

Colección

# Acontecimientos Terapéuticos

Serie

# Prevención de la Enfermedad Meningocócica Invasiva

## Vacuna Tetravalente Glucoconjugada



Joan N. Watkins. «Amante de la música», cerámica, 18 x 18 x 16 cm, 2003.

### **Demuestran la Inmunogenicidad y Seguridad de una Nueva Vacuna Antimeningocócica Tetravalente**

University of Oxford, Oxford, Reino Unido y otros centros participantes. *Pág. 3*

### **Mejor Respuesta Inmunogénica con una Nueva Vacuna Antimeningocócica Tetravalente Conjugada**

Group Health Center for Health Studies, Seattle; Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland; Novartis Vaccines & Diagnostics, Marburg; EE.UU. *Pág. 5*

### **Aumento de la Incidencia de Cepas Invasivas W135 de Meningococo en la Argentina**

ANLIS-INEI "Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina; Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. *Pág. 7*

### **Adecuada Seroprotección en Lactantes con la Vacuna Antimeningocócica Tetravalente sin Adyuvante**

University of Oxford, Oxford, Reino Unido. *Pág. 8*



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

# Demuestran la Inmunogenicidad y Seguridad de una Nueva Vacuna Antimeningocócica Tetravalente

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## Immunogenicity of a Tetravalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants: A Randomized Controlled Trial

de los autores

Snape MD, Perrett KP, Pollard AJ y colaboradores

integrantes de la

University of Oxford, Oxford, Reino Unido y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 12 páginas, fue editado por

JAMA

299(2):173-184, 2008

### **La nueva vacuna antimeningocócica tetravalente glucoconjugada se caracteriza por sus adecuados índices de tolerabilidad e inmunogenicidad en los niños durante el primer año de vida.**

#### Introducción

Se ha señalado que la mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva es de 10% a 14%, mientras que más del 20% de los sobrevivientes tienen secuelas graves, como discapacidad neurológica, amputación e hipoacusia. La mayor morbilidad se presenta en los niños menores de un año, con un segundo pico de incidencia en la adolescencia. En este grupo etario, el 75% de los casos se atribuye a los serogrupos C, W-135 e Y. En consecuencia, en EE.UU. se recomienda la administración de una vacuna antimeningocócica tetravalente glucoconjugada a las personas de entre 11 y 18 años.

Esta vacuna incluye sacáridos obtenidos de la cápsula de los serogrupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, conjugados de modo individual con toxoide diftérico, empleado como proteína transportadora. Se considera que esta variante glucoconjugada podrá inducir mayor protección a largo plazo como consecuencia de la transmisión ligada a los portadores orofaríngeos de este patógeno. Sin embargo, al igual que la vacuna con polisacáridos, la vacuna tetravalente actual no se asocia con adecuada inmunogenicidad en los lactantes, de modo contrario a lo observado con la vacuna monovalente glucoconjugada para el serogrupo C. Por lo tanto, no se dispone de vacunas para la prevención de la infección por los serogrupos A, C, W-135 e Y para menores de 2 años en EE.UU.

En este contexto, los autores mencionan la nueva vacuna tetravalente glucoconjugada (MenACWY), en la que el toxoide diftérico se sustituye por la proteína CRM-197, un mutante natural de esta toxina. Asimismo, se emplea fosfato de aluminio como adyuvante y se modifican la cantidad y la longitud de las cadenas de sacáridos seleccionadas.

En este estudio, los expertos se propusieron la realización de un ensayo controlado y aleatorizado para definir la seguridad e inmunogenicidad de la MenACWY en los lactantes.

#### Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un estudio abierto, aleatorizado y controlado en el que participaron lactantes de Canadá y el Reino Unido de entre 55 y 89 días de vida. Se excluyeron los pacientes previamente expuestos a difteria, tétanos, infección

por *Haemophilus influenzae* de tipo B o *Bordetella pertussis*, poliomieltis, hepatitis B, neumococo o meningococo del serogrupo C.

Se empleó la vacuna MenACWY con sacáridos capsulares de los serogrupos A (10 µg), C, W-135 e Y (5 µg para cada molécula) de *N. meningitidis*, conjugados de modo individual con la proteína transportadora CRM197. Se utilizó como control la vacuna monovalente glucoconjugada para el serotipo C del mismo patógeno (MenC), con 10 µg de sacáridos conjugados con la misma proteína transportadora. En un subgrupo de participantes se empleó un quinto de la dosis de una vacuna tetravalente simple con polisacáridos a los 12 meses (MenPS).

Se planificaron tres esquemas de vacunación con MenACWY: a los 2, 3 y 4 meses (en el Reino Unido); a los 2, 4 y 6 meses (en Canadá) y a los 2 y 4 meses (en ambos países). El grupo de control recibió MenC a los 2 y 4 meses. A los 12 meses de vida, a todos los participantes británicos se les administró un refuerzo de MenACWY. En cambio, se aplicó esta vacuna al 50% de los sujetos canadienses, mientras que al 50% restante se le indicó MenPS con el objetivo de evaluar la memoria inmunitaria.

