

Enfermedad meningocócica en Uruguay 2017

Conceptos generales

La enfermedad meningocócica (EM) se define como la infección causada por la bacteria *Neisseria meningitidis* (meningococo). Puede presentarse como meningitis (meningoencefalitis) y también como una enfermedad invasiva (septicemia, shock séptico). La enfermedad meningocócica invasiva es difícil de diagnosticar. Los síntomas iniciales son inespecíficos y su progresión es rápida. Los síntomas característicos, o indicadores, se manifiestan alrededor de 12 horas después de la presentación inicial. Esto hace que en muchas ocasiones sea difícil el tratamiento oportuno; la evolución incluso a la muerte puede producirse en el término de tan solo 24 a 48 horas después de la aparición de la enfermedad.

Se han identificado al menos 13 serogrupos de *Neisseria meningitidis*, seis de los cuales (A,B,C,W,Y y X) pueden causar epidemias. La distribución geográfica y el potencial epidémico varía según el serogrupo.

Mecanismo de Transmisión

La bacteria se transmite por contacto directo (de persona a persona) a través de gotitas de las secreciones respiratorias de fosas nasales o faringe, desde una persona infectada. La propagación de la enfermedad se ve facilitada por el contacto estrecho y prolongado (besos, estornudos, tos, dormitorios colectivos, vajillas y cubiertos compartidos) con una persona infectada. El periodo de incubación promedio es de 4 días, pero puede oscilar entre 2 y 10 días.

Neisseria meningitidis sólo infecta al ser humano; no hay reservorios animales. Hay personas que son portadoras faríngeas de la bacteria, que a veces, por razones no totalmente esclarecidas, puede superar las defensas del organismo y propagarse al SNC a través del torrente sanguíneo. Se cree que un 5 a 25% de la población es portadora de *Neisseria meningitidis*, aunque la tasa de portadores puede ser más elevada en situaciones epidémicas, y en especial en adolescentes.

El período de transmisibilidad persiste hasta que las bacterias viables desaparecen de la boca y la nariz. *N. meningitidis* desaparece de la nasofaringe 24 hs después de iniciado tratamiento con antimicrobianos a los cuales sean sensibles y que alcancen concentraciones adecuadas en el sitio de acción.

La susceptibilidad para enfermar es baja y disminuye con la edad; esto explica la proporción entre un número elevado de portadores con respecto al número de casos.

Los niños pequeños, personas que viven en condiciones de hacinamiento, personas con inmunodeficiencias, personal de laboratorio que trabaja con *N. meningitidis*, viajeros (peregrinos a Hajj, grupos militares) o que viven en zonas hiperendémicas o epidémicas, tienen más probabilidad de adquirir la infección.

Se identifican grupos de personas que presentan mayor riesgo de contraer la enfermedad meningocócica invasiva:

- Lactantes, niños <5 años de edad, adolescentes (de 11 a 19 años de edad)
- Poblaciones hacinadas/de alta densidad
- Estudiantes que viven en residencias estudiantiles
- Reclutas militares
- Personas que participan en peregrinaciones a La Meca (Hajj)
- Cuidadores e integrantes del núcleo familiar en contacto con pacientes infectados
- Personas que viajan a zonas endémicas
- Personal de industrias o laboratorios que trabaja con *N. meningitidis*

Personas con inmunodeficiencias/inmunodeprimidas, incluidas aquellas con

- Deficiencias de componentes terminales del complemento
- Asplenia anatómica o funcional
- Infectados con VIH

–Pacientes en tratamiento con eculizumab (Soliris®, Alexion Pharmaceuticals)

También se han identificado como factores de riesgo la exposición al humo de tabaco y trabajar en refinerías de petróleo.

