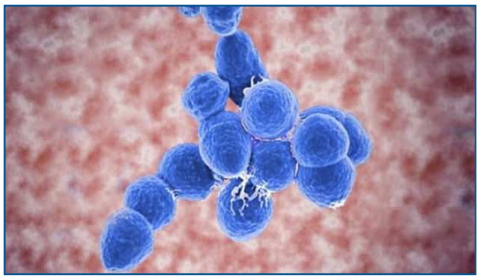




Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

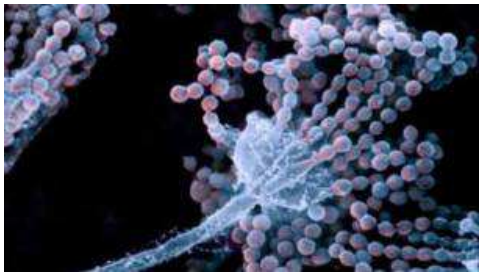
Microbiología meningitis pediátrica

- **BACTERIAS:**
  - ✓ Más graves, pte *Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b
  - ✓ Pero varía con la edad (ej. en recién nacido, otros)



Microbiología meningitis pediátrica

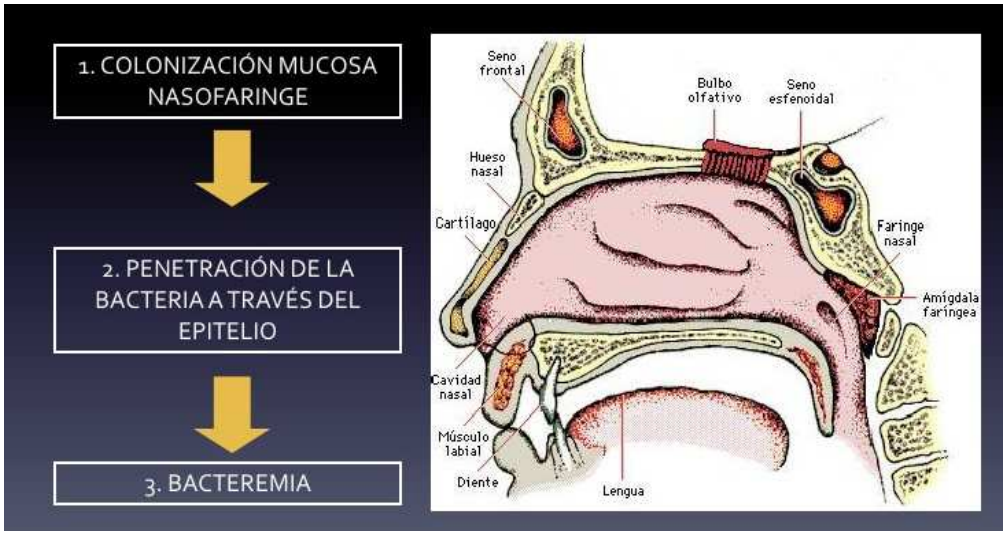
- **OTROS:**
  - ✓ Hongos, protozoos, tuberculosis,…
  - ✓ Procesos no infecciosos



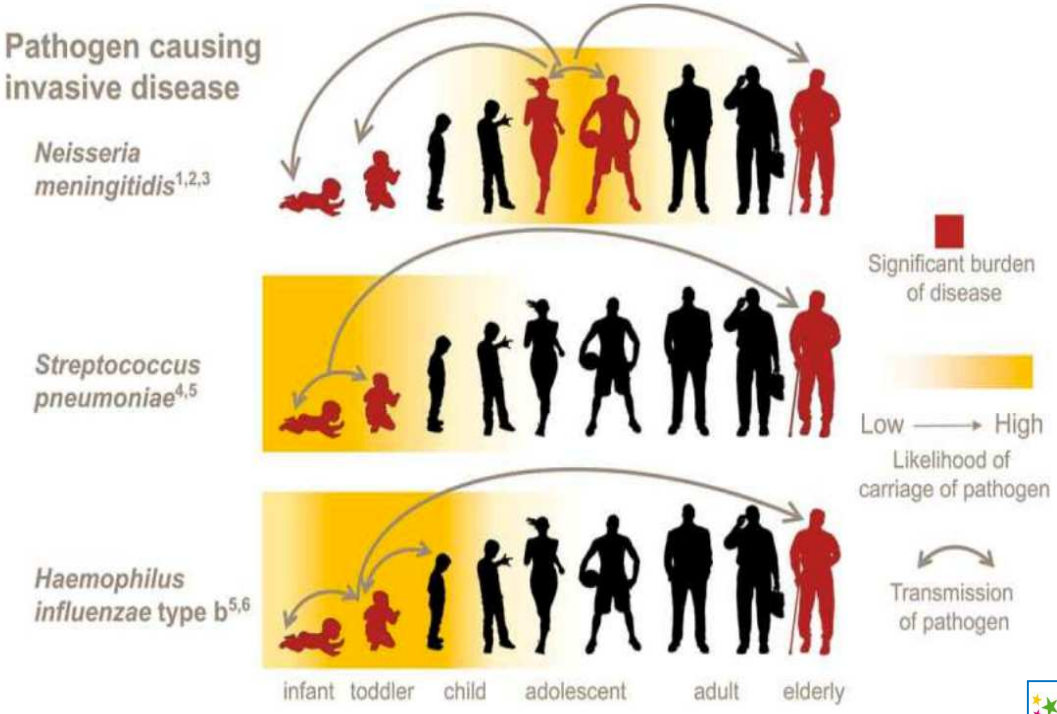
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Bacterias y colonización

- Conviven nosotros en **nasofaringe**, pero con diferencias:
  - ✓ Neumococo pte en < 5 años y produce otitis con fr
  - ✓ Hib similar, pero tb sinusitis y bronquitis
  - ✓ Meningococo pte en adolescentes (25%)
- **Transmitido** de persona a persona por gotitas respiratorias

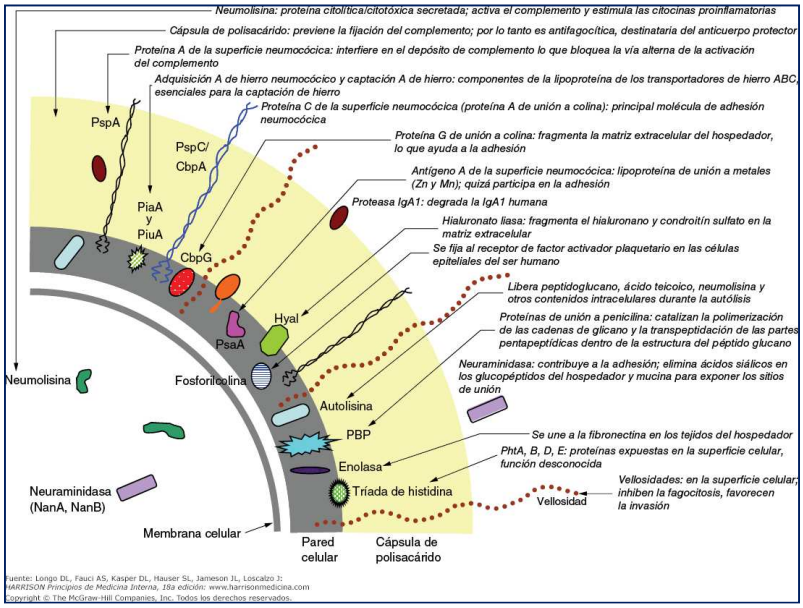


Bacterias, colonización y portadores



Bacterias y cápsula polisacáridos

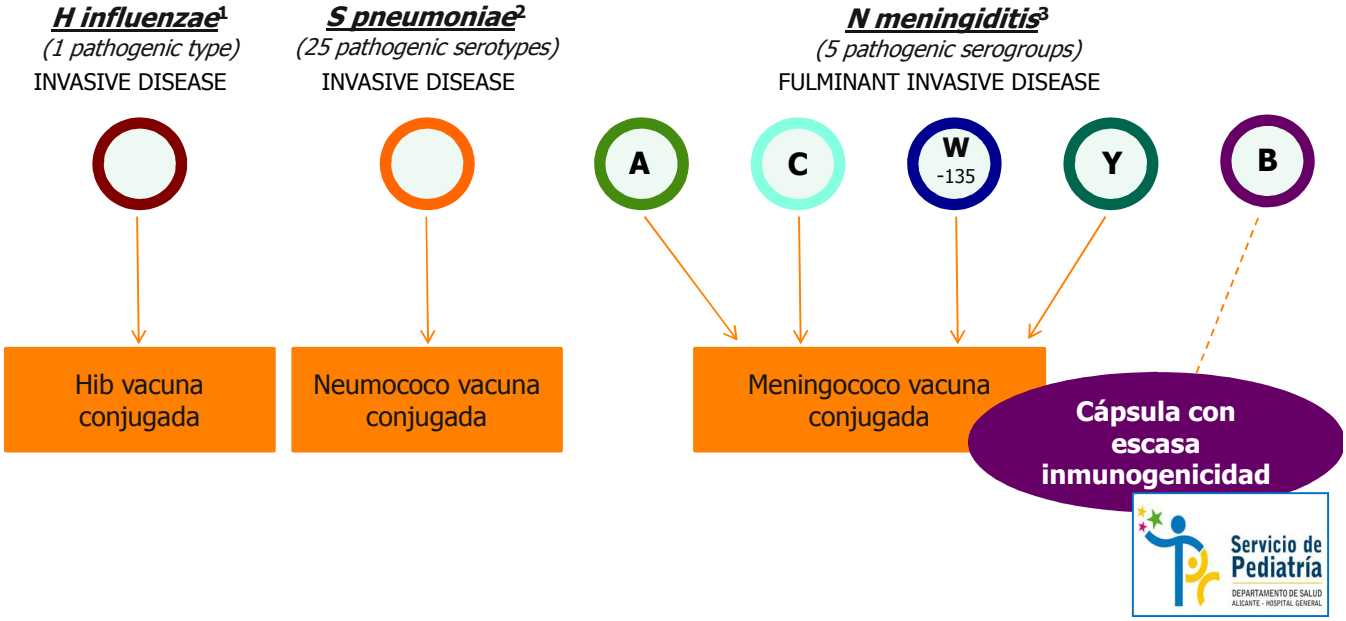
• La característica fundamental de las 3 bacterias es una cápsula de polisacáridos que representa su principal factor de virulencia y es la **base para el desarrollo de las vacunas**

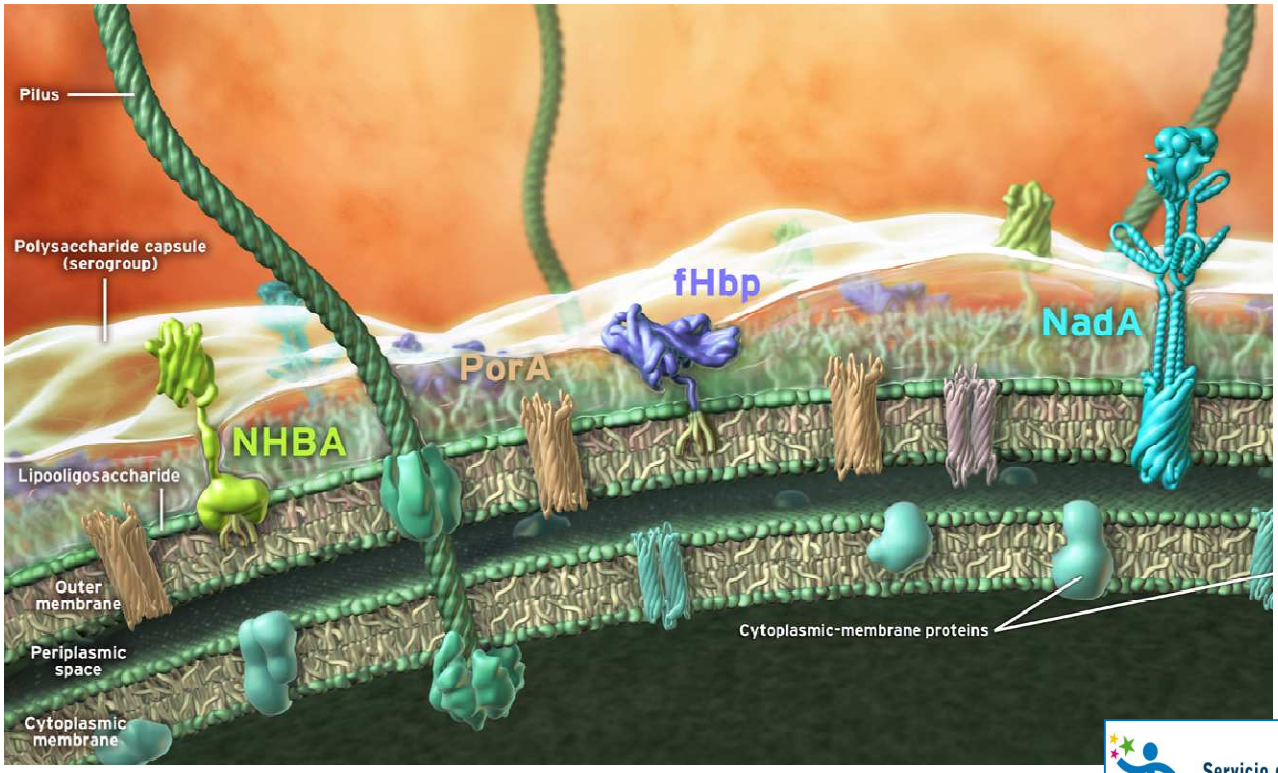


Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacunas y cápsula polisacáridos

- Las **vacunas conjugadas** frente a los patógenos causantes de meningitis han sido desarrolladas **en base a su cápsula de polisacaridos**





Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Sistema inmune e infección

El ser humano nace con un sistema inmune completamente funcional, con una sola excepción:
la habilidad para generar una respuesta de anticuerpos frente a los polisacáridos de las bacterias encapsuladas durante los dos primeros años de la vida

