

Enfermedad meningocócica: su prevención

ÁNGELA GENTILE*

SITUACION EPIDEMIOLOGICA EN ARGENTINA

En Argentina, la enfermedad meningocócica se considera una enfermedad endémo-epidémica de notificación obligatoria (ley nacional 15.465).

Las características de la enfermedad meningocócica son:

1- La incidencia varía a lo largo del tiempo:

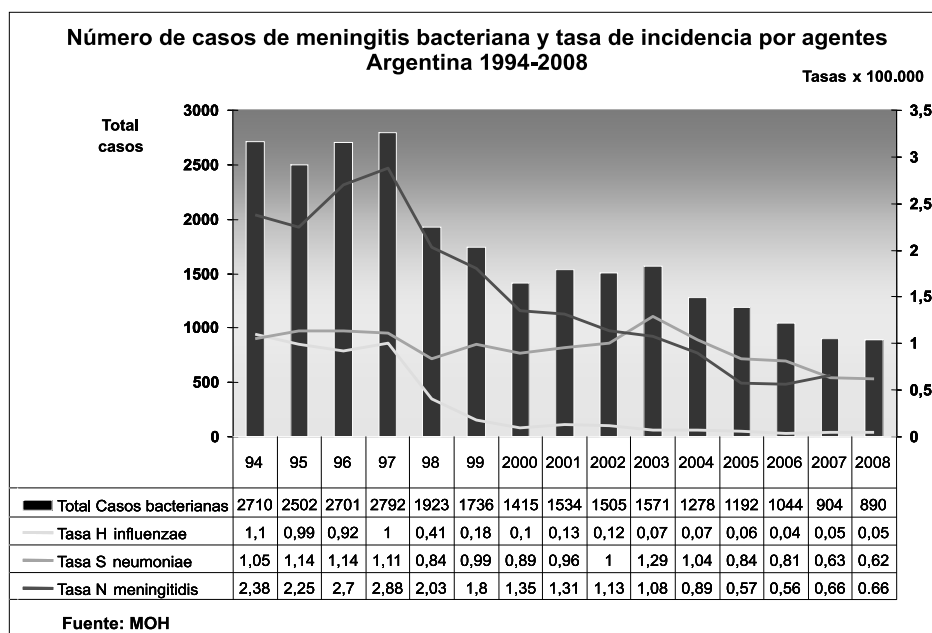
Las Meningoencefalitis por *Neisseria meningitidis* luego de las más altas cifras de notificación alcanzadas en 1994 con 2,38 casos por 100 000 hab. donde predominan los casos producidos por el Serogrupo B y 2,88 casos por 100 000 hab. en 1997, la más alta de esta serie, pero esta vez, con predominio de casos del Serogrupo C, muestra una tendencia decreciente hasta llegar a 0,57 casos por 100 000 habitantes en el año 2005, lo cual representa una reducción acumulada de 111,1% entre 1997 y el 2005. En el año 2008 la tasa fue 0,66 casos por 100.000 habitantes con 236 casos notificados.

2- *Neisseria meningitidis* es capaz de generar brotes epidémicos.

Neisseria meningitidis serogrupo B provocó un importante aumento del número de casos durante la primera mitad de la década del 90. A partir del año 1995 se inicia un brusco incremento de los casos producidos por el Serogrupo C, agente etiológico de este segundo aumento del número de casos de la década del 90 que alcanzó su acmé en el año 1997.

3- Los serogrupos de *Neisseria meningitidis* varían a lo largo del tiempo.

En 1994 el 64,2% del total de casos notificados producidos por *Neisseria meningitidis* no se identificaba el Serogrupo. En ese mismo año el Serogrupo B representaba el 22,6% del total de casos notificados y el Serogrupo C el 12,5%. Es en ese año donde se logra reducir a solo el 37,3% los casos notificados donde no se identificaba el Serogrupo de *Neisseria meningitidis* involucrado. A partir del año 1997 la proporción de casos notificados causados por el Serogrupo C comienza a descender mientras la proporción de casos pro-



Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez División Promoción y Protección de la Salud - Gallo 1330. CP: 1425. C.A.B.A
Tel/Fax: 4964-9019 / epi_gutiérrez@fibertel.com.ar

ducidos por el Serogrupo B comienzan a aumentar, volviendo a ubicarse en el primer lugar a partir del año 2001, continuando su tendencia hasta el año 2007.