Formas de presentación clínica

La enfermedad meningocócica, si bien puede variar en su forma de presentación clínica, puede causar enfermedad muy grave, pudiendo llevar en pocas horas a la muerte al paciente. Por tanto es fundamental su diagnóstico oportuno y la instalación de un tratamiento inmediato, cualquiera sea el lugar donde se tome contacto con el paciente. Las manifestaciones clínicas varían ampliamente, desde la presencia de fiebre transitoria con bacteriemia hasta enfermedad invasiva fulminante. También varía según la edad o condición inmunológica del paciente.

Las formas clínicas más frecuentes de presentación de la enfermedad meningocócica son meningitis o meningoencefalitis con o sin púrpura y meningococcemia (sepsis o shock séptico) con falla multiorgánica. Esta situación es de alta mortalidad (70 a 90 % sin tratamiento y aún con tratamiento hasta 10–14 %). Alrededor de 20 % de los sobrevivientes desarrollan secuelas). Además de estas formas y aunque mucho menos frecuentemente,

N. meningitidis puede ocasionar artritis, neumonía, endocarditis, pericarditis, endoftalmitis, uretritis, celulitis, sinusitis, conjuntivitis, otitis media. También como bacteriemia persistente (meningococcemia crónica) con manifestaciones intermitentes; y como síndrome inflamatorio postinfeccioso (iritis, escleritis, conjuntivitis, pericarditis y poliserositis).

Características clínicas

Debe considerarse la posibilidad de meningoencefalitis bacteriana en las personas con los siguientes síntomas y signos: fiebre, cefaleas, náuseas y vómitos, irritabilidad, inquietud, rechazo del alimento, erupción petequeal o purpúrica, que no desaparece a la digitopresión, rigidez de nuca, signos de Kernig y Brudzinski, fotofobia, depresión neuropsíquica, alteración del estado mental, convulsiones, signos neurológicos focales. En los niños menores de 2 años, fontanela anterior abombada, llanto inconsolable. A su vez deben

considerarse el diagnóstico de enfermedad meningocócica invasiva si existe fiebre y elementos de sepsis y/o shock séptico: tiempo de recoloración (relleno capilar) mayor a 2 segundos, taquicardia o hipotensión, frialdad periférica, color anómalo de la piel (pálido, terroso, moteado, azulado), dificultad respiratoria, dolor en miembros inferiores, mal aspecto general (tóxico), disminución de la diuresis, alteración del estado mental /disminución del nivel de conciencia.

Otros síntomas y signos menos frecuentes pueden estar presentes: dolores musculares/articulares, diarrea, dolor abdominal, odinofagia.

Dada la rápida evolución que puede tener la enfermedad meningocócica, es importante estar alerta ante la posibilidad de este diagnóstico cuando se atiende un paciente con enfermedad febril aguda; a su vez también debe tenerse en cuenta que pueden estar ausentes, en especial en los niños pequeños, los signos clásicos como rigidez de nuca. Y que inicialmente en niños y adultos jóvenes, pueden presentarse síntomas no específicos (fiebre, vómitos, irritabilidad, síntomas del tracto respiratorio superior, convulsiones).

Situación epidemiológica de la enfermedad meningocócica en Uruguay

La enfermedad meningocócica está comprendida entre las enfermedades de notificación obligatoria en nuestro país, debiendo comunicarse al Ministerio de Salud todo caso sospechoso de meningitis bacteriana y enfermedad invasiva por meningococo en las primeras 24 horas desde su aparición (Código Nacional vigente (41/012). El Ministerio de Salud realiza la vigilancia sistemática y analiza el comportamiento de la enfermedad en la población.

La enfermedad meningocócica se presenta en Uruguay en forma de endemia baja, con apariciones esporádicas de conglomerados. Esto quiere decir que todos los años hay un número esperado de casos (promedio de 34 casos por año en el período 2000–2017). La tasa de incidencia de EM mostró un descenso progresivo a partir del año 2004, manteniéndose estable en los últimos 5 años (aproximadamente 0,4 /100.000 habitantes). El mayor número de casos se encuentra en los menores de 5 años, en especial de 2 años.