Streptococcus pneumoniae

Neisseria meningitidis

Haemophilus influenzae

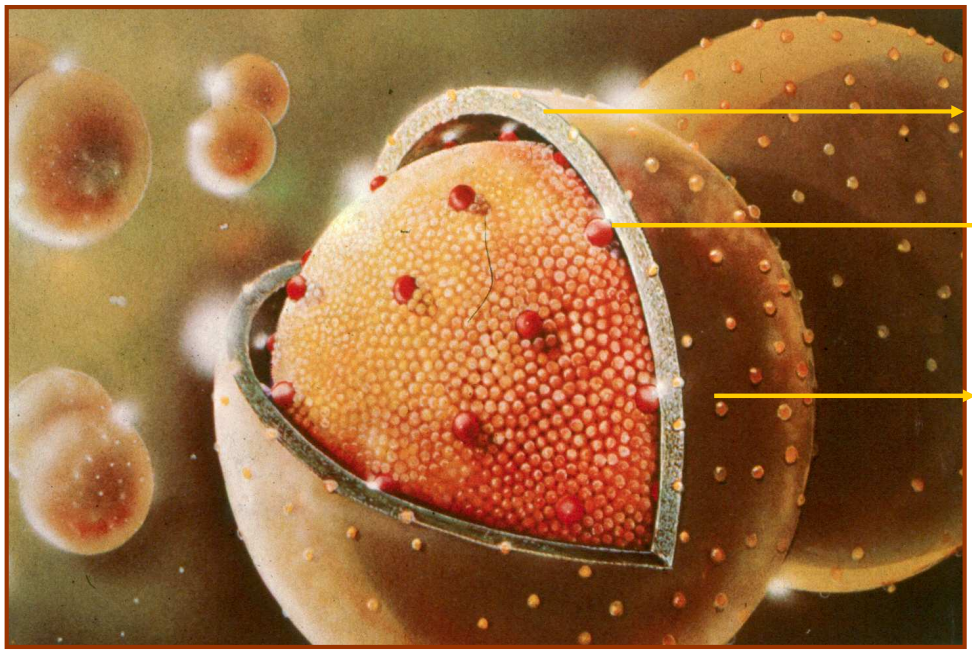
Meningococo

- Diplococo gramnegativo que se divide antigénicamente en, al menos, **12 serogrupos:** A, B, C, W135 e Y son los más frecuentes

- Los **serogrupos B y C** han sido históricamente los principales causantes de enfermedad en los países occidentales

- **Proteínas de la membrana externa (OMPs):** clase II o III OMP (PorB gene) determinan el serotipo y clase I OMP (PorA gene) determina el serosubtipo

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



CAPSULA

PROTEINAS I (PorA)

PROTEINAS II/III (PorB)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Meningococo

- **Reservorio exclusivamente humano**. Y portadores sanos son la principal fuente de infección

- Fragilidad del germen fuera del organismo humano: única vía de difusión es **contagio directo**

- **Periodo de incubación** entre 2 y 10 días

- **Formas más comunes de presentación:** meningitis, sepsis o combinación de ambas (EMI)

Otras menos frecuentes: neumonía, endocarditis, cervicitis, pericarditis, artritis, conjuntivitis, uretritis, faringitis,…

- La **letalidad** de la EMI sigue siendo del 10% y con **secuelas** entre 10 y 30%

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Meningococo

- **El ANTES de…:**

La **tríada clásica** (fiebre, cefalea y vómitos) ocurre en solo el 25% de los pacientes con meningitis meningocócica comparada con más del 50% de los pacientes con meningitis neumocócica

- **El DESPUÉS de…:**

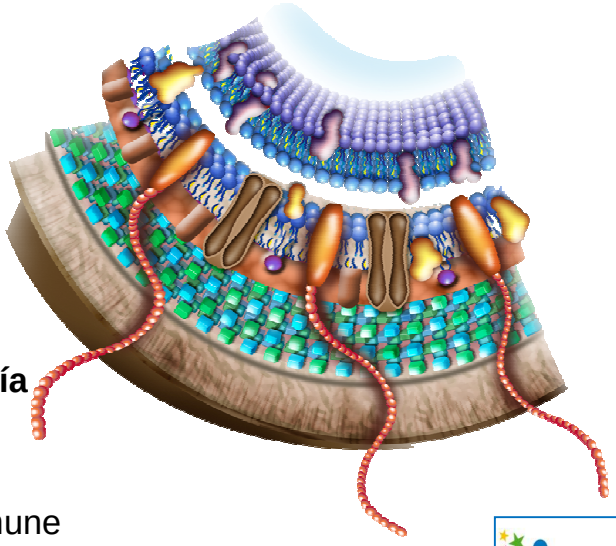
10% grave secuela física o neurológica: amputaciones, discapacidad intelectual grave, hipoacusia moderada-grave, convulsiones

30% otros déficits: desórdenes psicológicos, discapacidad intelectual moderada, hipoacusia unilateral, etc.

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Membrana y cápsula meningococo

- **Membrana bacteriana**
  - Membrana citoplasmática
  - Espacio periplásmico
  - Membrana externa
  - Cápsula polisacarídica



- **Cápsula polisacarídica**
  - Existen 12 serogrupos identificados.
  - **5 serogrupos causan la mayoría de casos de enfermedad**
  - Factores de virulencia: inhibe fagocitosis, evade respuesta inmune

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Serogrupos de meningococo

- El **serogrupo A** es responsable de las grandes epidemias en África (“cinturón de la meningitis”)

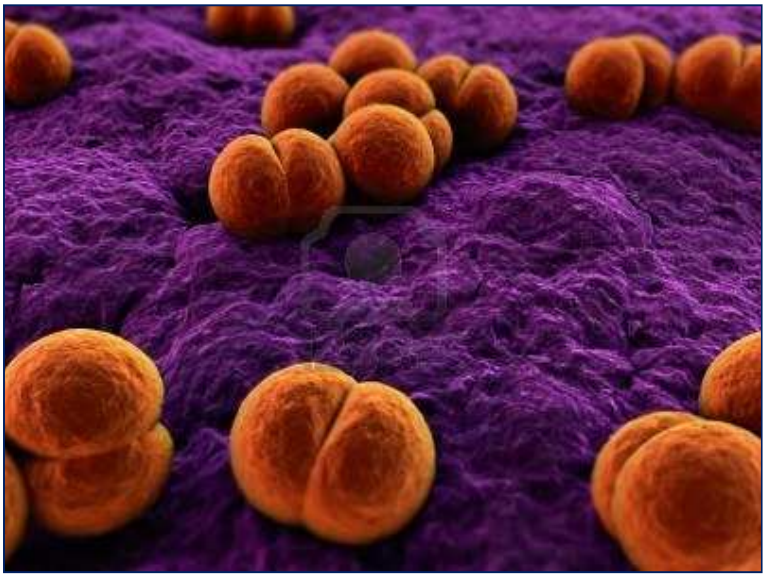
- Los **serogrupos son B y C** son los principales en Europa (y en España) y el continente americano

- El **serogrupo W135** provoca epidemias en países del cinturón africano, y es el serogrupo más frecuente actualmente en Argentina e incremento en otros países

- El **serogrupo Y** es la causa más común en Estados Unidos y Colombia y es muy frecuente en Canadá e Israel

- El **serogrupo X** ha producido epidemias en Ghana y algún otro país africano

Epidemiología de la enfermedad meningocócica



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Epidemiología global meningitis

• La **incidencia anual de la meningitis** según datos del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Europa (ECDC) oscila de:

0,15 a 2,76 casos por 100.000 habitantes

(y hasta 10 veces superior en países en vías de desarrollo)

• En España, las **meningitis meningocócicas** son las meningitis agudas bacterianas más frecuentes (50-65 % de los casos), seguidas de las de etiología neumocócica (5-20 %) y de las debidas a *Listeria monocytogenes*

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Enfermedad meningocócica

• Meningococo es el único que produce, además de casos aislados, brotes localizados o **epidemias** cíclicas

Lo anterior, junto con su **comienzo súbito y grave**, lo convierten en una enfermedad de gran alarma

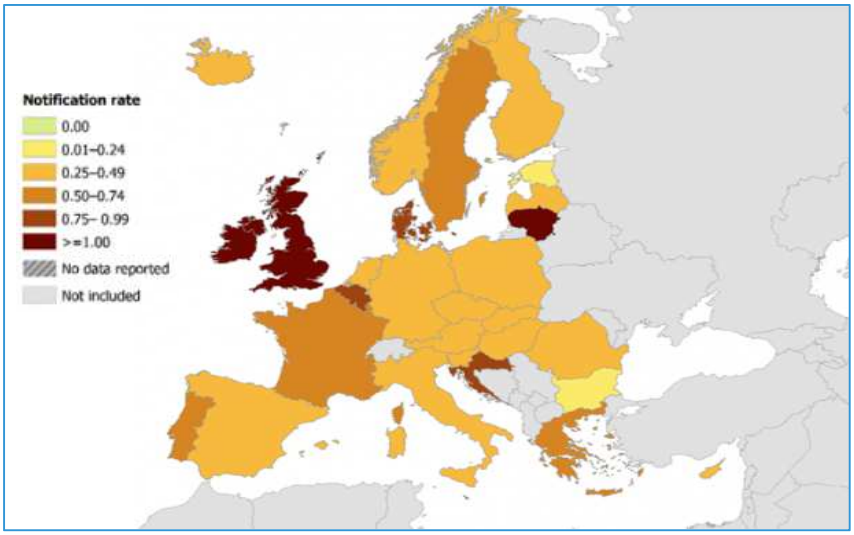
• **El hombre es el único portador:** 5-10% población general y hasta 25% de **adolescentes** son portadores asintomáticos

• **OMS estima** un número total de 500.000 casos y 50.000 muertes anuales por enfermedad meningocócica, y varía por serogrupo y país:

- ✓5 serogrupos (A, B, C, W e Y) causan la mayor parte de la enfermedad alrededor del mundo
- ✓La enfermedad es impredecible en términos de brotes, epidemias y variaciones geográficas y temporales

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Tasas incidencia EMI



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

- **Año 2014:** 2.760 casos confirmados de EMI en 30 países de la UE
- Tasa de notificación: 0,5 casos/100.000 hab.

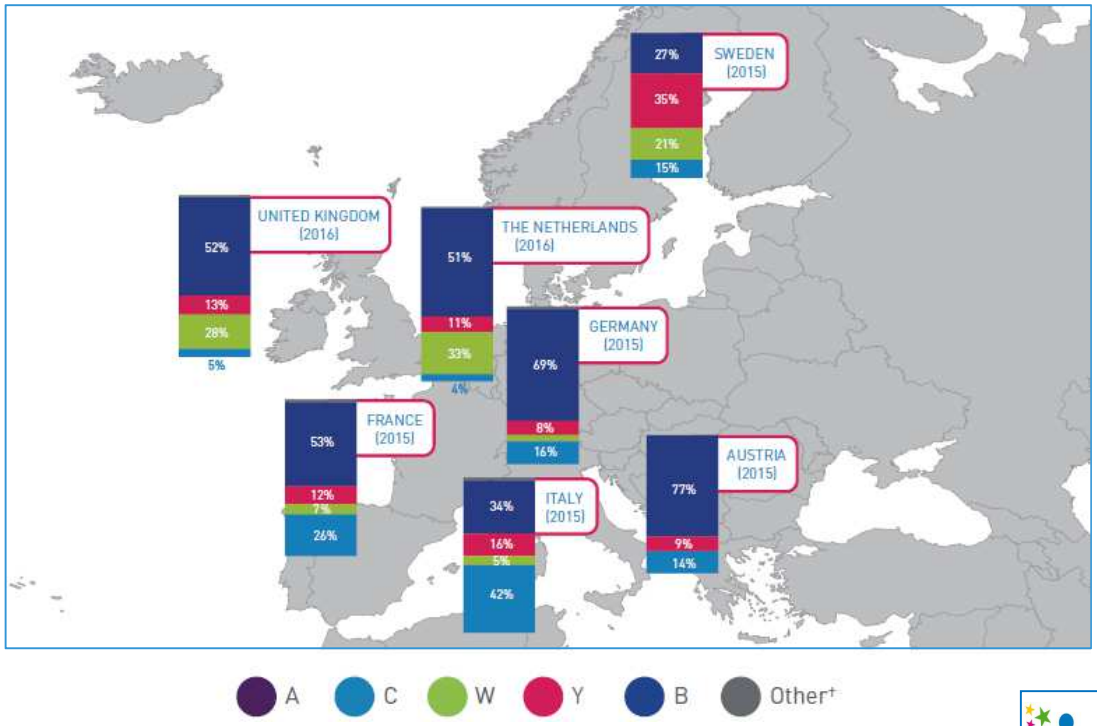
Vigilancia epidemiológica

• **Los serogrupos predominantes en un país o región varían a lo largo del tiempo** y como consecuencia de los programas de vacunación. Su conocimiento es clave para una adecuada protección de la población mediante la vacunación:

- En Europa predominan los serogrupos B y C. También en Oceanía
- En Estados Unidos los serogrupos B y C, y de forma creciente Y
- En Asia predominana los serogrupos A y C
- En África subsahariana predomina serogrupo A, pero también aparecen W135 y X