En el período de 2000-2008 el serogrupo B fue el más frecuentemente aislado (el 65% de los casos estudiados) C representa tan solo el 15% del total. En el año 2008 sin embargo se comienza a observar un aumento progresivo del serogrupo W135 (38.5 % del total de los aislamientos) Según datos del Instituto Malbran esta tendencia se acrecienta en el año 2009, sobre 136 aislamientos estudiados el 48,5% pertenecían al serogrupo B y un 42,7% al serogrupo W135.

4- La incidencia varía con la edad

Según datos de SIREVA entre los años 2000 y 2005, el grupo etáreo más afectado fue de 1-5 años (39%) y de éstos el menor de un año (25,5%).

En el año 2008, ultima reporte epidemiológico oficial, el grupo de menores de 1 año representó el 32.9% de los casos, 24.8% de 2 a 5 años y el grupo de 11 a 20 años el 8.1% de los casos.

5- *Neisseria meningitidis* tiene potencial para transmitirse globalmente y favorecer la emergencia de nuevos serogrupos.

AGENTE ETIOLOGICO.

Neisseria meningitidis (*Nm*) pertenece al género *Neisseria*. Es un diplococo Gram negativo, aerobio estricto, inmóvil, de forma arriñonada, que se dispone en pares intra y extracelulares (tamaño 0,6-0,8 μ). Es lábil a

temperatura ambiente, se autolisa rápidamente y es exigente en sus condiciones de crecimiento. Puede cultivarse en agar-sangre, agar-chocolate y puede desarrollar aún más pobremente en agar Müeller-Hinton. Existen 13 serogrupos basados en la composición química y la especificidad inmunológica del polisacárido capsular. (A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W135, H, I, K, L), cinco de ellos (A, B, C, Y y W135) son reconocidos como agentes causales de epidemias.

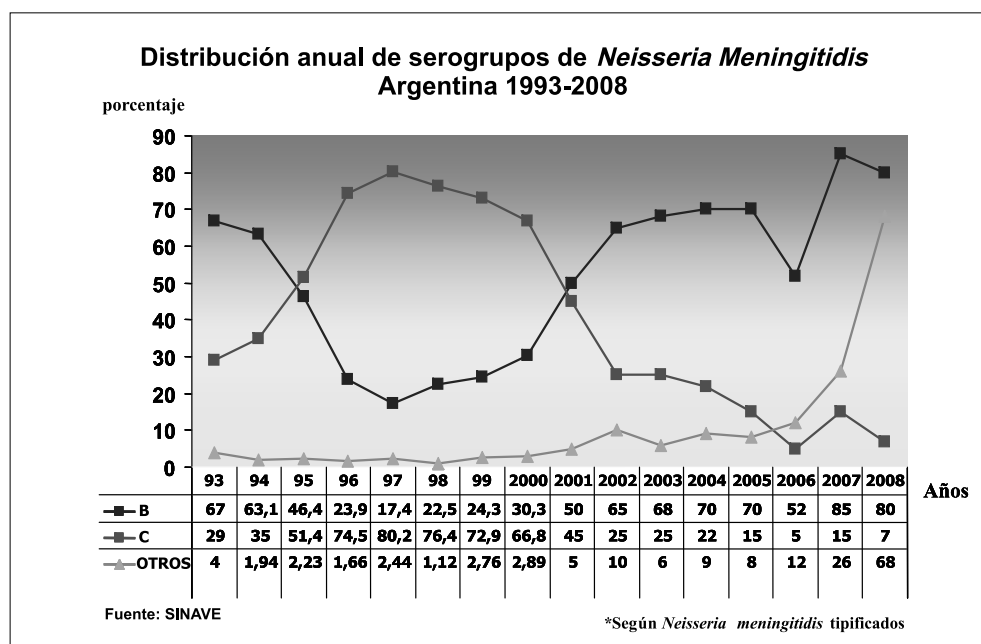
La proteína de membrana externa (OMP) clase 1 permite clasificar a los distintos serogrupos en serosubtipos, la OMP clase 2 y 3 en serotipos y los lipooligosacáridos (LPS) en inmutipos.