También se ha mantenido estable la letalidad.

Antecedentes de brotes epidémicos por *N. meningitidis* en Uruguay

La primera epidemia registrada ocurrió entre los años 1975 y 1976, con un total de 1.232 casos, siendo los serogrupos causales A y C. Como consecuencia de esta situación, se implementó una campaña masiva puntual para mayores de 2 años de edad con vacuna polisacárida AC que logró controlar eficazmente el brote.

Durante el período entre 1992 y 1996 se registró un incremento de casos por serogrupo C (92 casos en 161 meningitis supuradas), que alcanzó en 1996 a representar el 71% de los serogrupos, determinando nuevamente la aplicación masiva de vacuna polisacárida AC, al grupo de edad de 2 a 19 años, con un rápido impacto en el descenso de los casos.

Durante la década del noventa, ocurrieron brotes causados por cepas de serogrupo C en el departamento de Rivera (1993: 15 casos) y más tarde en Paysandú (1995: 21 casos). Y entre los meses de mayo y julio de 2001 en la ciudad de Santa Lucía (Canelones) se presentó un brote epidémico por serogrupo B con predominio de serosubtipo B:4,7:P1.15,19, con una tasa de incidencia de 30 casos/100.000 habitantes, que también se controló en este caso con la vacuna antimeningocócica B-C desarrollada por el Instituto Finlay de Cuba (proteínas de membrana externa, cepa B:4:P1,15polisacárido capsular C). Desde ese momento a la fecha no se registraron en el país brotes epidémicos.

NO obstante la epidemiología del meningococo es impredecible y dinámica, pudiendo constatar cambios en corto tiempo y aparición de brotes por determinado serogrupo (como lo ocurrido en Chile en 2012 con la epidemia a serogrupo W.) Por tanto es imprescindible realizar una estricta vigilancia poblacional y con análisis que incluyan el análisis por subgrupo etéreo, área geográfica y tendencias, grupos de riesgo, evolución de la virulencia, letalidad mortalidad y secuelas entre otros para poder tomar decisiones oportunas para control de la enfermedad como por ejemplo, vacunación.

Por otra parte la definición de epidemia en enfermedad meningocócica no es sencilla. Según OMS se considera una Condición epidémica de EM a una inaceptable incidencia que requiere medidas de control de emergencia (WHO,

1998). NO EXISTE un punto de corte claro entre tasas de endemia y epidemia; por tanto la determinación de la situación requiere de una estricta vigilancia poblacional y con análisis que incluyan el análisis de laboratorio (serogrupo, serotipo, serosubtipo, inmunotipo), de casos por subgrupo etáreo, área geográfica y tendencias, grupos de riesgo, evolución de la virulencia, letalidad mortalidad y secuelas entre otros para poder tomar decisiones oportunas para control de la enfermedad como por ejemplo, vacunación.

Para definir un brote epidémico de EM deben darse las siguientes condiciones (Centers for Disease Control 1997):

- Aumento de 3-4 veces el número de casos en comparación con el mismo período de tiempo en años anteriores.
- Duplicación de los casos de una semana a la otra por un período de 3 semanas.
- Detección de más de dos casos en una institución durante un período menor de 3 meses.
- Aumento de la proporción de pacientes de 5 años o más.
- Aumento de casos en recién nacidos.

Enfermedad meningocócica en Uruguay en 2017

La información comunicada por el Departamento de Vigilancia en Salud (DEVISA) de la División Epidemiología del Ministerio de Salud muestra que, a la semana epidemiológica 47 del año en curso, se registra un leve incremento de la tasa de incidencia de EM en comparación con igual fecha del año previo (21 casos a la SE 47; tasa de incidencia 0,601 por 100.000 habitantes). Este aumento de todos modos no supera el umbral semanal. La distribución geográfica no muestra concentración de casos. No se corroboraron ninguna de los requisitos para definir condición epidémica, por tanto NO se está ante una situación de epidemia. A su vez se presentaron dos situaciones de caso coprimario (determinando 2 brotes intrafamiliares). Continúa siendo el grupo de menores de 5 años el más afectado; y hasta el momento se mantiene igual la letalidad en el total del país con respecto a 2016 y otros años anteriores.