Se obtuvieron datos relacionados con los efectos adversos locales (dolor, eritema, induración) y sistémicos (fiebre, irritabilidad, llanto persistente, vómitos, diarrea, somnolencia, anorexia). Asimismo, se obtuvieron muestras de sangre para estimar la actividad bactericida del complemento sérico (ABCS). Todos los participantes recibieron además las vacunas correspondientes al calendario convencional para cada país.

Se definió como objetivo principal del estudio, la evaluación del porcentaje de participantes que presentaron al menos una cuadruplicación de los títulos de ABCS para los serogrupos A, C, W-135 e Y después de transcurridos 30 días de la vacunación. La inmunogenicidad se determinó mediante un modelo de análisis por protocolo (PP). No fue posible efectuar un análisis estricto por intención de tratar debido a la exclusión de participantes durante el estudio por incumplimiento del protocolo, si bien los datos demográficos e inmunogénicos de los pacientes incluidos o excluidos del análisis PP fueron similares. De todos modos, se llevó a cabo una

evaluación *post hoc* con todos los datos disponibles y la inclusión de valores imputados para suplir la información perdida (modelo de imputación múltiple).

## Resultados

El grupo inicial estuvo constituido por 421 pacientes (225 británicos y 196 canadienses); el 93% completó el estudio ( $n = 392$ ). Las características demográficas fueron similares para los lactantes de ambas naciones.

Después de la inmunización con MenACWY a los 2, 3 y 4 meses de vida, se observó al menos la cuadruplicación de los títulos de ABCS en no menos del 92% de los lactantes para los 4 serogrupos, tanto en el análisis PP como en el modelo de imputación. La vacunación a los 2, 4 y 6 meses se asoció con un porcentaje similar y elevado de participantes que alcanzaron este nivel de protección para los serogrupos C, W-135 e Y, si bien los niveles para el serogrupo A fueron menores (81% y 83% en el análisis PP y por imputación múltiple, en orden respectivo).

Por otra parte, la proporción de participantes que recibió MenACWY a los 2 y 4 meses de vida y que alcanzó al menos la cuadruplicación de los títulos de ABCS se estimó en no menos del 84% para los serogrupos C, W-135 e Y. No obstante, la respuesta al componente A fue del 60% en los niños británicos y del 66% en los canadienses. Además, la media geométrica de los títulos de ABCS se redujo hacia los 12 meses de vida, pero se incrementó de modo eficaz con el refuerzo de MenACWY aplicado a esa edad. Esta intervención se asoció con al menos la cuadruplicación de los títulos para el serogrupo A en el 84% de los niños, mientras que para los serogrupos restantes el porcentaje alcanzó o superó el 95%. Se observó una tendencia similar cuando se aplicó un umbral más elevado de aumento de los títulos de ABCS (1:8).

En los pacientes que recibieron una dosis de MenPS a los 12 meses, la proporción de niños en los que se halló un incremento de al menos 4 veces en los títulos de ABCS varió entre el 65% (serogrupo C con un esquema de vacunación a los 2, 4 y 6 meses) y el 95% (serogrupos W-135 e Y con un esquema de dosis a los 2 y 4 meses) en el análisis PP.

En relación con los efectos adversos, si bien el porcentaje de participantes con dolor local de grado 3 después de al menos una aplicación fue de entre 7% y 10%, no más de 1% de los participantes presentó eritema o induración grave. Sólo un niño que recibió MenACWY presentó fiebre  $\geq 40^\circ\text{C}$  dentro de la semana posterior a la aplicación. Las tasas de reacciones adversas fueron similares entre los niños canadienses y británicos tratados con 2 dosis de MenACWY o bien con 2 aplicaciones de MenC. Además, el dolor local de grado 3 se describió en el 2% de los pacientes británicos que recibieron 2 dosis (2 y 4 meses) de MenACWY y en el 4% de los niños en los que se administró el mismo esquema de MenC. La incidencia de fiebre  $\geq 38^\circ\text{C}$  fue de 4% y 2%, en el mismo orden. Se informaron 66 efectos adversos graves en 56 participantes durante los 16 meses de duración del estudio, pero sólo 2 de estas reacciones se atribuyeron a las vacunas utilizadas (sendos casos de púrpura trombocitopénica idiopática y taquicardia supraventricular).

## Discusión

En este estudio se demostró que la inmunización primaria con la nueva vacuna antimeningocócica tetravalente glucoconjugada MenACWY se asoció con índices adecuados de

tolerabilidad e inmunogenicidad para los serogrupos A, C, W-135 e Y. Estos resultados se verificaron tanto en un esquema de aplicación a los 2, 3 y 4 meses como en un ciclo de aplicaciones a los 2, 4 y 6 meses. Si bien los esquemas de 2 dosis (2 y 4 meses) se relacionaron con un menor nivel de seroprotección para el serogrupo A, la administración de un refuerzo de MenACWY a los 12 meses se vinculó con la inducción de títulos seroprotectores en el 84% de los pacientes para este serogrupo y en el 95% de los casos para los serogrupos C, W-135 e Y.