En la actualidad hay aproximadamente 20 serotipos, de los cuales los más frecuentes son el 2 (2a y 2b) y 15.

El Laboratorio Nacional de Referencia del INEI-ANLIS "Dr. Carlos G Malbrán, sobre 2.244 aislamientos de *Nm*, provenientes de 33 hospitales de todo el país, obtenidos de enfermedades invasivas durante el período 1993-2005 registró la mayor diversidad en la distribución de serotipos y serosubtipos dentro del serogrupo B. Los serosubtipos más frecuentes del grupo B en el período 1993-1999 fueron P1.10; P1.7,16; P1.15 y P1.14; mientras que en el período 2000-2005 fueron P1.7,16; P1.14 y P1.15, con una marcada disminución de P1.10.

Los factores de virulencia de este agente son:

- *La cápsula*: protege a las bacterias de la fagocitosis mediada por anticuerpos



- *Los Pili*: se unen a receptores específicos y favorecen la colonización de nasofaringe
- *Endotoxinas*: son los mediadores de la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

Es un patógeno intracelular por lo que hay ausencia o incapacidad de que se genere una buena inmunidad humoral.

Características epidemiológicas:

Aproximadamente el 10%-25% de la población es portadora de *Neisseria meningitidis* en algún momento dado. Se considera que la prevalencia global de portación es de aproximadamente de 1 a 35%, tan solo <1% de los portadores desarrollaran síntomas. En los períodos interepidémicos, se encuentra en nasofaringe en el 1 - 15 % de la población. En los convivientes puede superar el 30%. Los factores como la inhalación de humo (tabaco, biomasa, carbón, leña, etc.) y las infecciones virales o por *Mycoplasma*, incrementan la portación. Se han descrito brotes de enfermedad meningocócica a continuación de epidemias de influenza A.

La duración de la portación no está completamente establecida pero se la considera estable por 5 a 6 meses. Los factores que predicen la progresión de la portación a la enfermedad invasiva no han sido claramente establecidos.

Se transmite de persona a persona, a través de las secreciones respiratorias de un portador asintomático y en menor cuantía de un enfermo o por contacto directo con secreciones. El paciente tratado con cefalosporinas de tercera generación, no contagia a partir de las 24 horas de iniciado el tratamiento.

El único reservorio es el hombre., el hacinamiento favorece la diseminación de la enfermedad.

Las personas con déficit de complemento C3, C5-9 y properdina, asplenia, hipo/agammaglobulinemia, HIV/ SIDA tienen un riesgo incrementado de infección recurrente o por serogrupos menos comunes como X, Y, Z y W135. La inmunidad natural se desarrolla como resultado de la portación asintomática de *Nm.* tipificables y no tipificables. Algunas cepas de *E. coli* y otras bacterias entéricas poseen polisacáridos capsulares y antígenos celulares de pared, que son inmunológicamente similares o idénticos a los de la *N. meningitidis*.

El período de incubación es de aproximadamente de 2 a 10 días.

La enfermedad meningocócica puede ser epidémica, endémica o esporádica. Se considera que un área geográfica está en endemia con una tasa de 1–2 casos/100.000 personas uniformemente distribuidos en tiempo y espacio.

Una comunidad de halla en brote epidémico con la presencia de 3 casos en 3 meses entre personas que residen en una misma área sin filiación común, ni contacto cercano y que dan por resultado una tasa de ataque de 10 casos /100.000 personas.

En una institución, por ejemplo una escuela, se define brote cuando existen 3 casos del mismo serogrupo en un período de 3 meses entre personas sin nexo en común (no convivientes) que dan por resultado una tasa de ataque de 10 casos/100.000 personas.

La enfermedad meningocócica es potencialmente fatal, y siempre debe considerarse como una emergencia infectológica.

La letalidad es de alrededor del 6-8% aumentando bruscamente en el caso de algunas presentaciones clínicas tales como meningococemia. Según datos del Hospital de Niños R. Gutiérrez en esta forma clínica llega al 18%. Aun con tratamiento adecuado y con cuidados intensivos la mortalidad es alta.

Se considera que entre 11–19% de los sobrevivientes presentan secuelas significativas, los sobrevivientes presentan una mayor mortalidad posterior por compromiso renal y neurológico.