Pese a que no se está en situación de epidemia, el hecho de que la mayoría de los casos se dieran en el subsector público, fueran asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, se presentaran como casos graves y 2 fallecieran, motivó que necesariamente los pediatras estuvieran alertas para poder identificar un posible cambio en el comportamiento de esta enfermedad, así como que se reforzaran las estrategias para diagnóstico y tratamiento oportuno. A su vez, y dado la posibilidad de prevención por vacunas, es imperativa la necesidad de avanzar en el conocimiento de los serogrupos y serosubtipos circulantes, tanto para identificar clonas de mayor virulencia, planificar las medidas de control como para poder identificar oportunamente la aparición de brotes. Hasta el momento el análisis de la distribución de casos según serogrupos comunicado por DEVISA muestra lo siguiente:

Serogrupo	Año 2017 (SE47)
B	7
C	2
Y	1
Z	0
W	1
Sin seroagrupar	10
Total	21

-Sin seroagrupar: incluye diagnóstico de *N. meningitidis* realizados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y no seroagrupable (se identificó *N. meningitidis*, pero no pertenecen a ningún serogrupo).

Vacunas antimeningocóccicas en Uruguay

Dada la forma de presentación de la enfermedad meningocóccica en Uruguay a lo largo de los años, las distintas vacunas antimeningocóccicas se han utilizado con el objetivo de controlar brotes específicamente frente a estas situaciones, estando reservada su indicación permanente a grupos de riesgo y viajeros a zonas endémicas o epidémicas, no encontrándose por el momento ninguna en calendario. Las vacunas aplicadas durante los brotes epidémicos antes descritos (vacuna polisacárida AC y vacuna antimeningocóccica B-C) ya no se utilizan ni están disponibles en nuestro país.

Actualmente están registradas en el Ministerio de Salud dos vacunas:

1) Vacuna conjugada tetravalente: Menactra®

2) Vacuna para serogrupo B (Bexsero®)

1) Vacuna conjugada tetravalente: Menactra®

Se trata de una vacuna conjugada con la proteína transportadora modificada de toxoide diftérico (Men ACYW- D) preparadas a partir de polisacáridos de los correspondientes grupos de meningococo conjugadas con el toxoide diftérico.

Indicada para la inmunización activa de personas de 9 meses a 55 años de edad, para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W de *N. meningitidis*.

Dosis y esquema:

Se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la sección anterolateral del muslo o en la región del deltoides, dependiendo de la edad del vacunado y su masa muscular. No administrar este producto por vía intravenosa.

- En niños de 9 a 23 meses de edad, se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo al menos de tres meses.

- Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una única dosis.

La inmunogenicidad comunicada es de 98 a 100%. Se describe eficacia de 82% y efectividad de 78 % (IC 95 %: 29-93.%)

En relación a seguridad los datos reportados por VAERS muestran que en el período 2005 -2011 se reportaron 8592 eventos adversos en personas de entre 11 y 19 años. Estos fueron fiebre 16,8%, cefalea 16%, eritema en la zona de inyección 14,6%, mareos 13% y síncope 10% . Dentro de los considerados eventos adversos serios se encuentran 6,6 % cefalea y vómitos. El riesgo de Síndrome de Guillain Barré tras recibir la vacuna Menactra® se evaluó en un estudio de cohorte retrospectivo realizado en EE. UU. en el que participaron personas de 11 a 18 años.