Por otra parte, la media geométrica de los títulos de ABCS para el serogrupo C fue menor después del esquema de inmunización con MenACWY, en comparación con los niveles obtenidos con MenC. Los expertos atribuyen esta diferencia a que estas vacunas contienen, respectivamente, 5  $\mu\text{g}$  y 10  $\mu\text{g}$  de sacáridos capsulares del serogrupo C. De todos modos, la relevancia clínica de esta diferencia se desconoce, ya que se registró la cuadruplicación de los títulos de ABCS para el serogrupo C en el 84% de los sujetos que recibieron MenACWY.

Como se describió con la vacunación con MenC, se observó un descenso de los niveles de ABCS para todos los serogrupos a los 12 meses de vida. Estos títulos se incrementaron después de un refuerzo con MenACWY, por lo que se estima que esta intervención resulta necesaria para asegurar la protección sostenida contra *N. meningitidis*.

Los autores consideran que un esquema de 3 dosis (2, 4 y 12 meses) podría ser preferible a un protocolo de 4 dosis (2, 4, 6 y 12 meses), debido a la mayor facilidad para su incorporación a los calendarios de vacunación de los países desarrollados, en los que no se contempla otra inmunización a los 6 meses de vida. Este esquema con menos dosis asegura niveles de seroprotección para los 4 serogrupos a los 13 meses de vida. Asimismo, el protocolo empleado en el grupo control (iniciado con MenC y con un refuerzo de MenACWY a los 12 meses) se asoció con títulos seroprotectores para los serogrupos C, W-135 e Y. Este esquema podría ser útil en las regiones con baja incidencia de enfermedad provocada por el serogrupo A.

Destacan que la inmunogenicidad de la MenACWY verificada en los niños difiere de los resultados obtenidos con la vacuna tetravalente actual. Entre otras hipótesis, atribuyen esta diferencia al uso de una proteína transportadora diferente, al distinto tamaño y selección de oligosacáridos y a la utilización de fosfato de aluminio como adyuvante. Por otra parte, se demostró la inducción de memoria inmunitaria mediante el uso de una vacuna simple con polisacáridos, la que se asoció con una prevalencia de cuadruplicación de títulos de entre el 64% y el 98% en los niños que previamente recibieron MenACWY.

## Conclusiones

Si bien reconocen algunas limitaciones del estudio (cantidad pequeña de pacientes, falta de comparación directa entre la inmunogenicidad de MenACWY en asociación con una vacuna antineumocócica o sin ella), los expertos concluyen que esta nueva vacuna antimeningocócica tetravalente glucoconjugada se caracteriza por adecuados índices de tolerabilidad e inmunogenicidad en los niños durante el primer año de vida.

# Mejor Respuesta Inmunogénica con una Nueva Vacuna Antimeningocócica Tetravalente Conjugada

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## Phase III Comparison of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine with the Licensed Meningococcal ACWY Conjugate Vaccine in Adolescents

de los autores

Jackson LA, Baxter R, Dull PM y colaboradores

integrantes del

Group Health Center for Health Studies, Seattle; Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Oakland; Novartis Vaccines & Diagnostics, Marburg; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Clinical Infectious Diseases

49(1):1-10, Jul 2009

**En los adolescentes, la nueva vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada se asocia con niveles adecuados de tolerabilidad y un perfil de inmunogenicidad superior respecto de la formulación actual.**

### Introducción

*Neisseria meningitidis* es una causa importante de enfermedad bacteriana invasiva. Si bien los mayores índices se describen en los niños menores de un año, los adolescentes y los adultos jóvenes presentan mayor incidencia que la de la población general. En estos grupos etarios, se estima que el 80% de los casos son provocados por los serogrupos C, W-135 o Y. Estas variantes forman parte de las vacunas disponibles en EE.UU., por lo que son potencialmente prevenibles mediante la inmunización. Estas vacunas incluyen dos variantes tetravalentes que incluyen los serogrupos A, C, W-135 e Y, ya sea en una formulación no conjugada o bien conjugada con polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* y proteína de toxoide diftérico desnaturalizado. Esta vacuna tetravalente conjugada (V4C) se asocia con respuesta inmunitaria dependiente de los linfocitos T, con inducción de memoria inmunitaria y la posibilidad de mayor protección a largo plazo. Asimismo, se relaciona con la reducción del número de portadores asintomáticos de *N. meningitidis* y, a diferencia de las formulaciones no conjugadas, no induce una respuesta hipoactiva de anticuerpos ante las dosis posteriores.

Con el objetivo de incrementar la prevención de la enfermedad meningocócica en niños y adultos, se ha producido una nueva V4C (MenACWY). Esta formulación incluye como proteína transportadora la molécula CRM-197, una variante natural no tóxica de la toxina diftérica. En publicaciones previas, se demostró que la MenACWY es una vacuna bien tolerada e inmunogénica en la población pediátrica. Asimismo, no parece inferior a las formulaciones no conjugadas para inducir la respuesta inmunitaria en los adolescentes.