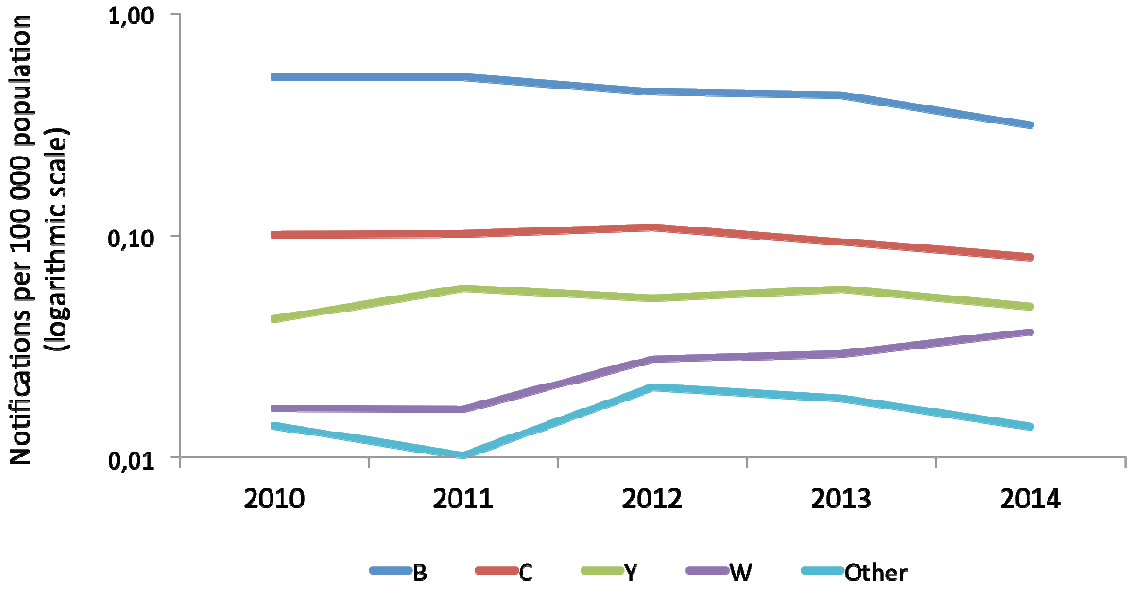
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Distribución por serogrupos de EMI

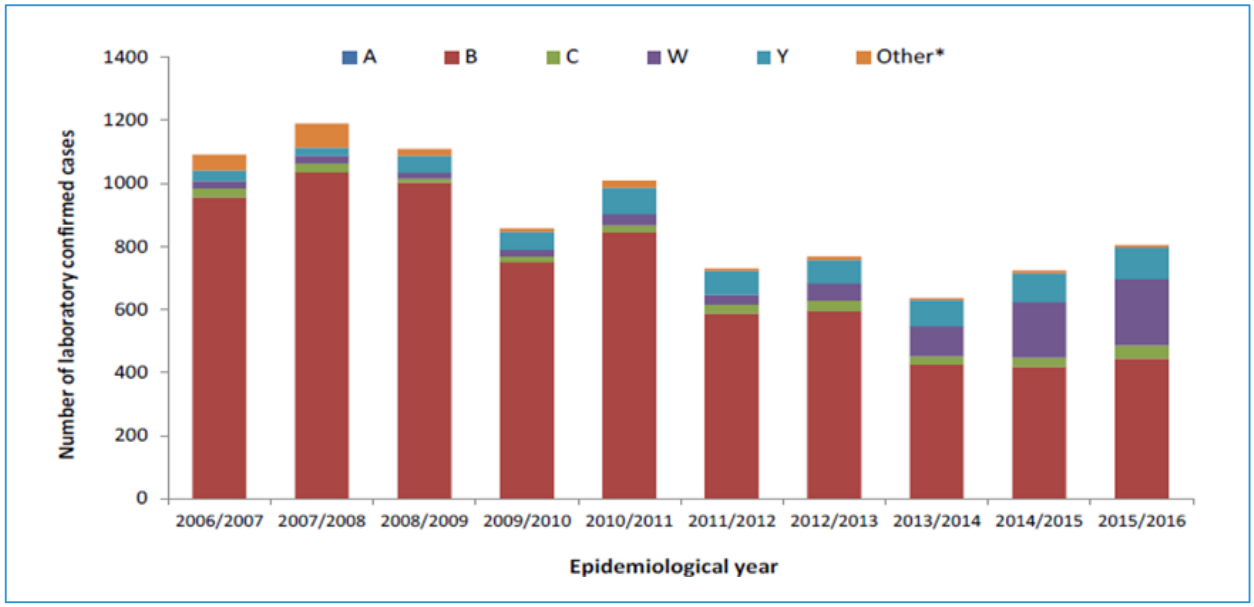


Evolución incidencia EMI por serogrupos

EMI en Europa (2014): 2.760 casos notificados. Serogrupo identificado en 2.456 ocasiones (89%).



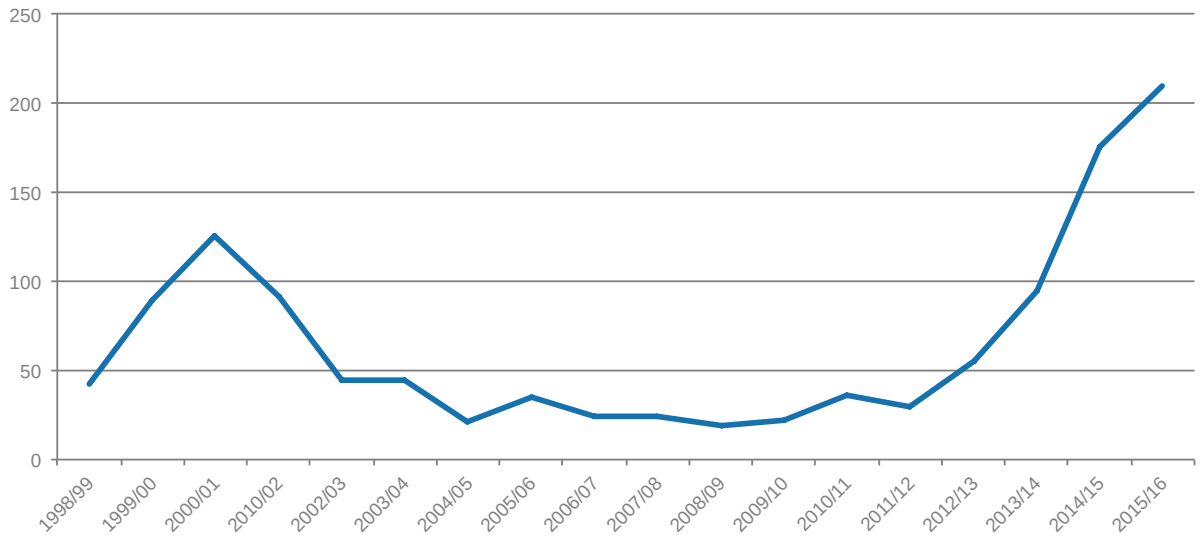
Evolución serogrupos en Inglaterra/Gales



Notable aumento en la EMI en Inglaterra y Gales durante los últimos años de vigilancia, debido principalmente al aumento del serogrupo W

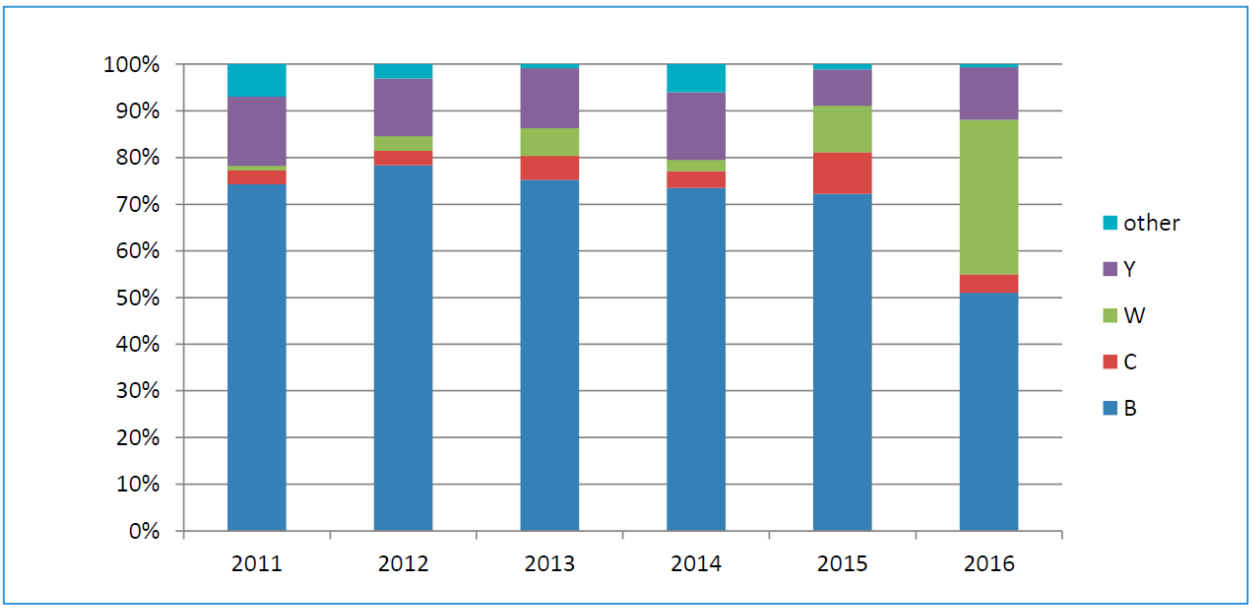
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Evolución serogrupo W en Inglaterra/Gales



Notable aumento en la EMI en Inglaterra y Gales durante los últimos años de vigilancia, debido principalmente al aumento del serogrupo W

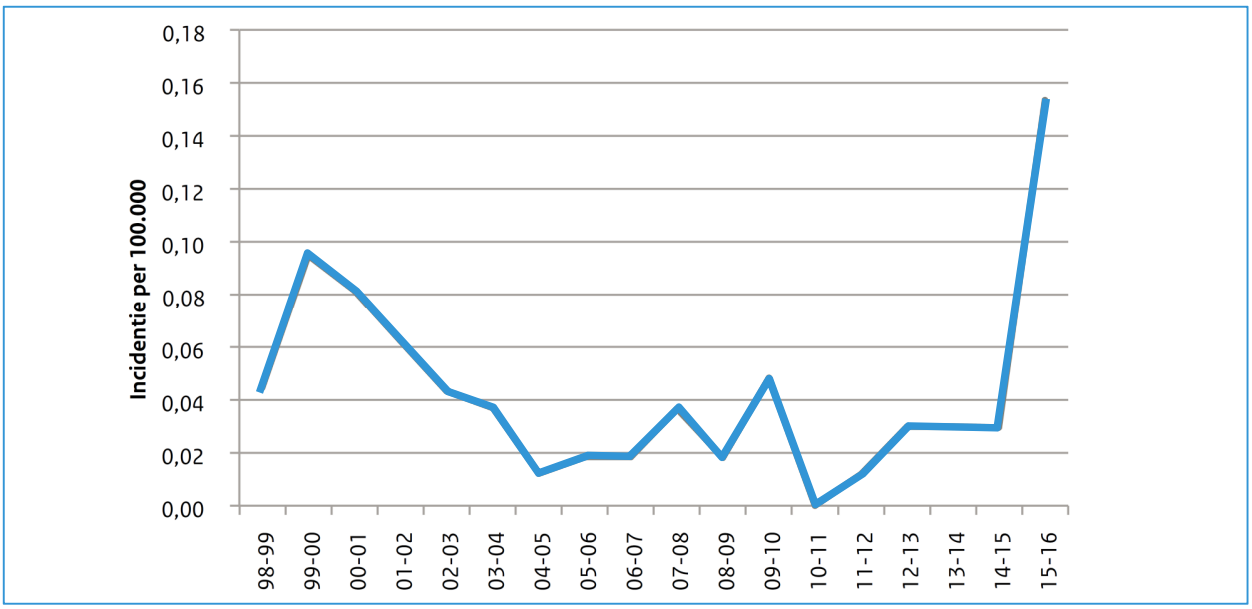
Evolución serogrupos en Holanda



Notable aumento en la EMI en Holanda durante los últimos 2 años de vigilancia, debido principalmente al aumento del serogrupo W

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

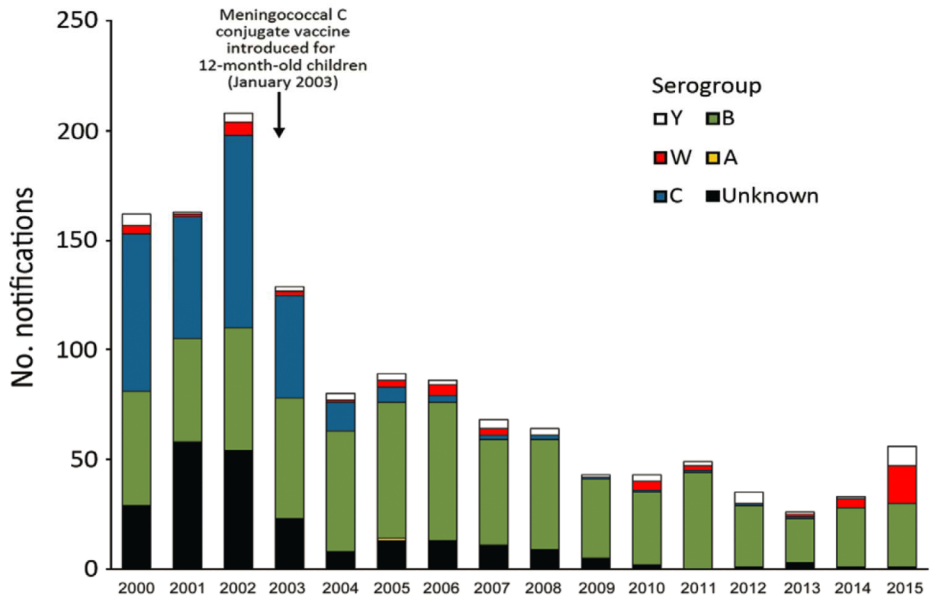
Evolución serogrupo W en Holanda



Notable aumento en la EMI en Holanda durante los últimos 2 años de vigilancia, debido principalmente al aumento del serogrupo W