AGENTE INMUNIZANTE

1-Vacunas polisacáridas no conjugadas: Vacuna meningocócica serogrupos A/ C

Cada dosis de vacuna contiene:

- Liofilizado:

*Polisacárido purificado de *N. meningitidis* del grupo A 50 µg

*Polisacárido purificado de *N. meningitidis* del grupo C 50 µg

*Lactosa / excipiente cantidad suficiente para la liofilización.

Se usa como solvente solución isotónica tamponada cantidad suficiente para 0,5 ml.

Vacuna meningocócica serogrupos B/ C (Va Mengoc®)

Frasco ampolla de 0,5 ml contiene: 50 µg de proteína purificada de la membrana externa del meningococo del grupo B, (B4P1, 15) + 50 µg de polisacárido capsular del meningococo conjugado del grupo C, adsorbido en 2 mg de gel

de hidróxido de aluminio y 0,01% de timerosal como conservador.

Vacuna meningocócica serogrupos A/ C/ Y y W135. (Menomune®)

Cada vial de liofilizado contiene: Polisacárido de *Neisseria meningitidis* Grupo A 50 mcg, *Neisseria meningitidis* Grupo C 50 mcg, *Neisseria meningitidis* Grupo Y 50 mcg

Neisseria meningitidis Grupo W-135 50 mcg

Excipientes: Lactosa y Cloruro sódico.

Cada vial con 0,5 ml de disolvente contiene: agua para inyección c.s.p 0,5 ml

2-Vacunas polisacáridos conjugadas:

En la actualidad hay vacunas conjugadas monovalentes contra el serogrupo C. Las proteínas transportadoras son las mismas que las utilizadas en las vacunas conjugadas Hib y antineumocócica En Argentina contamos con las siguientes:

Vacuna C conjugada a la proteína del toxoide tetánico (NeissVac C®)

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

10 µg de polisacárido meningocócico del grupo C

20 µg de toxoide tetánico

500 µg de hidróxido de aluminio (coadyuvante)

4,1 mg de cloruro de sodio

0,5 ml de agua uso inyectable

Vacuna C conjugada a la proteína CRM197 (Menjugate®)

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

*Conjugado de Meningococo C-CRM197 y excipiente como polvo liofilizado para inyección +

*Adyuvante hidróxido de aluminio en suspensión para su inyección.

Vacuna conjugada A/C/Y y W135 conjugada al toxoide diftérico (MENACTRA®, no disponible en Argentina, indicada a partir de los dos años de edad)

Cada dosis de 0,5 ml contiene:

Polisacárido Nm del grupo ACYW: 4 µg de c/u

Toxoide diftérico: 48 µg

Dosis: una dosis IM. No es necesaria la revacunación

Está aprobado su uso por la FDA/USA en enero de 2005 para personas de 11-55 años y actualmente se amplió esta indicación a partir de los dos años.

Precaución: en individuos con historia de Síndrome de Guillain Barré, por observarse un riesgo incrementado para desarrollar la enfermedad (1.25 casos por millón de dosis distribuidas, IC del 95% 0.058-5.993),

Vacuna conjugada A/C/Y y W135 conjugada a la proteína CRM197 (MENVEO®, aprobada por ANMAT en julio 2010 a partir de los 11 años y hasta los 55 años de edad.)

Oligosacárido serogrupo A: 10 µg

Oligosacárido serogrupo C-W135-Y: 5 µg c/u

Individualmente conjugados con CRM197

Adyuvante: fosfato de aluminio

Dosis: una dosis IM. No es necesaria la revacunación

INDICACIONES

Vacunas polisacáridas

Estas vacunas se utilizan para controlar epidemias, para contactos con casos individuales y como vacunación de rutina en personas que ingresan a las fuerzas armadas. La vacunación rutinaria de la población con vacunas de *Nm* no es aconsejada por las siguientes razones:

-El riesgo de infección, salvo en países con alta endemia o en los casos de epidemia, es bajo.

-Un número importante de casos de enfermedad meningocócica corresponde a niños menores de dos años que reciben poco beneficio con las vacunas actuales (excepto las vacunas conjugadas según la epidemiología local).

La vacuna ha mostrado ser de utilidad en el control de brotes y epidemias cuando se aplica el mismo serogrupo que produce los casos. Ante un brote, es de suma importancia delimitar el grupo de riesgo afectado y vacunar en la institución o en el área geográfica afectada si se cumple el concepto de brote. Es importante vacunar a niños mayores o adolescentes, los que en un brote aumentan en proporción.