El 15 % o ~1,5 millones de esas personas recibieron la vacuna Menactra® Ninguno de los 72 casos confirmados de SGB recibieron la vacuna Menactra® dentro de los 42 días de inicio de los síntomas .El cálculo del riesgo atribuible de SGB osciló entre 0 y 5 casos de SGB por cada 1.000.000 de vacunas. La ACIP en 2010 incluyó el antecedente de haber padecido SGB en la categoría de precaución para la administración de Menactra®.

Puede administrarse concomitantemente con otras vacunas.

Indicaciones:

- en los casos de brotes o epidemias.
- Alto riesgo de enfermedad meningocócica invasiva
- Personas con deficiencia de complemento C5-C9 (properdina, Factor H o factor D)
- Personas con asplenia funcional o anatómica
- Transplante de progenitores hematopoyéticos
- Personas que viajen a zonas endémicas o en brote
- Personal de salud o de laboratorio que manipulan muestras bacteriológicas
- Episodio previo de EM invasiva

En Uruguay puede adquirirse con receta médica en forma privada en algunos centros de vacunación.

2) Vacuna contra *N. meningitidis* serogrupo B (Bexsero®): Vacuna recombinante de antígenos proteicos de meningococo B. Estimula la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4.

Mecanismo de acción: estimula la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4

Como estos antígenos se expresan de forma variada en diferentes cepas, los meningococos que los expresan en niveles suficientes son susceptibles de eliminación por los anticuerpos provocados por la vacuna.

Se describe una efectividad para prevenir enfermedad invasiva por *N. meningitidis* serogrupo B: 94,2 % (Datos de Reino Unido).

En relación a la seguridad, se reportan como efectos adversos más frecuentes los siguientes:

- En niños menores de 2 años: dolor y eritema en el lugar de la inyección, fiebre, irritabilidad.
 - En niños mayores de 2 años y adolescentes: rash cutáneo, cefaleas, artralgias, mialgias. Como reacción adversa reportada rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): se destaca la enfermedad de Kawasaki.
- Son precauciones y contraindicaciones:
- hipersensibilidad grave a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos.

Indicaciones

Bexsero® está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad y mayores contra la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B.

El uso de Bexsero debe ser en concordancia con las recomendaciones oficiales.

Indicaciones: a partir de 2 meses de edad

- en los casos de brotes o epidemias de enfermedad meningocócica por serogrupo B.
- Personal de salud o de laboratorio que manipulan muestras bacteriológicas
- Personas con deficiencia de complemento C5-C9 (properdina, Factor H o factor D)
- Personas con asplenia funcional o anatómica
- receptores de trasplante de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos
- enfermedades hematooncológicas
- filtración de líquido cefalorraquídeo (por malformaciones congénitas, fractura de cráneo o procedimiento neuroquirúrgico)
- portadores de VIH sin importar el estado inmunológico.

Bexsero® Posología/Dosificación - Modo de administración

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
Lactantes, 2 meses a 5 meses	Tres dosis cada una de 0,5 ml, con una primera dosis administrada a los 2 meses de edad ^a	No menor a 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 23 meses de edad ^b
Lactantes no vacunados, 6 meses a 11 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo ^b
Niños no vacunados, 12 meses a 23 meses	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida ^b
Niños, 2 años a 10 años	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 2 meses	Necesidad no establecida ^b
Adolescentes (de 11 años de edad) y adultos*	Dos dosis cada una de 0,5 ml	No menor a 1 mes	Necesidad no establecida ^b

^a La primera dosis se debería administrar a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de Bexsero en lactantes menores de 8 semanas de edad no ha sido establecida todavía. No existen datos disponibles.

^b Ver sección "Características/propiedades Farmacológicas".

* La seguridad y eficacia de Bexsero en individuos mayores de 50 años de edad no ha sido establecida.

En Uruguay se habilitó su registro en el Ministerio de Salud el 11 de setiembre de 2017; aún no está disponible en el país pero el laboratorio fabricante está haciendo gestiones para poder contar con ella en 2018.