En este análisis, se describe un estudio de fase III en el que se compararon la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas MenACWY y V4C en sujetos sanos de 11 a 18 años.

### Pacientes y métodos

Se diseñó un estudio aleatorizado y a simple ciego en el que se compararon la seguridad y la inmunogenicidad de las vacunas MenACWY y V4C en sujetos de entre 11 y 55 años.

En este análisis se presentan los resultados correspondientes al subgrupo de 2 170 participantes de entre 11 y 18 años.

Se incluyeron adolescentes de 44 centros estadounidenses que fueron divididos de modo aleatorio en cuatro grupos para recibir, ya sea un esquema de vacunación con V4C, o bien con 1 de 3 lotes posibles de MenACWY. Se excluyeron los individuos con contacto reciente con *N. meningitidis*, vacunación antimeningocócica previa, uso de vacunas en los 30 días anteriores a su participación o enfermedades agudas o crónicas graves. La vacuna MenACWY incluyó 10 µg de polisacáridos conjugados del serogrupo A y 5 µg de polisacáridos conjugados de los serogrupos restantes. La V4C contiene 4 µg de cada uno de los antígenos.

El control de la seguridad se realizó mediante el registro de los efectos adversos locales y sistémicos. Para la cuantificación de la inmunogenicidad, se midió la actividad bactericida del complemento sérico (ABCS) para los serogrupos A, C, W-135 e Y.

Se definieron tres criterios de valoración inmunológicos, que incluyeron la media geométrica de los títulos de ABCS, la proporción de sujetos con un título de ABCS  $\geq 1:8$  posteriores a la vacunación y el porcentaje de los que respondieron. La respuesta serológica se consideró un criterio combinado, ya sea por la presencia de títulos  $\geq 1:8$  en los participantes con niveles indetectables previos a la vacuna, o bien por la cuadruplicación de los niveles en los sujetos con títulos positivos anteriores a la inmunización.

Los análisis de inmunogenicidad se realizaron con un modelo estadístico por protocolo, con la inclusión de los participantes que recibieron la vacunación de forma correcta, con títulos evaluables antes de la inmunización y después del procedimiento y sin desviaciones importantes del algoritmo del estudio. Se definió como criterio de no inferioridad un valor umbral mínimo en el intervalo de confianza del 95% (IC) para el cociente de las medias geométricas de los ABCS superior a 0.5, o bien el umbral mínimo de IC para la diferencia entre los grupos por encima de -10. Por otra parte, se consideró criterio de superioridad, un umbral mínimo en el IC para el cociente de las medias geométricas de los ABCS

por encima de 1, o bien un umbral mínimo del IC para la diferencia entre ambas cohortes por encima de 0.

## Resultados

De los 2 180 adolescentes de entre 11 y 18 años que comenzaron el estudio, 2 170 recibieron una dosis de MenACWY (n = 1 631) o de V4C (n = 539). Las características demográficas fueron similares en ambos grupos. Completaron el estudio 97% de los participantes (n = 2 118).

Ambas vacunas se asociaron con adecuada tolerabilidad y niveles similares de capacidad reactogénica. En general, la proporción de efectos adversos locales y sistémicos de ambas vacunas resultó similar. El dolor fue la reacción adversa de mayor prevalencia, con índices de 44% para MenACWY y de 53% para V4C. La intensidad del dolor fue sólo leve en el 78% y 76% de los casos, en orden respectivo. Por otra parte, las reacciones adversas sistémicas se presentaron en una proporción similar en ambas cohortes, mientras que el porcentaje de casos de fiebre fue menor del 1% en uno y otro grupo. Asimismo, el número de efectos adversos referidos espontáneamente por los participantes fue similar. Ninguna de las reacciones adversas graves (16 casos para MenACWY y 2 eventos para V4C) se atribuyó a las vacunas utilizadas en el estudio.

Dado que no se demostraron diferencias en la comparación entre cada uno de los lotes de MenACWY, los autores llevaron a cabo un análisis combinado de los tres subgrupos que recibieron esta formulación. La administración de MenACWY se asoció con mayor incremento de los títulos de ABCS que la aplicación de V4C. Este aumento cumplió con los criterios de superioridad predefinidos para los 4 serogrupos. Asimismo, se describió superioridad de la MenACWY en cuanto a la proporción de sujetos con títulos de ABCS  $\geq 1:8$  después de la vacunación para los serogrupos A, W-135 e Y, mientras que no se observó inferioridad para el serogrupo C. La mayor diferencia entre ambas vacunas se verificó para el serogrupo Y, con un 88% de casos con títulos de ABCS  $\geq 1:8$  entre los adolescentes que recibieron MenACWY, en comparación con un 69% de los asignados a V4C.

Asimismo, la proporción de pacientes que respondieron fue estadísticamente superior en el grupo de adolescentes vacunados con MenACWY para los serogrupos A, W-135 e Y, mientras que no resultó inferior para el serogrupo C. Cuando se restringió el análisis a los sujetos inicialmente seronegativos, se verificaron diferencias similares en las proporciones de respuesta serológica.