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

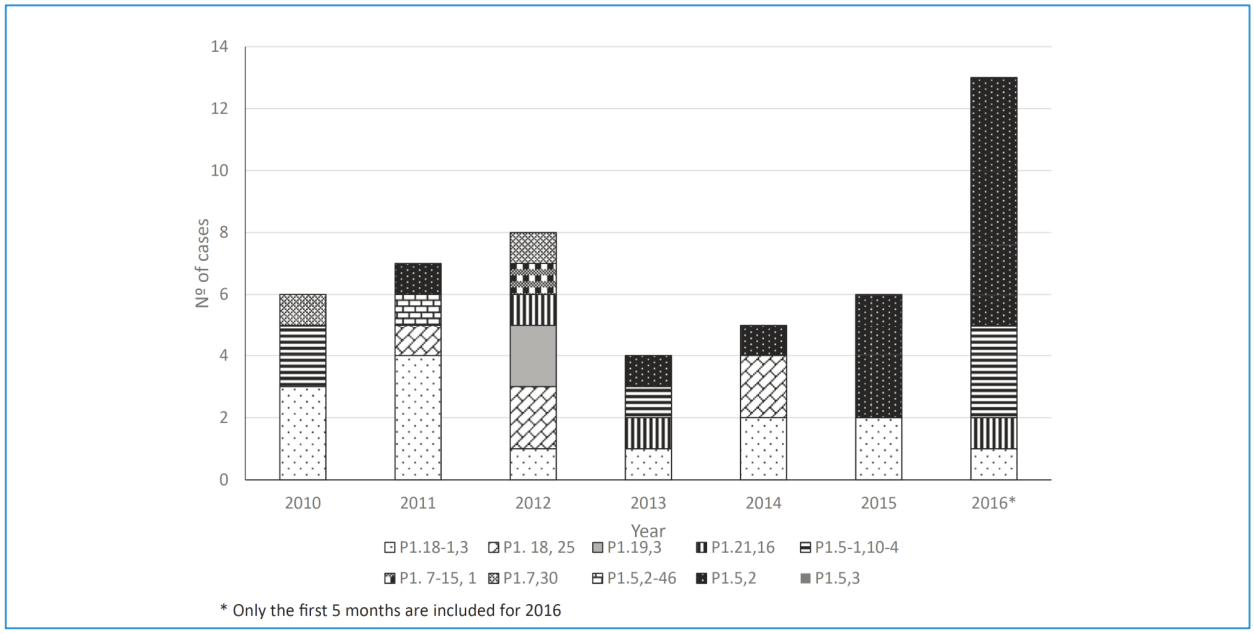
Evolución serogrupos en Australia



Notable aumento en la EMI en Australia durante el ultimo año de vigilancia, debido principalmente al aumento del serogrupo W

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Evolución serogrupo W en España



Notable aumento en la EMI en España durante los últimos 5 meses 2016 (incremento 2,2 veces respecto 2015)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Nueva cepa hipervirulenta serogrupo W

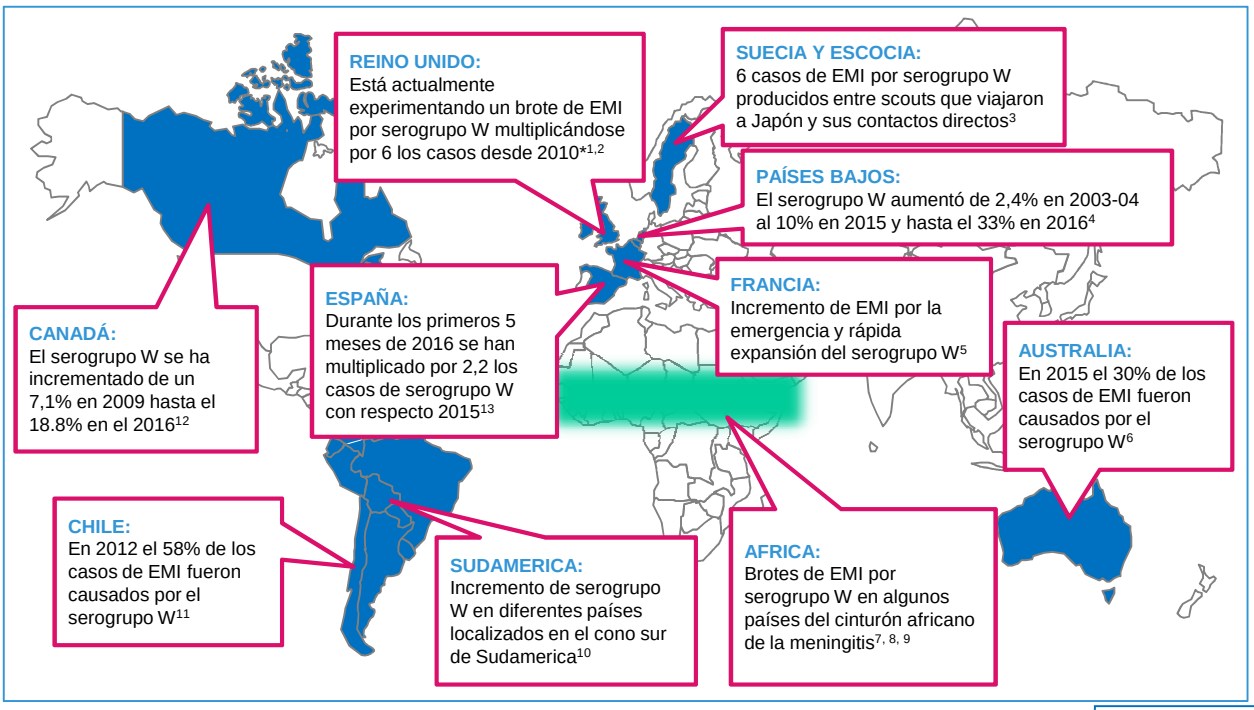
• Desde que en el **año 2000 se produjera un brote epidémico en el Hajj**, en relación con la peregrinación anual a la Meca, se han descrito diversos brotes y epidemias en varios países

• Recientemente, se ha podido realizar el estudio genómico completo del meningococo W perteneciente al **serotipo ST-11CC**, que ha demostrado que hay, al menos, dos linajes diferentes:

- ✓ Uno de ellos el causante del brote del año 2000 en el Hajj, que en el año 2002 se extendió a África causando la gran epidemia de Burkina Faso
- ✓ Otro que se ha extendido al Cono Sur (Latinoámerica) y Reino Unido

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Aumento casos EMI por serogrupo W



El incremento del serogrupo W es bastante generalizado en todos los continentes

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Síntomas por serogrupo W y adolescencia

RAPID COMMUNICATIONS

Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016

H Campbell [1], SR Parikh [1], R Borrow [2], E Kaczmarski [2], ME Ramsay [1], SN Ladhani [1 3]
1. Immunisation Department, Public Health England, London United Kingdom
2. Meningococcal Reference Unit, Public Health England, Manchester United Kingdom
3. St. George's University of London, United Kingdom

Correspondence: Sydel R. Parikh (sydel.parikh@phe.gov.uk)

Citation style for this article:
Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. Euro Surveill. 2016;21(12):pii=30175. DOI: http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.12.30175

Article submitted on 04 March 2016 / accepted on 24 March 2016 / published on 24 March 2016

Presentación enfermedad meningocócica en adolescentes por serogrupo W de forma inusual

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Síntomas por serogrupo W y adolescencia

- La enfermedad por serogrupo W se asocia con **presentación atípica**: neumonía, artritis séptica, endocarditis, epiglotitis

- Los síntomas por serogrupo W **en adolescentes son inusuales:** gastroenteritis y ausencia de fiebre

- El **tiempo medio entre la aparición de la EMI y el ingreso hospitalario** es mayor en adolescentes (22 hs) que en niños (13 hs)

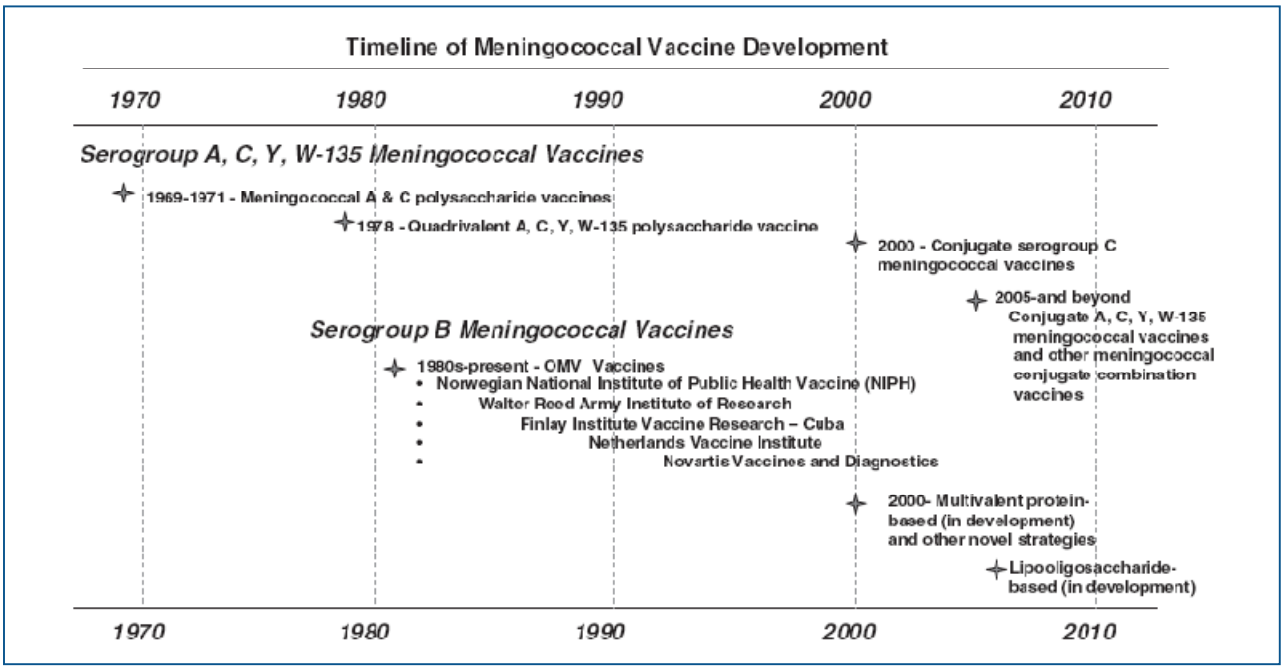
- El reconocimiento tardío de la EMI en el adolescente puede ocasionar **consecuencias fatales**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacunación frente a meningococo: ¿dónde estamos?

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Desarrollo vacunas antimeningocócicas



The New England Journal of Medicine

Official Organ of
The Massachusetts Medical Society

John J. Byrne, M.D., *President*
Lamar Soutter, M.D. *Acting Executive Vice-President*
Everett R. Spencer, Jr. *Executive Secretary*

PUBLISHED WEEKLY BY THE COMMITTEE ON PUBLICATIONS OF THE MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY

Claude E. Welch, M.D., *Chairman*
John C. Ayres, M.D.
James F. McDonough, M.D.
Bentley P. Colcock, M.D.
John I. Sandson, M.D.

FURTHER CONQUEST OF THE MENINGOCOCCUS

MENINGOCOCCAL disease has a yearly incidence of several thousand cases in the United States, with a peak age incidence and mortality in infants less than one year of age. During epidemics, however, more than half the cases will occur in persons over two years of age. Although most epidemics have been caused by Group A strains, during the past few years widespread epidemics due to Group C meningococci have occurred in Brazil and Africa.

In the 1930's efforts were under way to develop a vaccine to control meningococcal disease. Group-spe-

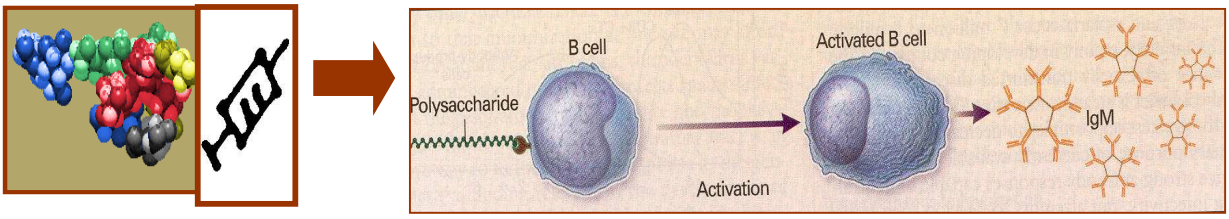
tions of 2 to 3 μg per milliliter are found after a booster dose at seven months of age.[8] The Group C vaccine did not protect infants six to 24 months of age during the epidemic of Group C disease in São Paulo, Brazil.[4]

Elsewhere in this issue of the *Journal* Peltola et al. present the results of a successful field trial of the Group A vaccine in Finland among 130,000 children three months to five years of age. Using a schedule of two doses of 25 μg of meningococcal A vaccine administered three months apart in infants three to 18

meningitis caused by Neisseria meningitidis group A. Bull WHO 49:301-305, 1973
7. Mäkelä PH, Käyhty H, Weckström P, et al: Effect of group-A meningococcal vaccine in army recruits in Finland. Lancet 2:883-886, 1975
8. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, et al: Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. J Clin Invest 56:1536-1547, 1975
9. Mäkelä PH, Peltola H, Käyhty H, et al: Polysaccharide of vaccines of group A Neisseria meningitidis and Haemophilus influenzae Type b: a field trial in Finland. J Infect Dis 136:Suppl:S-43-S-550, 1977

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacunas de polisacáridos capsulares