Vacunas antimeningocóccicas en la región

Debido a la situación epidemiológica particular en cada país, se han incorporado al calendario vacunal de algunos países en la región distintas vacunas antimeningocóccicas.

- Vacuna conjugada polisacárido C/ toxoide tetánico/diftérico: incluida en calendario de Brasil a los 3,5 y 12 meses. Adolescente 11 años: 1 refuerzo en dosis única.
- Vacunas conjugadas Polisacárido A,C Y, W/ T.Tet/dif:
 - Menactra® (toxoide diftérico): utilizada en Chile para control de brote
 - Nimenrix® (toxoide tetánico): en calendario en Chile (1 dosis a los 12 meses)
 - Menveo® (toxoide diftérico): en calendario en Argentina en esquema 3, 5 y 12 meses. Adolescentes 11 años única dosis.

Conclusiones y recomendaciones

La enfermedad meningocóccica continúa presentándose en nuestro país en forma de endemia baja. En este año se identificó un leve aumento de la tasa de incidencia SIN constituir hasta el momento una situación epidémica. NO obstante, dado lo impredecible y dinámico de la epidemiología de la enfermedad meningocóccica, y debido a que se dieron algunas situaciones especiales (como aparición de dos casos coprimarios y alta virulencia de alguno de los casos asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell) es necesario estar atentos para poder identificar un posible cambio en el comportamiento de esta enfermedad y reforzar las estrategias para el diagnóstico y tratamiento oportuno. La distribución de los casos notificados por serogrupo muestra que continúa siendo el serogrupo B el más frecuentemente identificado, pero se destaca un número significativo de meningococos sin seroagrupar. Las dos vacunas registradas en Uruguay son efectivas para prevenir enfermedad meningocóccica causada por los serogrupos correspondientes, y también son seguras. Debido a que no se está por el momento en situación de brote epidémico, se sigue considerando que no está indicada la vacunación universal. Se promoverá la decisión en conjunto con el Ministerio de Salud acerca de la aplicación de estas vacunas en situaciones de brotes o si se detectan indicadores que señalen la posibilidad

del pasaje de endemia a epidemia. Se recomienda la aplicación de ambas vacunas antimeningocócicas a los grupos de riesgo especificados. Con respecto a la indicación individual de las vacunas fuera de estos grupos de riesgo y fuera de situación de brote, por el momento continuará siendo una decisión que deberán tomar juntos el pediatra y la familia. Debido a que en el momento actual aún no se encuentra disponible en Uruguay la vacuna Bexsero®, en caso de decidirse su administración es necesario hacerlo en lugares y condiciones adecuadas dado que sólo así puede garantizarse su efectividad.

Bibliografía consultada

- 1)Centers for Disease Control. Meningococcal meningitis. www.cdc.gov Page last updated: April 10, 2017 Acceso Noviembre 30,2017
- 2)OMS Meningitis meningocócica Nota descriptiva 161 Abril de 2017 www.who.int/es Acceso Noviembre 30,2017
- 3)El control de las Enfermedades Transmisibles. Organización Panamericana de la Salud David L.Heymann. 20 ed.; 2015. Washington DC;Pag 403–413
- 4) Pollard AJ. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. 2012; capítulo 143
- 5) Bilukha O. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(5):371;
- 6) MacNeil J. En: Manual for the Surveillance of Vaccine–Preventable Diseases. 5th ed. 2012
- 7) Liphaut BL. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(2):88.
- 8) American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections In KimberlinDW, Brady MT,Jackson MA, Long SS eds. Red Book 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition Elk Grove Village,IL; American Academy of Pediatrics;2015 (547–558)
- 9)Enfermedad Meningocócica: Información clave de apoyo para confirmación y respuesta para el manejo de eventos en América Latina y el Caribe PAHO www.paho.org Nmeningitidis_FINAL2012109 pdf Acceso Noviembre 9 de 2015