Para los serogrupos W-135 e Y se describió menor diferencia en la cantidad de participantes con títulos de ABCS  $\geq 1:8$  entre ambos grupos en comparación con el análisis de la proporción de sujetos que respondieron. De todos modos, para ambos criterios de valoración, estas diferencias entre las cohortes cumplieron con los parámetros predefinidos de no inferioridad y de superioridad.

Los resultados obtenidos no variaron significativamente en función del sexo, la edad, el índice de masa corporal y el antecedente de vacunación reciente contra tétanos o difteria.

## Discusión

Sobre la base de los resultados, la vacuna MenACWY se asoció con adecuada tolerabilidad y capacidad inmunogéni-

ca en adolescentes sanos de entre 11 y 18 años. Además, la respuesta inmunitaria determinada por la media geométrica de los títulos de ABCS cumplió con los criterios de superioridad estadística para los 4 serogrupos incluidos. La vacuna MenACWY fue superior a la V4C en cuanto a la proporción de sujetos con títulos de ABCS  $> 1:8$  después de la vacunación y en el porcentaje de aquellos que respondieron para los serogrupos A, W-135 e Y.

Por otra parte, para estos criterios de valoración, la vacuna en estudio no fue inferior a la V4C en relación con el serogrupo C. Se señala que la inmunogenicidad determinada por la medición de la actividad del complemento se considera un factor predictivo adecuado de la eficacia de una vacuna. De todos modos, no es posible definir si las diferencias en la inmunogenicidad entre ambas vacunas verificadas en este estudio clínico pueden extrapolarse en función de la eficacia clínica.

Si bien se desconoce la causa de los mayores títulos de ABCS inducidos por la MenACWY en los adolescentes, resulta coincidente con los resultados verificados en otros grupos poblacionales, como los lactantes. Ambas vacunas se diferencian tanto en la proteína transportadora (CRM-197 para MenACWY y toxoide diftérico en el caso de la V4C) como en las técnicas de generación del tamaño y la selectividad de los polisacáridos. Según los investigadores, estas variables podrían explicar las diferencias en la inmunogenicidad entre ambas formulaciones.

La epidemiología de la enfermedad meningocócica es muy variable y las tasas de distribución de los serogrupos pueden fluctuar en función de variables como la región geográfica y el grupo etario. En este estudio, las mayores diferencias entre la respuesta inmunitaria provocada por cada una de las vacunas correspondieron al serogrupo Y, cuya incidencia se ha incrementado en EE.UU. en los últimos 20 años. Si bien no puede inferirse en forma directa, a partir de estos datos, la mayor protección contra este serogrupo asociada con la MenACWY, podría ser relevante en el contexto epidemiológico actual.

Aunque se reconoce que en este estudio no pudo estimarse el nivel de seroprotección a largo plazo, en una publicación previa se describió que el 77% de los adolescentes vacunados con MenACWY presentó títulos de ABCS  $\geq 1:8$  para los serogrupos C, W-135 e Y después de 12 meses de la aplicación de la vacuna.

## Conclusiones

Los expertos aseguran que la MenACWY se asoció con una importante respuesta inmunitaria en los adolescentes en relación con los 4 serogrupos incluidos, al alcanzar un criterio de no inferioridad para el serogrupo C y un criterio de superioridad para los serogrupos A, W-135 e Y, en comparación con la V4C. Concluyen que la MenACWY se relaciona con un potencial aumento de la protección en una gran población de sujetos, entre los que se mencionan lactantes y niños en la primera infancia, así como con un mejor perfil de inmunogenicidad que la vacuna empleada en la actualidad.

## Aumento de la Incidencia de Cepas Invasivas W135 de Meningococo en la Argentina

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

### W135 Invasive Meningococcal Strains Spreading in South America: Significant Increase in Incidence Rate in Argentina

de los autores

Efron AM, Sorhouet C, Vázquez JA y colaboradores

integrantes del

ANLIS-INEI "Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina;  
Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

El artículo original, compuesto por 2 páginas, fue editado por

**Journal of Clinical Microbiology**

47(6):1979-1980, Jun 2009

**Las cepas invasivas W135 de meningococo en la Argentina que, a comienzos de esta década, presentaban una frecuencia del 7%, ocasionaron alrededor del 80% de los casos a partir de 2006. El cambio de una situación endémica a una epidémica requiere mayor investigación.**

La tasa de incidencia de la enfermedad meningocócica en la Argentina es de 0.6 casos x 10<sup>5</sup> habitantes, o sea, unos 250 casos declarados por año. El laboratorio de referencia para el estudio de meningococos es el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos G. Malbrán, que procesa el 50% de las cepas de meningococos productoras de enfermedad invasiva identificadas por año, a la vez que participa en un programa externo de aseguramiento de la calidad, coordinado por la Organización Panamericana de la Salud. Por este motivo, el laboratorio de referencia realiza un informe anual con los datos de la distribución de los serotipos, la caracterización de las cepas y su sensibilidad a los antibióticos.