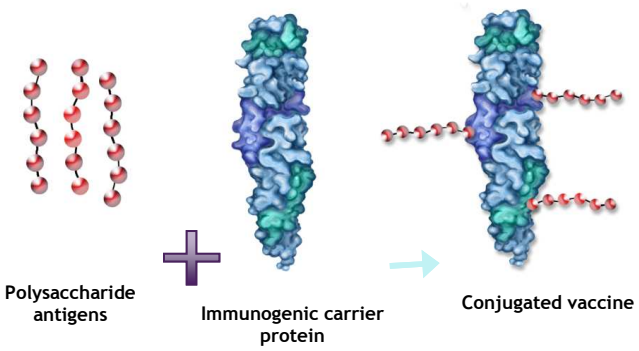


- Respuesta inmune T-independiente
- No eficaces en <2 años
- Síntesis moderada de anticuerpos de baja calidad
- No generan memoria inmunológica
- Tolerancia inmunológica
- Por tanto, **dejaron de utilizarse**

Vacunas conjugadas

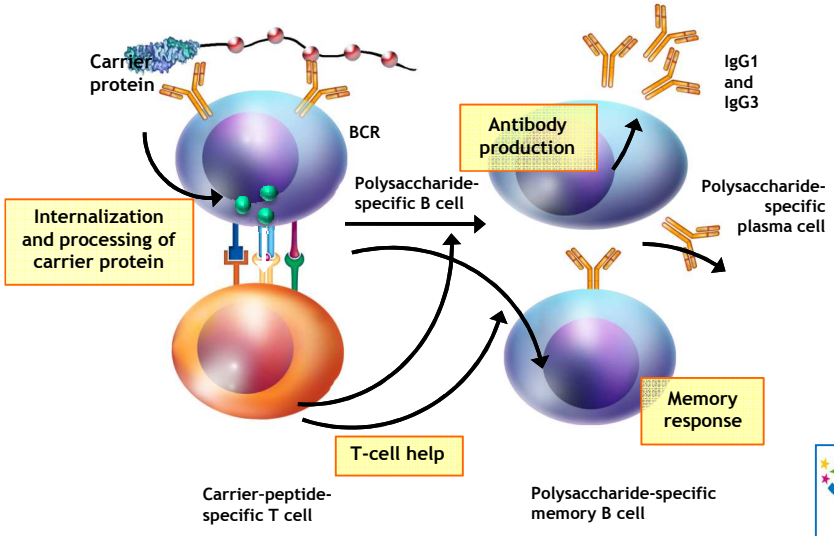
- Son la **unión covalente del polisacárido capsular con una proteína transportadora**

- Induce una respuesta inmune T-dependiente capaz de **estimular la producción tanto de células B específicas de serotipo,** responsables de la memoria inmunológica, **como de células plasmáticas**, responsables de una potente respuesta IgG



Vacunas conjugadas

- La aparición **en 1999 de la primera vacuna conjugada frente al serogrupo C** constituyó un hito en la lucha contra la EMI, en un momento en el que la prevalencia por serogrupo C se había incrementado en Europa
- Fue introducida inicialmente en el Reino Unido



Vacunas conjugadas

- **En 2005, se aprobó en EE.UU**. la primera vacuna conjugada tetravalente frente a los serogrupos **ACYW135** (Menactra®), vacuna no disponible en Europa. Posteriormente, se aprobaron **en Europa, en 2010 y 2012**, otras dos vacunas tetravalentes conjugadas (Menveo® y Nimenrix®)

- Diversos **fracasos en la investigación de una vacuna frente a meningococo serogrupo B obligaron** a nuevas líneas de investigación utilizando revolucionarias técnicas que han permitido identificar antígenos, que se expresan en la membrana del meningococo, capaces de inducir anticuerpos bactericidas en suero. Aprobada por EMA **en 2013 (**Bexero®) **y en 2017** (Trumenba®)

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2018

Comité Asesor de Vacunas

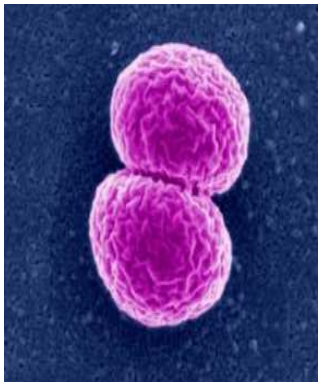
VACUNA	Edad en meses						Edad en años			
	2	4	6	11	12	15	2-4	6	12	14-18
Hepatitis B[1]	HB	HB		HB						
Difteria, tétanos y tosferina[2]	DTPa	DTPa		DTPa				DTPa / Tdpa	Tdpa	
Poliomielitis[3]	VPI	VPI		VPI				VPI		
Haemophilus influenzae tipo b[4]	Hib	Hib		Hib						
Neumococo[5]	VNC	VNC		VNC						
Meningococos C y ACWY[6]		MenC			MenC				MenC	Men* ACWY
Sarampión, rubeola y parotiditis[7]					SRP		SRP			
Varicela[8]					Var		Var / SRPV			
Virus del papiloma humano[9]									VPH 2 dosis	
Meningococo B[10]	MenB	MenB	MenB		MenB					
Rotavirus[11]	RV	RV	(RV)							

Vacunas financiadas

Vacunas no financiadas

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacunación meningococo serogrupo C



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Tipos de vacunas

• Desde 1999 disponemos de vacunas conjugadas monovalentes frente al meningococo serogrupo C. Se utilizó por primera vez en Reino Unido. En España desde año 2000

• La composición de las tres vacunas conjugadas, actualmente disponibles en España, difiere fundamentalmente en la proteína transportadora:

- **MENJUGATE KIT®,** con mutante atóxica de la toxina diftérica, CRM197
- **MENINGITEC** ®, con mutante atóxica de la toxina diftérica, CRM197
- **NEISVAC-C** ®, con toxoide tetánico, TT

Recomendaciones CAV 2018

Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC)

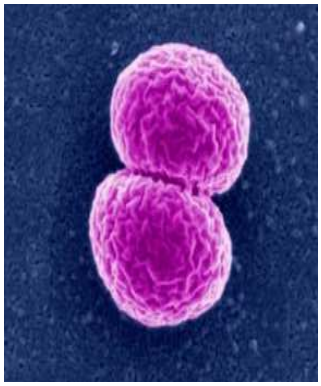
3 dosis de vacuna conjugada monovalente C conjugada **con TT**
esquema 1+1+1: 4 meses, 12 meses y 12 años

4 dosis cuando se utiliza la vacuna conjugada **con CRM197**, pues ser necesarias dos dosis de primovacunación a los 2 y 4 meses

- Si la primovacunación tiene lugar después de los 12 meses, se administrará una segunda dosis a los 12 años
- Si la primovacunación tiene lugar a partir de los 10 años, solo se administrará una dosis

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacunación tetravalente serogrupos ACWY



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Tipos de vacunas

- Las vacunas conjugadas tetravalentes frente a meningococo de los serogrupos A, C, W, Y, ofrecen la posibilidad de prevenir la EMI por los serogrupos Y y W135, que empiezan a ser también frecuentes en nuestro entorno

- Tras el éxito obtenido con la vacuna conjugada frente a meningococo serogrupo C, se desarrollaron vacunas conjugadas tetravalentes para serogrupos A, C, W135, Y
  - **MENVEO** ®, con mutante atóxica de la toxina diftérica, CRM197; aprobada en 2010
  - **NIMENRIX** ®, con toxoide tetánico; aprobada en 2012

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Recomendaciones CAV 2018

Vacuna frente a los meningococos ACWY (MenACWY)

El CAV-AEP **recomienda la vacuna MenACWY a los 14 años**, sustituyendo a la vacuna frente al meningococo C aplicada a esta edad hasta este momento

A día de hoy, distintos países de Europa (Reino Unido, Austria, Grecia e Italia) y otros como EE.UU. o Canadá, han sustituido la dosis de MenC del adolescente por MenACWY

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

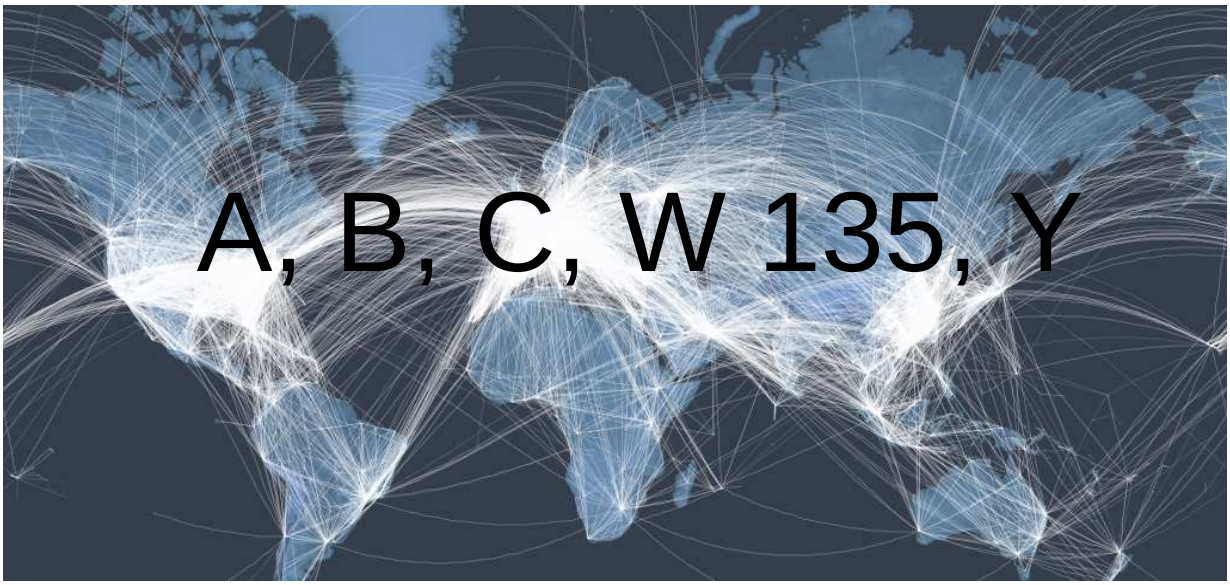
Recomendaciones CAV 2018

Vacuna frente a los meningococos ACWY (MenACWY)

El CAV-AEP recomienda dar la información y la administración individualizada de la vacuna MenACWY: ≥ 14 años que vayan a residir en países en los que la vacuna se indique a esa edad, como EE. UU., Canadá, RU, Austria, Grecia e Italia; > 6 semanas de vida, en caso de viaje a países con elevada incidencia de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna; > 6 semanas con factores de riesgo de EMI: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y.

Se informará de la disponibilidad de las vacunas meningocócicas tetravalentes a los padres de niños de ≥ 14 años que deseen ampliar en sus hijos, de forma individual, la protección frente al meningococo

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Todos serogrupos disminuyen, salvo W (y también Y)

Esto ocurre en un mundo de **viajes y viajeros:**

1200 aviones/min y 2500 millones viajeros/año

Recomendaciones CAV 2018

Pauta de vacunación:

Menveo®: dosis única a niños a partir de los 2 años, adolescentes y adultos, un mes antes de la exposición de riesgo

En caso de persistir el riesgo, se puede administrar una dosis de refuerzo a los 3 años para los menores de 7 años, y a los 5 años para los mayores de 7 años

Nimenrix®: dosis única a partir de los 12 meses

Se puede considerar, si persiste el riesgo, una dosis de refuerzo a los 12-23 meses

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacuna tetravalente y adolescencia

- El meningococo intercambia ADN con mucha facilidad, por lo que aparecen cepas muy invasivas cada cierto tiempo: **brotes epidémicos no predecibles**

- **El adolescente es clave en la transmisión:** si vacunamos al niño pequeño la inmunidad dura alrededor de 3 años, por lo que hay que vacunar al adolescente para impactar en los portadores: 14 años parece hoy un buen momento

- **Atención al serogrupo W:** incremento en el mundo y en España (de un 5% meningococos en 2015 a un 20% en agosto 2017), clínica impredecible y elevada mortalidad. Grupo de Vázquez y cols, del Laboratorio Nacional de Referencia del meningococo: 20 W y 8 Y en lo que va de año 2018

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacuna tetravalente y adolescencia

- **El adolescente es un grupo objetivo para la vacunación antimeningocócica**, ya que representa el grupo de edad con mayor tasa de portadores de *Neisseria meningitidis*

- **La adolescencia es la edad óptima** para la vacunación antimeningocócica tetravalente para proteger frente al incremento de la enfermedad causada **por serogrupo W**

- Se propone la **última visita del adolescente a los 14 años** como el actual momento óptimo para ampliar su protección frente a la enfermedad meningocócica

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

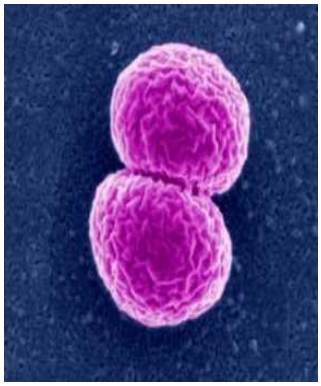
Vacunación tetravalente grupos de riesgo

Grupo de riesgo	Edad	Pauta de vacunación
Asplenia o déficit de componentes del complemento (incluye tratamiento con eculizumab)	<12 meses	Vacuna conjugada tetravalente ACWY* 3 dosis: 2 separadas 2 meses entre sí y 1 a los 12 meses de edad Valorar dosis de refuerzo cada 5 años
	≥12 meses no vacunados anteriormente*	Vacuna conjugada tetravalente ACWY* 2 dosis separadas 2 meses entre sí Valorar dosis de refuerzo cada 5 años
Personas con riesgo aumentado de exposición**	Entre 0 y 55 años	Vacuna conjugada tetravalente ACWY* Pauta según edad (3 o 1 dosis) y un refuerzo en caso de persistir el riesgo, a los 3 años en menores de 7 años, o a los 5 en los de 7 años o más

* Edad mínima de administración de las vacunas conjugadas antimeningocócicas tetravalentes comercializadas en España: Nimenrix®, desde las 6 semanas de edad; Menveo®, a partir de los 2 años.
** Viajeros a zonas endémicas y personal de laboratorio que trabaja con *N. meningitidis*.