- 10) MaríaMontero–Martín,David P Inwal, Enitan D Carrol and Federico Martinon–Torres Prognostic markers of meningococcal disease in children: recent advances and future challengesExpert Rev. Anti Infect. Ther. 12(11), 1357–1369 (2014)
- 11) NICE Clinical Guidelines Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia: Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. Issued June 2010. Last modified February 2015 NICE Clinical guideline 102 www.guidance.nice.org.uk/cg102
- 12) Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Enfermedad Meningocócica Invasiva. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Insti–tuto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2013. Guías de Práctica Clínica en el SNS: IACS N° 2011/01
- 13) Allan Tunkel, Barry Hartman, Sheldon Kaplan, Bruce Kaufman, Karen Roos, W. Michael Sheld and Richard Whitley. Practice Guidelines for de Management of bacterial Meningitis. CID 2004;39 (1 November 1267–1284
- 14) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of invasive meningococcal disease in children and young people: a national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2008.
- 15) Aguilar–Garcia J, Olalla–Sierra J, Perea–Milla E, Rivas–Ruiz F, Martos F, Sanchez–Cantalejo E, et al. Análisis de las características epidemiológicas y de los factores pronósticos en la enfer–medad meningocócica invasiva probable o confirmada en una cohorte de adoles–centes y adul–tos durante un brote epidémico. Rev Clin Esp. 2009;209(5):221–6.
- 16) Castro, Mónica; Alfonso Adriana. DEVISA. Div. Epidemiología DIGESA MS. Situación epidemiológica de la enfermedad meningocócica invasiva. Presentación en Ateneo de Pediatría. Centro Hospitalario Pereira Rossell. 5 de diciembre de 2017.
- 17) Ruocco, Gloria. Las vacunas meningocócicas y su impacto epidemiológico en Uruguay. Clínicas Pediátricas del Sur. Vol. 3 Año 2010. Pag 25–64
- 18) Manual de Vacunas en línea. Asociación Española de Pediatría. Comité

Asesor de Vacunas (<http://vacunasaep.org>) Actualizado Octubre 2016. Acceso 3 diciembre 2017

19) Pérez, MC, Picón T, Galazka J, Rubio I, Montano A, Ferrari A. Control de un brote epidémico de enfermedad meningocócica por *N. meningitidis* serogrupo B. Comité de Infectología de la Sociedad Uruguaya de Pediatría. Rev Med Uruguay 2004; 20: 92-101.

20) Pujadas, M. Eje III: Manejo y Monitoreo del paciente; control de infecciones en Manual Operativo para la Implementación y/o Mejora de la Vigilancia Integral y La Caracterización de la Enfermedad Meningocócica en Latinoamérica y El Caribe. Informe de Asesoría. OPS /OMS. Washington DC, noviembre 2015.

21) Bexsero® Vacuna meningocócica multicomponentes del grupo B. GSK. Certificado de registro y autorización de venta de especialidad farmacéutica. División productos de salud. Departamento de medicamentos. Ministerio de Salud.

22) Apicella MA. En: Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010:2737-2752;

23) Granoff DM. En: Vaccines. 2013:388-418; 80

24) Ortega-Sanchez I. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Meeting. October 25, 2011, Atlanta; GA.

25) http://www.sanofipasteur.com/Documents/PDF/Menactra_Timeline_2012-09_for_intranet.pdf;

26) Información de producto Menactra® – A/C/Y/W-135 [IP]. Sanofi Pasteur; 2013;

27) Información de producto. Datos de Sanofi Pasteur en archivo: RA_0060009V32, abril de 2014

Comité de Infectología Pediátrica de la Sociedad Uruguaya de Pediatría

Elaborado por Dra. Mónica Pujadas Ferrer

Revisado por: Dres. Alvaro Galiana, María Catalina Pérez, Stella Gutiérrez, Fernando Bazzino, Belén Amorim, Jeannette Galazka, Mercedes Sánchez, Patricia Barrios