El serotipo B es el más frecuente, con alrededor del 65% de los casos, mientras que el serotipo C generó la epidemia hacia fines de la década del 90 y luego representó el 20% de los casos hasta 2005. A partir de 2006 se comenzó a registrar un cambio, ya que se aislaron cepas correspondientes a los serotipos C, Y y W135 en proporciones iguales, 7% cada una, y en el año siguiente estos porcentajes ascendieron a 11.4%, 6.8% y 13%, en el mismo orden, mientras que en 2008 se produjo un aumento importantísimo del serotipo W135, que alcanzó el 27.7% de las cepas aisladas durante los primeros 5 meses de ese año ( $p < 0.05$ ). Menos del 50% de las cepas W135 aisladas entre 2000 y 2006 correspondían a casos de la provincia de Buenos Aires, porcentaje que alcanzó el 87.5% durante 2007 y el 77.8% en 2008. Estos datos indican que el aumento de las cepas invasivas

W135 se ha producido principalmente en esa provincia. El 63% de los casos se presentó en niños menores de 9 años y el 28% afectó a menores de un año.

A fin de analizar esta nueva situación epidemiológica, se eligieron al azar 7 muestras de W135 (4 correspondientes a 2007 y 3 a 2008), en las que se realizó la secuenciación multilocus y la caracterización de las secuencias *porA*, *porB* y *fetA*. Todas las cepas pertenecían al complejo clonal ST-11 y presentaban los mismos alelos *porB*, *porA* y *fetA*. Estas cepas de meningococo originaron el brote internacional en los peregrinos a La Meca en 2000 y 2001, así como los casos en varios países del cinturón de la meningitis, en Taiwán, en Turquía y recientemente en el sur de Brasil, entre 2004 y 2005. Este último podría ser el antecedente del aumento de casos observado en la Argentina, ya que se demostró que hubo un cierto número de casos debidos a la misma cepa en Misiones, el punto fronterizo con Brasil, entre 2005 y 2006.

Estos resultados sugieren la presencia de una situación epidémica por una cepa invasiva, aunque no se puede determinar si es una característica epidemiológica de toda la República Argentina o sólo refleja la situación del brote de la provincia de Buenos Aires, por lo que en la actualidad se está realizando una investigación de mayor envergadura sobre el tema.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010

www.siic.salud.com

# Adecuada Seroprotección en Lactantes con la Vacuna Antimeningocócica Tetravalente sin Adyuvante

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

## Immunogenicity and Immune Memory of a Nonadjuvanted Quadrivalent Meningococcal Glycoconjugate Vaccine in Infants

de los autores

Perrett KP, Snape MD, Pollard AJ y colaboradores

integrantes de la

University of Oxford, Oxford, Reino Unido

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

**Pediatric Infectious Disease Journal**

28(3):186-193, Mar 2009

### **La vacuna meningocócica tetravalente sin adyuvantes, aplicada en 2 dosis y un refuerzo al año de vida, es inmunogénica y segura para su empleo en lactantes.**

#### Introducción

La enfermedad meningocócica tiene gran importancia para la salud pública debido a su curso veloz, su alta transmisibilidad entre los contactos del caso índice, su alta mortalidad (> 10%) y el riesgo de secuelas (1% a 19%). Se presentan cerca de 500 000 casos anuales, que afectan principalmente a los niños menores de un año.

Una característica de esta enfermedad es la variación impredecible de la incidencia de los distintos serotipos, lo que obliga a emplear una vacuna multivalente para asegurar la cobertura.

Se han diseñado vacunas con tecnología de conjugados de polisacáridos y proteínas contra distintas bacterias encapsuladas, como *Haemophilus influenzae* de tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis* del grupo C, que mostraron eficacia en los niños menores de 2 años. Sin embargo, la vacuna antimeningocócica tetravalente diseñada con esta tecnología generó baja inmunogenicidad en esta población. Pese a ello, se la emplea en EE.UU. para pacientes entre los 11 y los 18 años, y en los niños con mayor riesgo entre los 2 y los 10 años, mientras que en Canadá se utiliza en la población de riesgo y los viajeros.

En 2006, se publicó acerca de una nueva vacuna tetravalente glucoconjugada, con un adyuvante de fosfato de aluminio, que presentaba buena tolerabilidad e inmunogenicidad en los lactantes.

El presente estudio empleó el mismo esquema de inmunización en niños de 2 meses, con una vacuna casi igual, pero desprovista del adyuvante de aluminio.

#### Pacientes y métodos

Se trató de un estudio abierto, multicéntrico, de fase II, que se llevó a cabo desde enero de 2005 hasta octubre de 2006. Se incluyeron niños de 2 meses (55 a 89 días), saludables, con una edad gestacional  $\geq$  37 semanas y peso  $\geq$  2.5 kg, provenientes de Canadá y el Reino Unido.

Fueron excluidos los niños vacunados o los que hubieran presentado infección previa por cualquier cepa de *N. meningitidis*, así como los que presentaban antecedentes de anafilaxia a cualquier componente de la vacuna, transfusiones,

uso reciente de antibióticos o antitérmicos, enfermedades o infecciones graves, deficiencia inmunitaria y trastornos hemorrágicos o neurológicos.