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacunación multicomponente serogrupo B



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Tipos de vacunas

- A diferencia de las vacunas existentes frente a otras bacterias encapsuladas que se han desarrollado empleando el polisacárido capsular como antígeno vacunal, las vacunas frente al meningococo B han utilizado **proteínas subcapsulares de la membrana externa con expresión en superficie** y capacidad de generar una respuesta inmune adecuada tras su administración

- Así, se han desarrollado las dos vacunas actualmente disponibles frente al meningococo B:
  - **BEXERO** ®, vacuna multicomponente
  - **TRUMENBA** ®, vacuna bicomponente

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Bexero: vacuna multicomponente 4CMenB

- Se trata de una **vacuna recombinante** cuya denominación 4CMenB hace referencia a que tiene **4 componentes**: 3 proteínas subcpasulares denominadas fHbp (factor H binding protein),NHBA (Neisseria heparin binding antigen) y NadA (Neisserial adhesin A) unidas a una veíscula de membrana externa (PorA P1.4)

- Autorizada por la EMA en enero de **2013** para la prevención de la EMI **a partir de los 2 meses de edad**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Bexero: vacuna multicomponente 4CMenB

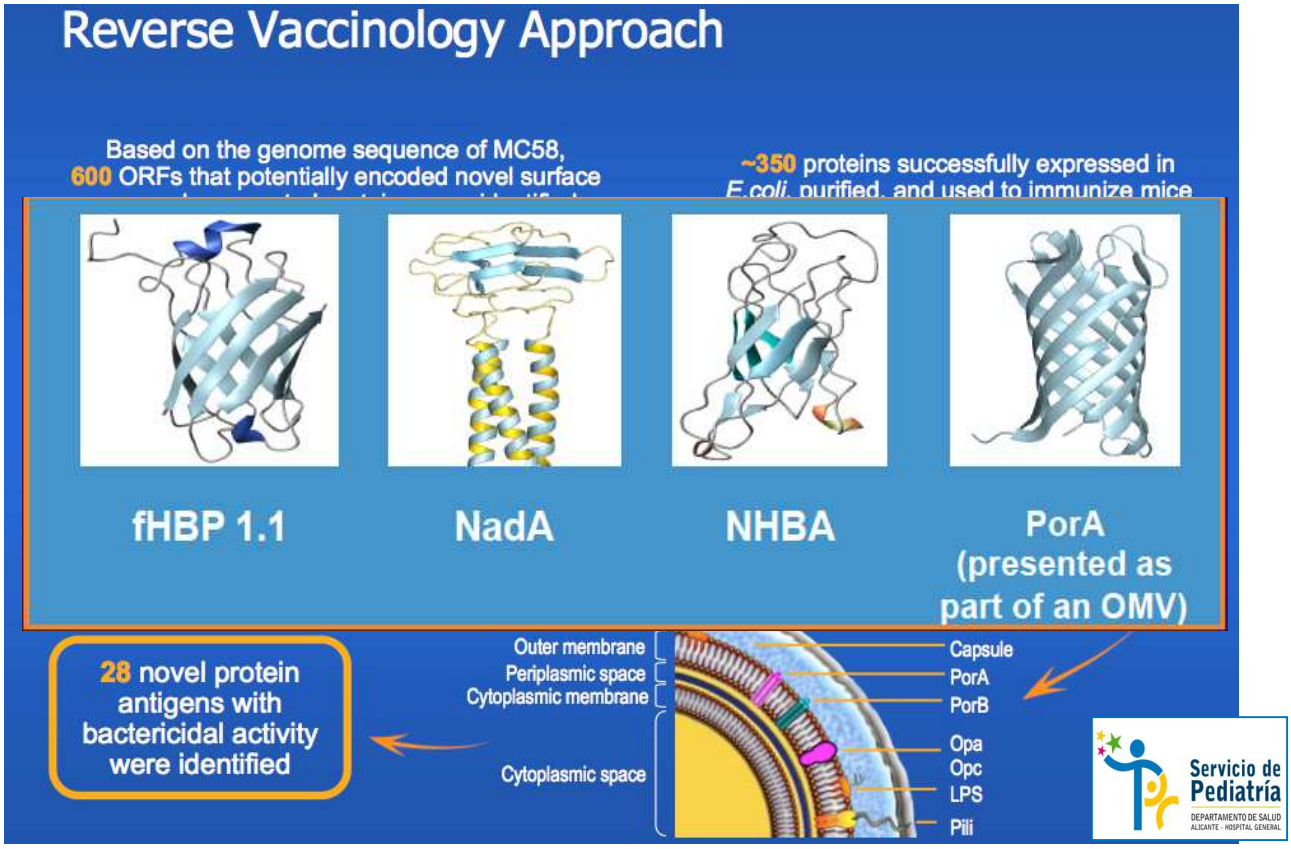
- **La demostración de la eficacia** en una enfermedad poco frecuente es complicada: aproximación con sistema MATS (Meningococcal Antigen Typing System)

- El **sistema MATS** permite predecir si una cepa determinada de meningococo puede ser eliminada por la vacuna 4CMenB al detectar mediante un ELISA específico cada uno de los antígenos presentes en la vacuna, y las cepas que expresan dichos antígenos

Según MATS, la vacuna **protegería al 78% de las cepas circulantes** en la UE con diferencias ente países; ej. España 69% o Italia 87%

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Bexero y vacunología inversa



Recomendaciones CAV 2018

Vacuna 4CMenB frente al meningococo B

4 dosis: las 3 primeras en el primer año (2, 4 y 6 meses) con un refuerzo entre los 13 y 15 meses de edad.

Se recomienda una separación de 15 días con las otras vacunas inactivadas inyectables hasta los 18 meses, para minimizar su posible reactogenicidad y evitar la coadministración con MenC conjugada con toxoide tetánico

No es necesaria la separación de 15 días con las vacunas de la varicela, triple vírica y del rotavirus, ni tampoco con MenC conjugada con CRM197

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Población	Edad	Dosis	Intervalos	Dosis de refuerzo	N.º total de dosis
Lactantes	2-5 meses	3[1]	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12-15 meses[2]	4
Lactantes y niños no vacunados	6-11 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el 2.º año de vida con un intervalo de, al menos, 2 meses entre la primovacunación y la dosis de refuerzo[2]	3
	12-23 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de refuerzo[2]	3
Niños	2-10 años	2	No menos de 2 meses	No se ha establecido	2
Adolescentes y adultos	11-50 años[3]	2	No menos de 1 mes	No se ha establecido	2

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Trumenba: vacuna bicomponente MenB-fHbp

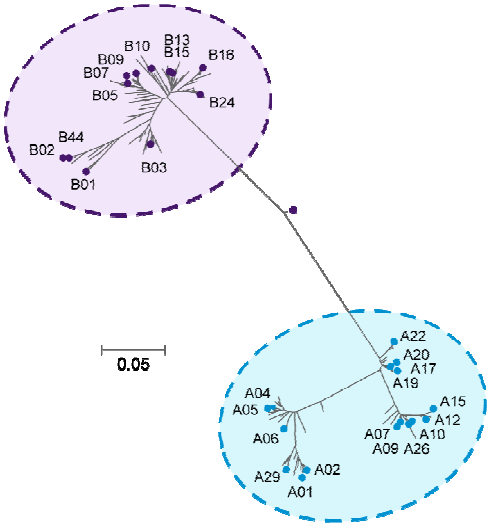
- Es una vacuna constituida por la **lipoproteína fHbp** (Factor H binding protein), que se expresa en casi todas las cepas del meningococo B, con limitada variabilidad y que tiene dos subfamilias: A y B (la vacuna es una mezcla bicomponente de ambas)

- Autorizada por la EMA en marzo de **2017** (y en España acaba de aprobarse) para la prevención de la EMI **a partir de los 10 años de edad**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

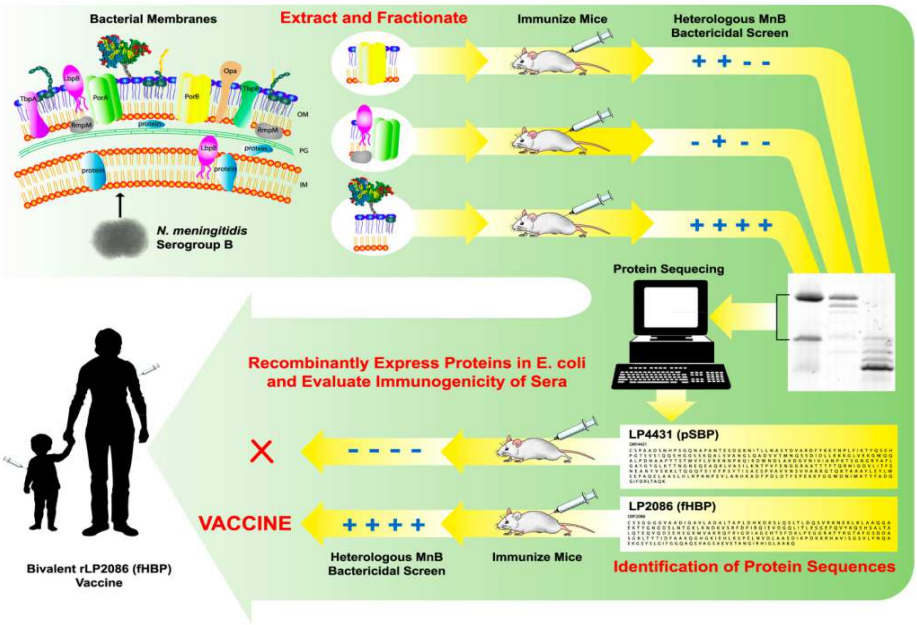
Trumenba: vacuna bicomponente MenB-fHbp

- **Vacuna basada en proteína de unión a factor H, expresada en superficie (fHbp):** funciona como un importante mecanismo de evasión inmune, el gen fHbp está presente en >99% de los aislados y las secuencias de fHbp se dividen en 2 subfamilias genética e inmonológicamente diferentes, A y B



- Vacuna MenB-fHbp, contiene **dos variantes lipidadas de fHbp** (A05 y B01), una de cada subfamilia

Trumenba, fHbp y subfamilias

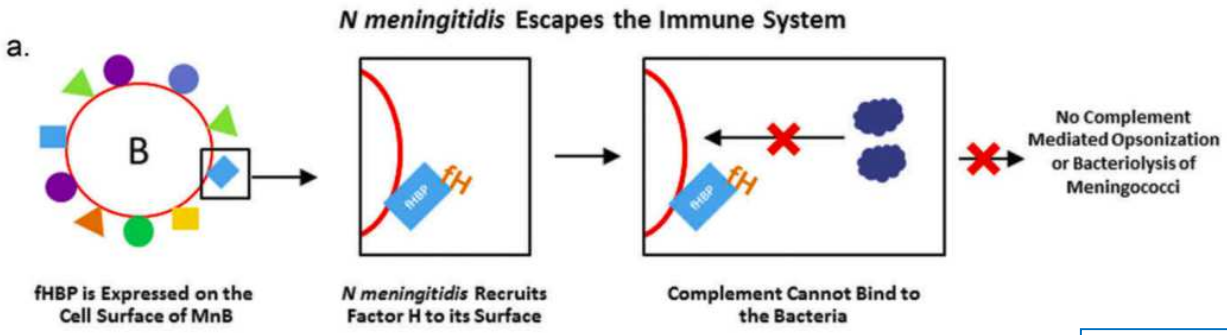


Las subfamilias A y B varían en su distribución según rango de edad y país. En España, de forma global, 50% de cada una

Trumenba: fHbp, factor H y Complemento

Sin vacuna:

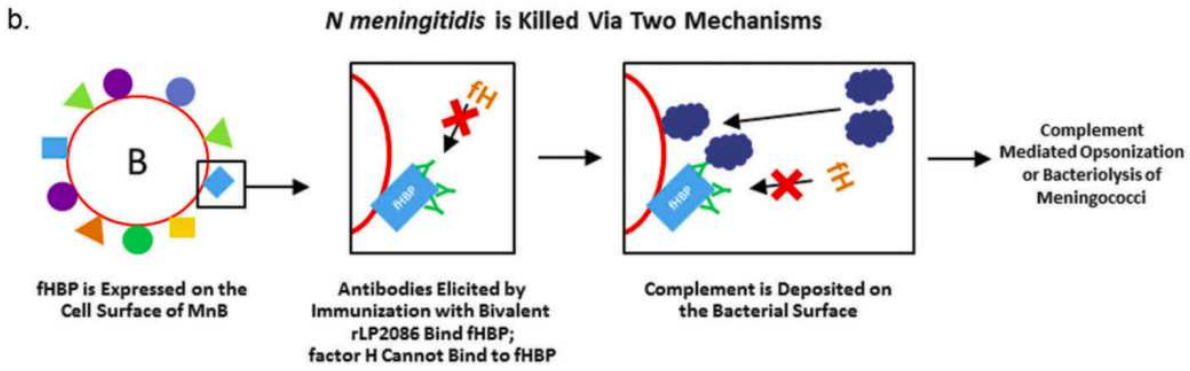
Factor H se un a fHbp en la superficie celular del MenB y "enmascara" a la bacteria impidiendo que se una el complemento y ocurra la lisis celular por CMA (Complejos de ataque a la membrana)



Trumenba: fHbp, factor H y Complemento

Con vacuna:

La unión de anticuerpos generados por la vacuna MenB-fHbp bloquea la unión del factor H a fHbp en la superficie del meningococo, permitiendo la opsonización mediada por complemento y que actúe el CMA



Trumenba: vacuna bicomponente MenB-fHbp

- **La demostración de la eficacia** en una enfermedad poco frecuente es complicada: aproximación con sistema MEASURE (Meningococcal Antigen Surface Expression Assay)

- El **sistema MEASURE** usa una citometría de flujo para identificar y cuantificar la expresión de fHbp en la superficie celular

Según MEASURE, **>91% de todos los aislados de MenB expresaban niveles suficientes de fHbp** para ser susceptibles a la actividad bactericida por los anticuerpos inducidos por la vacuna

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Recomendaciones ACIP 2016

Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016

Monica E. Patton, MD[1]; David Stephens, MD[2]; Kelly Moore, MD[3]; Jessica R. MacNeil, MPH[1]

ACIP Recommendations

These recommendations are regarding use of the 2- and 3-dose schedules of MenB-FHbp vaccine (Trumenba) and replace previous ACIP recommendations for use of MenB-FHbp vaccine published in 2015 (*3*,*4*). Recommendations regarding use of MenB-4C (Bexsero) are unchanged (*3*,*4*).

Persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease (Category A recommendation). For persons at increased risk for meningococcal disease and for use during serogroup B meningococcal disease outbreaks, 3 doses of MenB-FHbp should be administered at 0, 1–2, and 6 months to provide earlier protection and maximize short-term immunogenicity. However, if the second dose of MenB-FHbp is administered at an interval of ≥6 months, a third dose does not need to be administered.

Adolescents and young adults aged 16–23 years (Category B recommendation). When given to healthy adolescents who are not at increased risk for meningococcal disease, 2 doses of MenB-FHbp should be administered at 0 and 6 months. If the second dose of MenB-FHbp is administered earlier than 6 months after the first dose, a third dose should be administered at least 4 months after the second dose.

CDC Guidance for Use

There are two MenB vaccines licensed for use in the United States among persons aged 10–25 years. Either MenB vaccine can be used when indicated; ACIP does not state a product preference. The two MenB vaccines are not interchangeable; the same vaccine product must be used for all doses in a series. The minimum interval between any 2 doses of MenB vaccine is 4 weeks. On the basis of available data and expert opinion, MenB-FHbp or MenB-4C may be administered concomitantly with other vaccines indicated for this age, but at a different anatomic site, if feasible. ACIP will consider MenB vaccine booster doses for persons at increased risk meningococcal disease as data become avail

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Recomendaciones Trumenba

Vacuna MenB-fHbp frente al meningococo B

2 dosis: 0 y 6 meses (para sanos)

3 dosis: 0, 1 ó 2 y 6 meses (para pacientes de riesgo).
Y posibilidad de recuerdo si persiste riesgo

Recomendad actualmente en pacientes ≥ 10 años

Puede coadministrarse con otras vacunas, también con vacuna VPH y MenACWY

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Adolescencia y prevención, adolescencia y vacunas

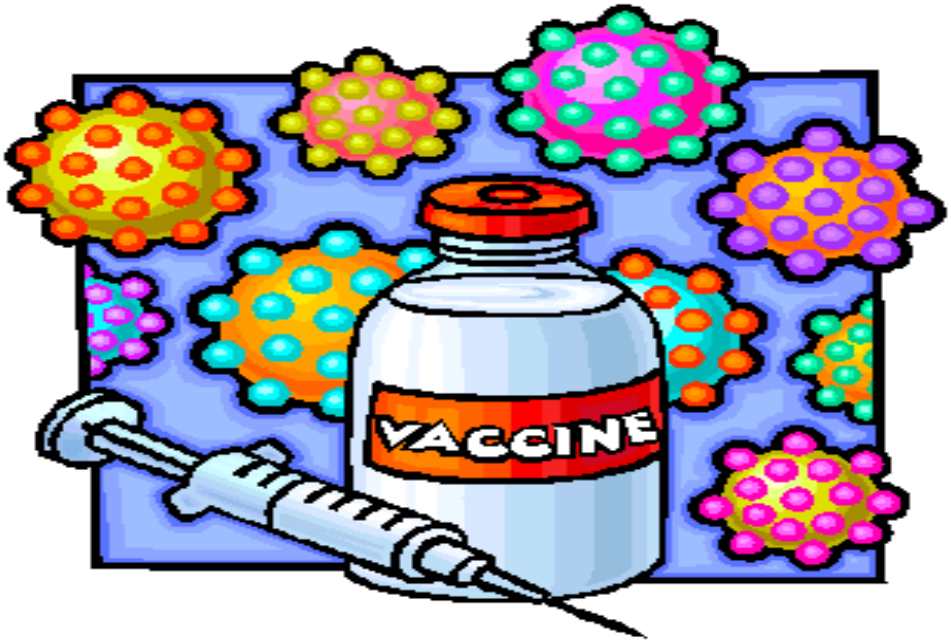
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

La adolescencia y la seguridad

- La seguridad en el **grupo de amigos**… y las tribus urbanas
- La seguridad en el **centro escolar**… y el bullying
- La seguridad frente **accidentes**… con el deporte y vehículos
- La seguridad frente a **internet**… y su triada
- La seguridad ante **sustancias adictivas**… y su triada
- La seguridad ante el **sexo**… y su triada
- La seguridad en la **alimentación**… y sus patologías

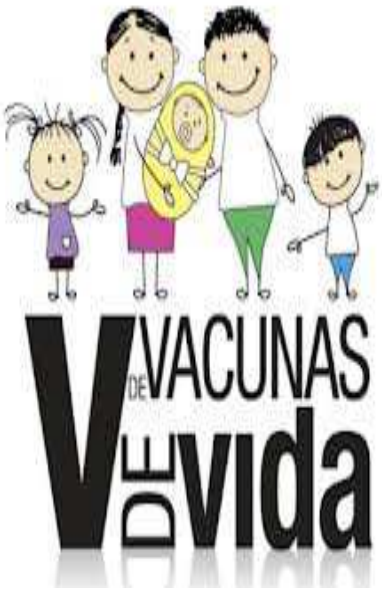
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Pero, ¿y la seguridad ante vacunas?



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Tipo de vacunas en adolescente



4 Vacunas SISTEMÁTICAS

- Virus Papiloma Humano
- Meningococo C
- Difteria, tétanos, tosferina
- Varicela

2 Vacunas RECOMENDADA

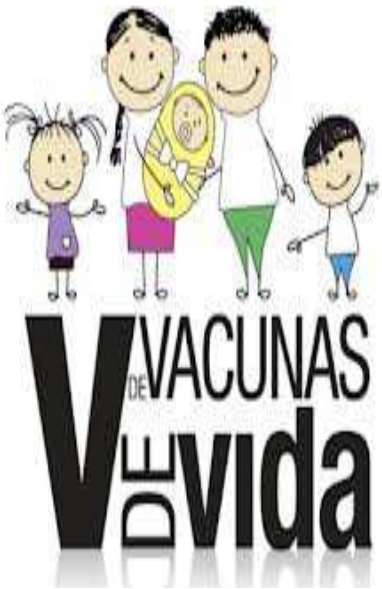
- Meningococo B
- Meningococo ACWY

2 Vacunas GRUPOS DE RIESGO

- Gripe
- Hepatitis A

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

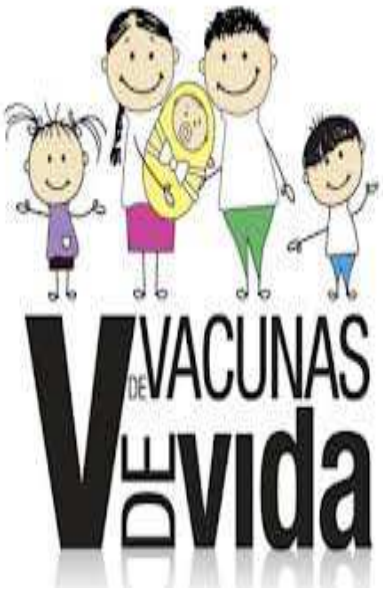
Otras vacunas en adolescentes



- **Hepatitis B:** los adolescentes no vacunados recibirán a cualquier edad 3 dosis (0, 1 y 6 meses)
- **SRP**: los adolescentes no vacunados recibirán 2 dosis separadas un mes
- **Poliomielitis**: los adolescentes no vacunados recibirán 3 dosis separadas 1-2 meses las dos primeras y de 6-12 meses con la tercera
- **Neumococo:** niños de riesgo de 6-17 años de edad administrar una dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 separada por un intervalo mínimo de dos meses de la dosis de VNC13

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacunas frente meningococo



En España existen 5 vacunas conjugadas:

- 3 frente **serogrupo C**:
  - ✓ Meningitec
  - ✓ Menjugate Kit
  - ✓ NeisVac-C
- 2 frente **serogrupos A, C, W e Y:**
  - ✓ Menveo
  - ✓ Nimenrix

Frente al **serogrupo B** existen dos vacunas:

- ✓ Bexero
- ✓ Trumenba

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Pautas de vacunación a meningococo

- **Vacuna Meningococo C:**
  - ✓ Se recomiendan 3 ó 4 dosis de vacuna monovalente: esquema 1 ó 2 + 1 + 1
  - ✓ Primera dosis a los 4 meses (o dos dosis a los 2 y 4 meses), otra a los 12 meses y otra final a los 12 años

- **Vacuna Meningococo B:**
  - ✓ Se recomiendan 2 dosis de vacuna en adolescente, separadas un mínimo de 1 mes entre ellas (Bexero) o 6 meses (Trumenba)

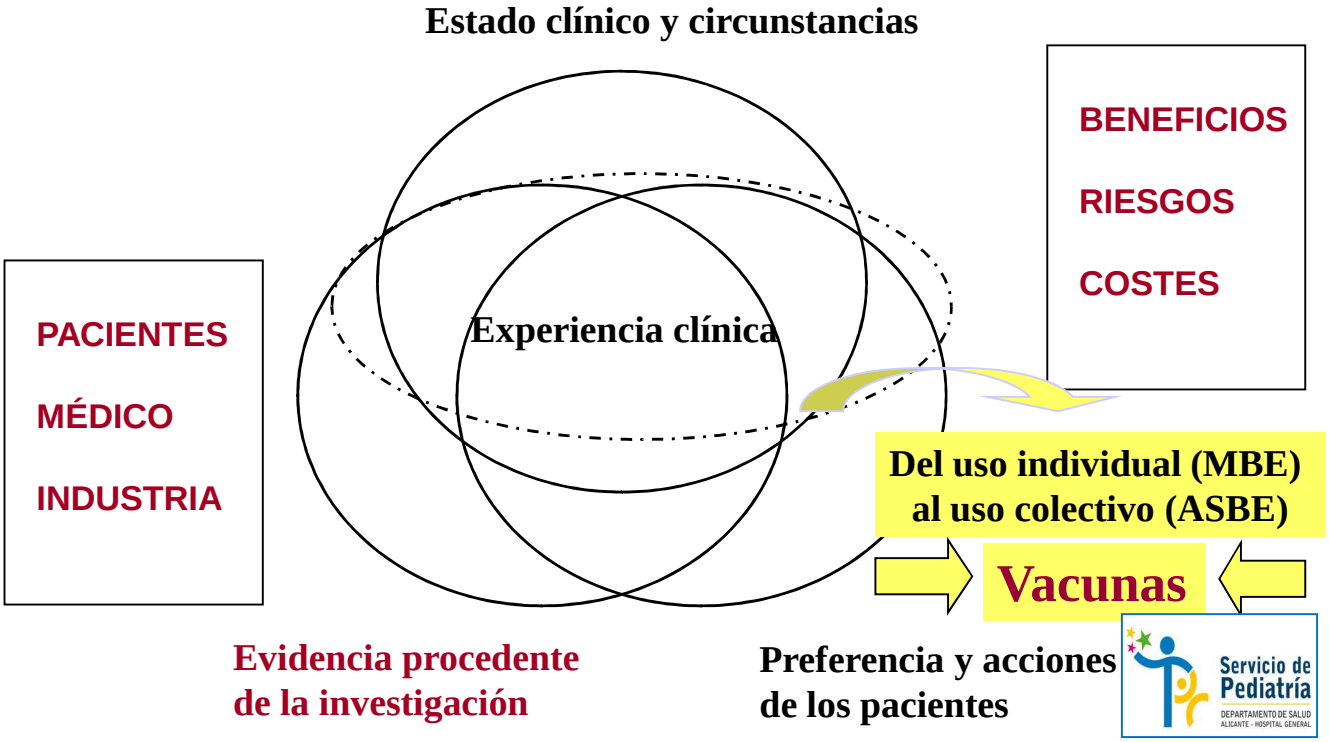
- **Vacuna Tetravalente ACWY:**
  - ✓ Se recomienda una dosis a 14 años

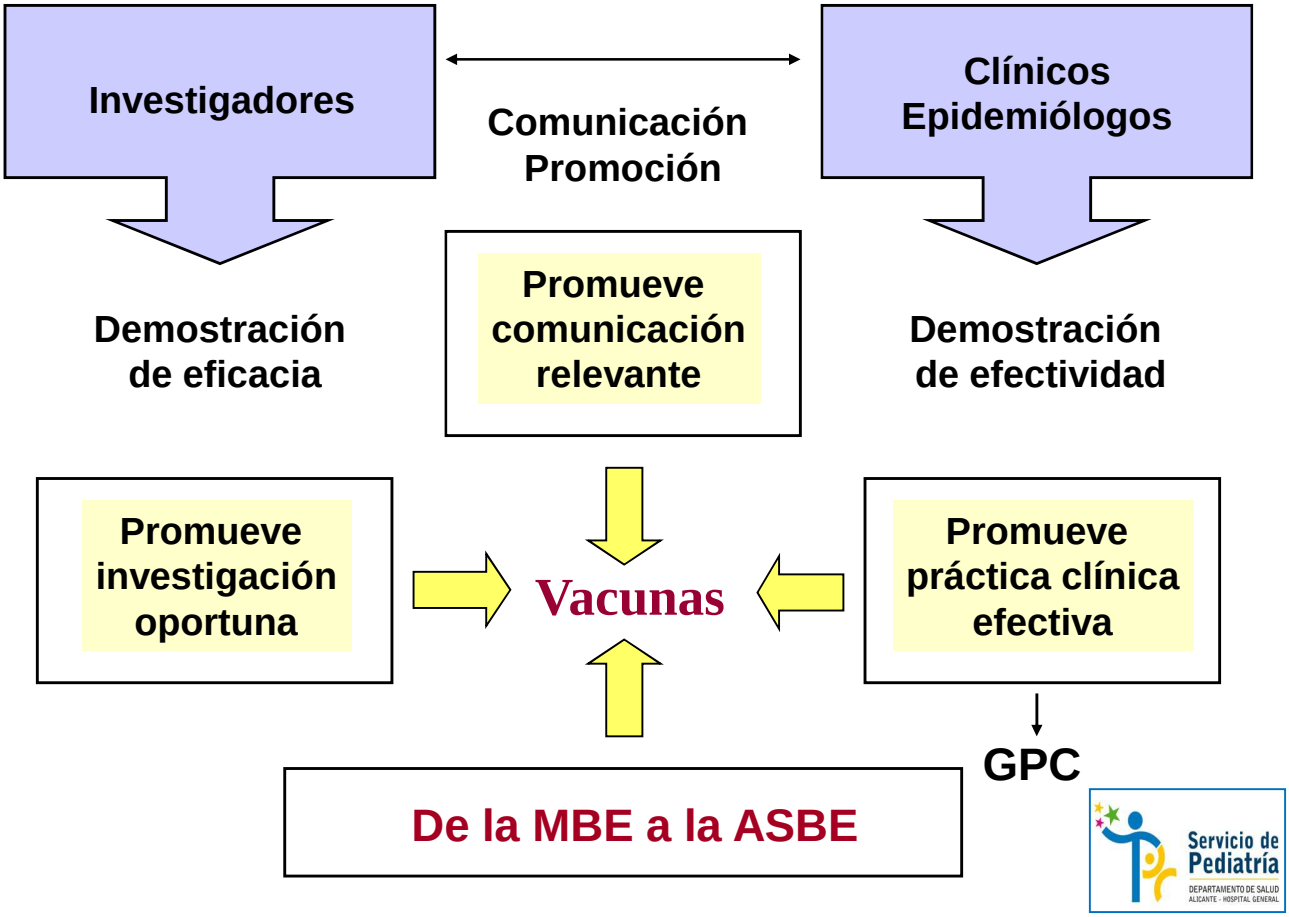
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Toma de decisiones sanitarias en vacunología

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Modelo actualizado en la toma de decisiones basada en pruebas




Investigadores
Comunicación
Promoción
Clínicos
Epidemiólogos
Demostración
de eficacia
Promueve
comunicación
relevante
Demostración
de efectividad
Promueve
investigación
oportuna
Vacunas
Promueve
práctica clínica
efectiva
GPC
De la MBE a la ASBE

Criterios de introducción de las vacunas

1. **Importancia del problema: carga de la enfermedad**
   Incidencia, gravedad, morbilidad y mortalidad

2. **Alternativas de control de la enfermedad**
   Prevención primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria

3. **Características de la vacuna**
   Seguridad, eficacia, efectividad e inmunogenicidad

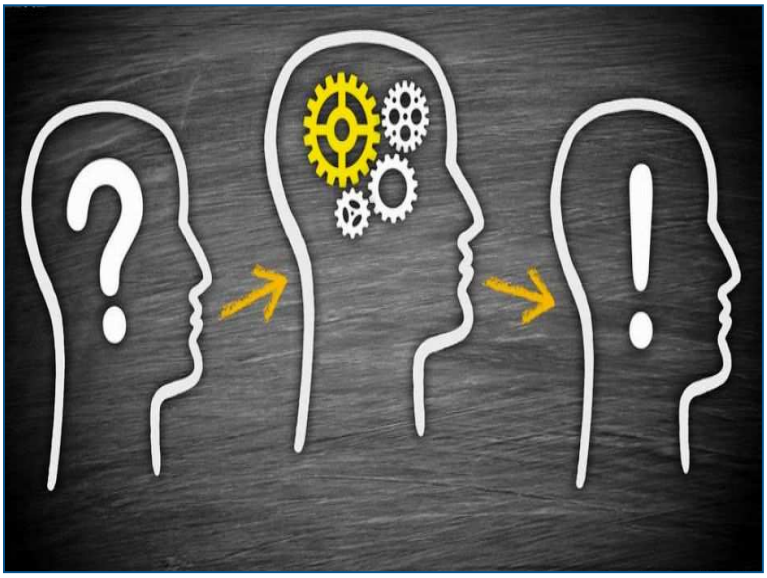
4. **Impacto sobre el calendario vacunal**
   Percepción social y sanitaria de la enfermedad

5. **Costes económicos de su incorporación**
   Coste-efectividad, coste-utilidad y/o coste-beneficio

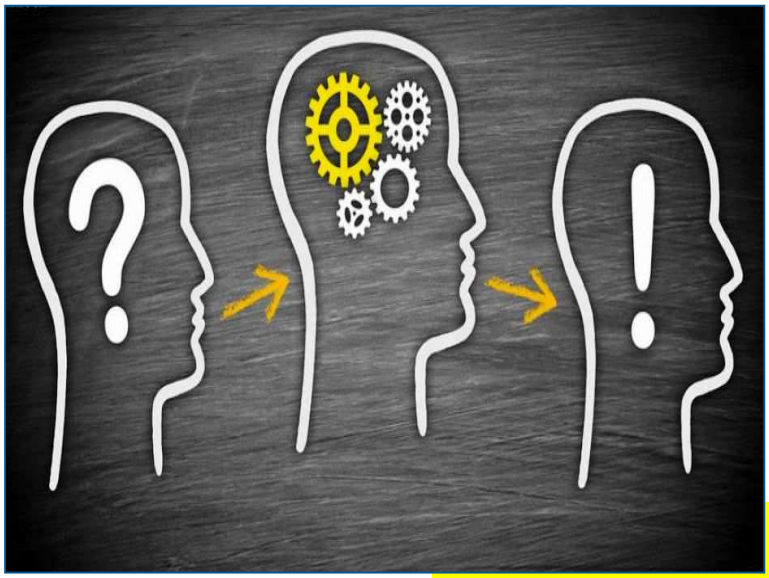
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

MENJUGATE KIT®
MENINGITEC ®
NEISVAC-C ®
MENVEO ®
NIMENRIX ®
BEXERO ®
TRUMENBA ®

3 ideas clave…
una reflexión final y una dedicatoria



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



3 ideas clave

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

1

Es importante conocer los **SEROGRUPOS de meningococo** en la EMI y su epidemiologia cambiante

Es clave reconocer los cambios epidemiológicos del **serogrupo W**

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

2

Es preciso estar actualizado en la **INVESTIGACIÓN en vacunología**, muy activa frente a meningococo: monovalente C, tetravalente ACWY y multi-bicomponente B

Conviene reflexionar sobre las actuales **recomendaciones del CAV**

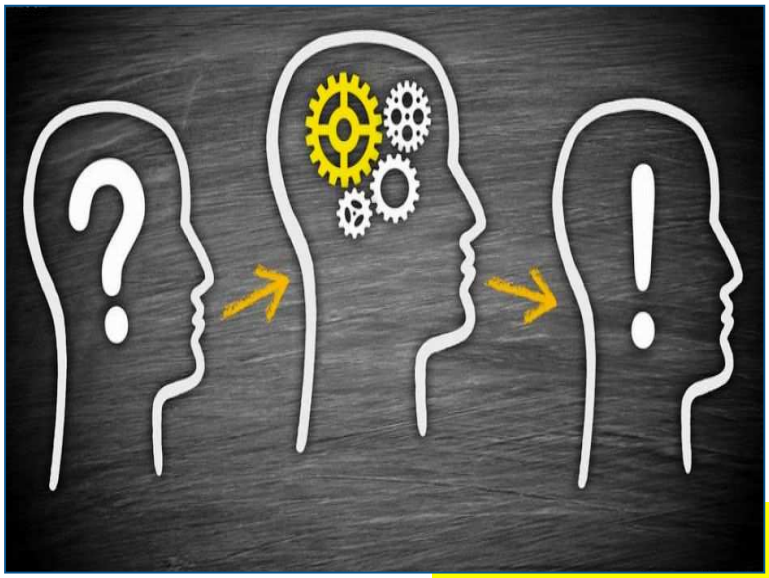
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

3

No podemos olvidar la relevancia **sanitaria de la ADOLESCENCIA en los programas de vacunación**

Y siempre recordar en la EMI la importancia adolescente por tres rasgos: máximo portador de meningococo, retraso en diagnóstico por peculiar sintomatología y viajero especial

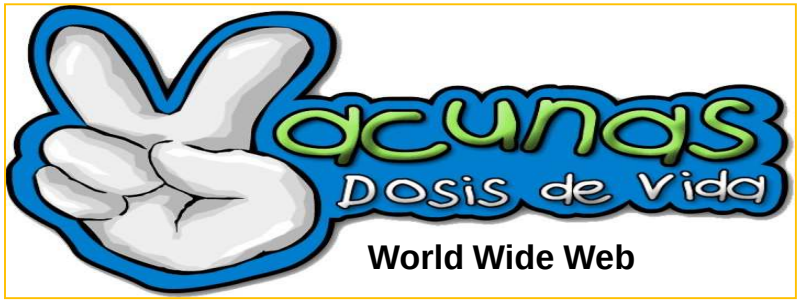
Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



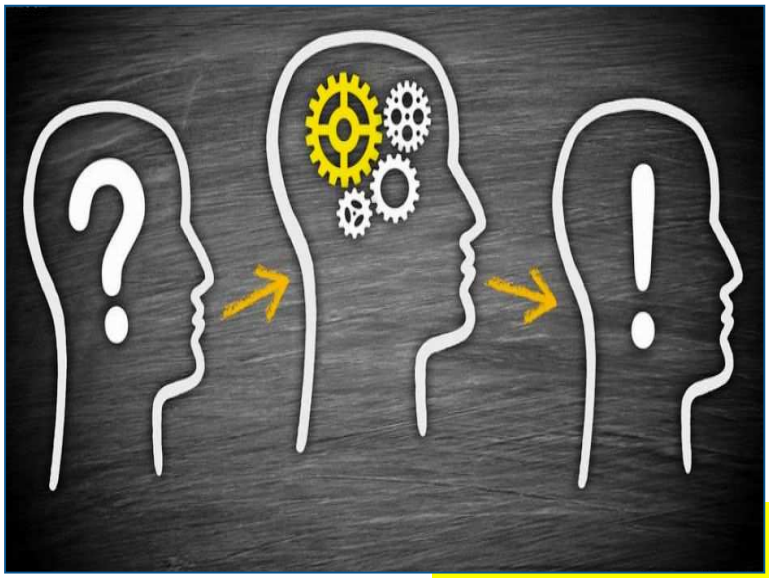
Reflexión final

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Conocemos la WWW ó W³

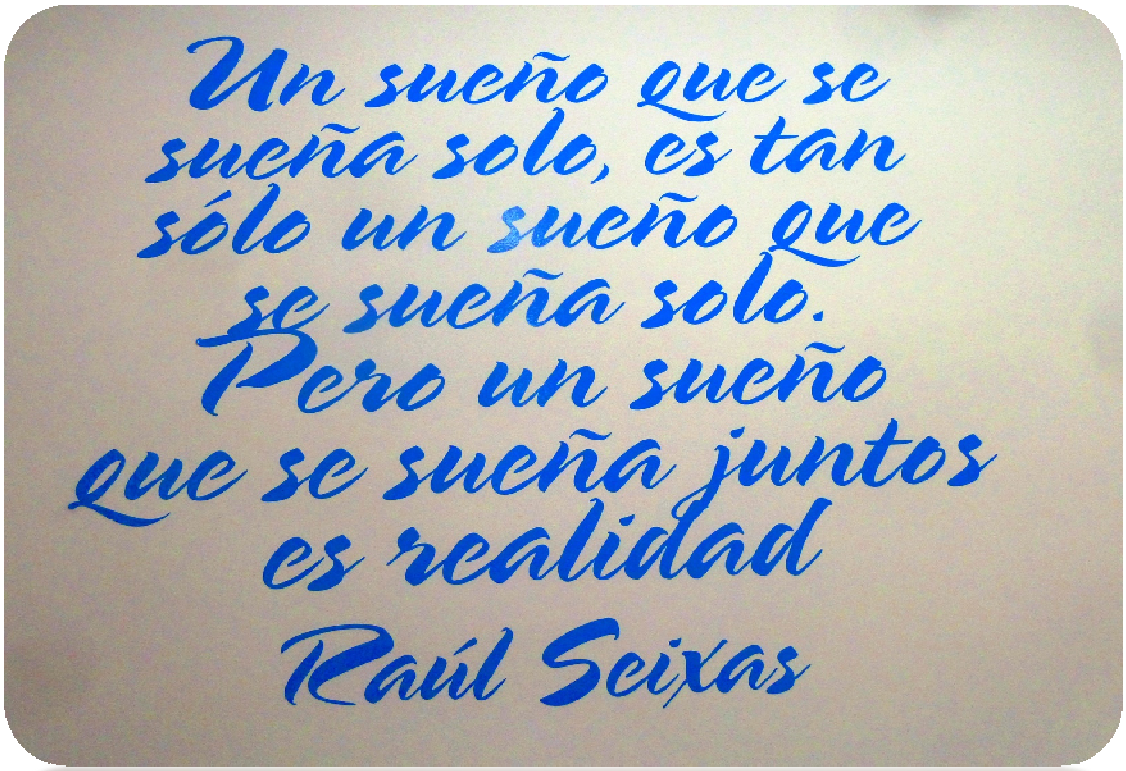


Apostamos por la VVV ó V³



Dedicatoria

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL



Dedicado a Irene Megías… y a todos los niños y niñas con EMI

Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Vacunación contra Meningococo. Actualización

Javier González de Dios

Correo-e: javier.gonzalezdedios@gmail.com