Los niños recibieron 2 dosis de la vacuna conjugada MenACWY-CRM, a la edad de 2 y 4 meses. El grupo de Canadá fue evaluado a los 2, 4, 5 y 6 meses, y el del Reino Unido (UK24) a los 2, 3, 4, 5, 12 y 13 meses. A los 12 meses, los niños canadienses fueron aleatorizados a recibir MenACWY-CRM o un quinto de la dosis de una vacuna meningocócica polisacárida simple dirigida contra A, C, W-135 e Y (MenPS), a fin de simular el contacto infeccioso para probar la memoria inmunitaria de la MenACWY-CRM. Todos los niños del Reino Unido recibieron un refuerzo de la vacuna MenACWY-CRM a los 12 meses.

La vacuna MenACWY-CRM se reconstituyó inmediatamente antes de la aplicación y se administró por vía intramuscular en dosis de 0.5 ml, que contenían 10  $\mu$ g del sacárido de la cápsula de *N. meningitidis* del grupo A y 5  $\mu$ g de cada uno de los grupos C, W-135 e Y, conjugados con la proteína de transporte CRM-17.

La vacuna MenPS estaba formada por 4 sacáridos capsulares de *N. meningitidis* (A, C, W-135 e Y); luego de la reconstitución, cada 0.5  $\mu$ g contenían 50  $\mu$ g de cada polisacárido capsular (la dosis administrada a los niños fue de 10  $\mu$ g de cada polisacárido). Esta vacuna se aplicó por vía subcutánea.

Los lactantes fueron evaluados durante 15 minutos luego de la aplicación de cada dosis de la vacuna y, además, los padres completaron diarios durante los 7 días posteriores, para registrar las reacciones locales y sistémicas, al igual que el uso de medicación concomitante.

Se tomaron muestras de sangre a los 2, 5, 12 y 13 meses para la determinación de anticuerpos funcionales contra cada serotipo. Se realizaron ensayos de actividad bactericida sérica con complemento humano (hSBA); los títulos de hSBA  $\geq$  1:4 fueron indicativos de seroprotección.

Además, se determinaron las respuestas de anticuerpos a todas las vacunas restantes; los niveles de seroprotección considerados fueron  $\geq$  0.15  $\mu$ g/ml (protección a corto plazo) y  $\geq$  1  $\mu$ g/ml (protección a largo plazo) para inmunoglo-

bulina (Ig) G del polisacárido capsular polirribosil ribitol fosfato para *Haemophilus influenzae*,  $\geq 0.1$  UI/ml para IgG de difteria y tétanos,  $\geq 10$  UI/ml para IgG de hepatitis B y  $\geq 0.35$   $\mu\text{g/ml}$  para IgG para cada serotipo de neumococo.

Se evaluó el porcentaje que alcanzaron los títulos de hSBA protectores al mes de completado el esquema de 2 dosis de vacuna MenACWY-CRM (control de los 5 meses). Se calculó el porcentaje de casos con hSBA  $\geq 1:4$  y  $\geq 1:8$  para cada serotipo, con sus respectivos intervalos de confianza del 95%; estos títulos se transformaron luego logarítmicamente y se calculó la mediana de los títulos geométricos (GMT).

El análisis de la inmunogenicidad se basó en la población por protocolo (PP), que excluyó todos los casos que no hubieran completado el esquema de vacunación, así como los que recibieron medicación no permitida, como corticoides, antibióticos y otras vacunas. También fueron excluidos los niños en los que faltaron las muestras de sangre.

El análisis demográfico se realizó a partir de la intención de tratar (ITT) modificada, que incluyó a los sujetos que recibieron al menos una dosis de vacuna y tuvieron algún registro de seguridad.

El tamaño de la muestra se determinó de acuerdo con el estudio previo; se consideró un nivel de significación del 5%, una tasa de abandono del 11% y una tasa de respuesta para cada serotipo del 87%. Esta muestra permitiría demostrar, con un poder del 80%, que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% de los pacientes que alcanzaran valores de hSBA  $\geq 1:4$  sería  $\geq 70\%$ .

## Resultados

Se incluyeron 180 lactantes que recibieron al menos una dosis de la vacuna; 84 niños (93.3%) del grupo de Canadá y 83 (92.2%) del grupo del Reino Unido completaron todas las visitas previstas.

El análisis de la inmunogenicidad a los 5 meses se efectuó considerando 171 niños según el análisis ITT y 167 niños según el análisis PP (92.8% de la población), mientras que a los 13 meses se incluyeron 151 niños para el análisis ITT y 147 para el análisis PP (81.7% de la población).

Los GMT basales de hSBA para los distintos serotipos de meningococo fueron similares, a excepción del serotipo W-135, que fue más alto en los niños del grupo del Reino Unido. Luego de la aplicación de las 2 dosis de la vacuna, más del 74% de los pacientes alcanzaron títulos de hSBA  $\geq 1:4$  para los serotipos C, W-135 e Y; sin embargo, sólo un 57% en el grupo de Canadá y un 50% en el grupo de niños ingleses alcanzaron estos niveles para el serotipo A. Los GMT de hSBA para los 3 primeros serotipos fueron más elevados en los niños canadienses.

A la edad de 5 meses, el porcentaje de pacientes que alcanzó títulos de hSBA  $\geq 1:8$  para el serotipo A fue del 49% (para los niños canadienses) y 44% (para participantes del Reino Unido); para el serotipo C, 89% y 82%, respectivamente; para el serotipo W-135, 85% y 75%, y para el serotipo Y, 86% y 70%, en el mismo orden.

El análisis realizado a los 13 meses en los niños que recibieron el refuerzo con la vacuna MenACWY-CRM mostró un descenso en los GMT de hSBA, especialmente para el serotipo A: los títulos  $\geq 1:4$  se observaron en el 95% de los pacientes canadienses y en el 79% de los británicos, mientras que para los serotipos W-135 e Y se constataron en el 100% y para el serotipo C, en más del 94% de los pacientes.

Por su parte, en el 85% de los niños que recibieron el refuerzo con la vacuna polisacárida simple MenPS se verificó la cuadruplicación de los títulos hSBA para todos los serotipos.

Se encontraron niveles de seroprotección inducidos por las inmunizaciones completas para tétanos y difteria en el 97% de los sujetos, para *Haemophilus* en el 95% y 86%, para hepatitis B en el 92% y para neumococo en el 93% de los casos.

Respecto de las reacciones a la vacuna, en el 2% a 4% de los pacientes se verificó dolor de grado 3 en el sitio de la inyección, mientras que ninguno presentó eritema o induración grado 3 ni fiebre  $> 40^\circ\text{C}$ . Se observaron 17 eventos adversos graves, la mayoría de ellos fueron infecciones respiratorias y ninguno estuvo relacionado con la vacuna en investigación.

## Discusión

Aunque los adyuvantes de aluminio se han utilizado durante muchos años en las vacunas destinadas a la población infantil, no se conoce completamente su perfil de seguridad a largo plazo; además, se relacionan con la presencia de reacciones locales en el sitio de la inyección, como dolor, induración, eritema y nódulos cutáneos, que pueden persistir hasta 8 semanas.

Los datos de este estudio demostraron que el empleo de una vacuna sin adyuvantes en lactantes se asocia con buena tolerabilidad e inmunogenicidad, por lo que el agregado del adyuvante sería innecesario.

Los niveles de seroprotección logrados con 2 dosis de esta vacuna son sólo algo inferiores a los obtenidos con la misma vacuna pero con adyuvantes, mientras que luego del refuerzo a los 12 meses, los niveles de anticuerpos fueron similares con las dos vacunas. Por lo tanto, un esquema de vacunación con dosis a los 2, 4 y 12 meses permitiría conseguir una adecuada seroprotección y, a la vez, sería conveniente para la incorporación en el calendario de vacunación.

Debe tenerse en cuenta que los niveles de seroprotección alcanzados luego de 2 dosis de la vacuna para el serotipo A fueron bajos y que en el control de los 12 meses casi habían retornado a los valores basales. Sin embargo, luego del refuerzo de los 12 meses, el 95% de los niños canadienses y el 79% de los participantes británicos alcanzaron valores de seroprotección.

Respecto del serotipo C, los títulos de anticuerpos fueron significativamente más bajos que los obtenidos con la vacuna monovalente para este serotipo; el hecho de que estos títulos hayan aumentado en forma considerable luego de la dosis de los 12 meses sugiere la necesidad de realizar este refuerzo para garantizar una protección sostenida.

Luego de la administración de la vacuna polisacárida simple MenPS se comprobó que en el 85% de los pacientes se cuadruplicaron los títulos de anticuerpos; estos datos demostraron que la vacunación con MenACWY-CRM induce memoria inmunitaria.

El perfil de seguridad fue adecuado y en la mayoría de los casos en los que se presentaron eventos adversos, éstos no guardaron relación causal con la vacunación.

Aunque la población estudiada fue pequeña para establecer una generalización, se observó que los niños canadienses alcanzaron mayores títulos de anticuerpos frente a los distintos serotipos que los niños británicos.

El esquema de vacunación de los niños en Canadá incluye la vacuna antineumocócica PCV, cuya proteína de transporte podría aumentar el efecto de la vacuna MenACWY-CRM.

También se observaron mayores respuestas en esta población frente a la difteria en el control a los 5 meses en la población canadiense.

Para concluir, los autores señalan que en el presente trabajo se demostró que la vacuna MenACWY-CRM es inmu-

nogénica y segura. La posibilidad de brindar protección contra diferentes serotipos es de gran importancia en determinados países, como los EE.UU., donde entre el 40% y el 60% de los casos de infecciones meningocócicas son producidas por serotipos no B.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de  
Información Científica (SIIC)**

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**SIIC, Consejo de Dirección:**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano  
430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Novartis.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, julio de 2010.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.