Se recomienda:

Vacunación rutinaria de todas las personas de alto riesgo a partir de los dos años)

-Asplenia anatómica o funcional

-Deficiencia de complemento déficit de properdina y fracciones terminales del complemento.

-Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas

-Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinadas. El paciente HIV asintomático

o sintomático puede ser vacunado sin riesgo alguno.

Vacunación de viajeros a áreas hiperendémicas o en epidemia:

Se recomienda la vacunación con polisacárido grupo A a los viajeros a áreas con hiperendemia o epidemia tales como el denominado «cinturón de la meningitis» de África.

Varios países aplican vacuna tetravalente a los militares en período de entrenamiento durante los cuales conviven en dormitorios colectivos.

Vacunación en situaciones epidémicas:

La vacuna debe seleccionarse de acuerdo a la cepa predominante y al grupo etéreo más afectado.

Con criterio poblacional se definen los siguientes criterios para el uso de la vacuna antimeningocócica serogrupo B:

-Es recomendable para su uso en situaciones epidémicas cuando circula el mismo serotipo e inmunotipo.

-No se debe incorporar al esquema habitual de vacunación en la edad pediátrica.

-La eficacia de la vacuna en niños entre 24 y 47 meses es baja desde el punto de vista del impacto epidemiológico (promedio 47%), según un estudio realizado en Brasil en 1990/1.

-No hay estudios suficientes ni datos definitivos para recomendar la aplicación de la vacuna en niños menores de 2 años.

Vacunas conjugadas

Puede ser indicada a los niños (a partir de los 2 meses de vida), adolescentes y adultos para la prevención de enfermedades invasivas causadas por *Neisseria meningitidis* serogrupo C, en el caso de disponer de vacuna monovalente.

Con la aprobación por parte de ANMAT en julio de este año, de la nueva vacuna conjugada A,C,Y,W135 se puede administrar siguiendo las indicaciones mencionadas para el uso de vacunas polisacáridos y teniendo en cuenta la edad de aprobación cuando el pediatra lo considere en forma personalizada.

En el caso de esta nueva vacuna conjugada tetravalente tendría también que ser considerada para su uso en la prevención de enfermedad meningocócica en el personal de salud expuesto a riesgo.

ESQUEMAS. VIA Y DOSIS

Vacunas polisacáridas

En el caso de la vacuna A más C se aplica

una dosis única de 0,5 ml a partir de los 2 años de edad en caso de brote por grupo C. En brotes de meningococo grupo A se puede indicar a partir de los 3 meses de vida (en <18 meses de edad dar 2 dosis con un intervalo de 3 meses y una única dosis en los >18 meses).

En relación a la vacuna BC se aplican 2 dosis de 0,5 ml cada una con un intervalo no menor de 6 a 8 semanas. El intervalo máximo entre dosis es de 12 semanas.

Ambas vacunas se aplican por vía intramuscular, en el deltoides.

Revacunación

En los pacientes de riesgo, según edad, es preferible aplicar la vacuna conjugada meningocócica:

a) Aquellos pacientes que hayan recibido vacuna meningocócica polisacárida no conjugada, es necesario aplicar una dosis de vacuna conjugada, a los 3 años de la primera dosis si la recibió entre los 2 y los 6 años de edad y a los 5 años de la primera dosis si la recibió luego de los 7 años de edad. Se continúa con refuerzos cada 5 años si se mantiene la condición de base que generó la indicación.

b) Aquellos pacientes que hayan recibido una dosis de vacuna conjugada meningocócica previamente con esquema completo según edad es necesario administrar una dosis de vacuna conjugada meningocócica cada 5 años si se mantiene la condición de base que generó la indicación.

Vacuna C conjugada monovalente

Dosis

Niños < 12 meses: 2 dosis de 0.5 ml cada una para ambas presentaciones conjugadas (con toxoide tetánico o CRM 197). La primera dosis se administra no antes de los 2 meses y con un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis.

Según estudios actuales se recomienda indicar un refuerzo después del primer año de vida.

Niños <12 meses, adolescentes y adultos: una única dosis de 0.5 ml.

Se utiliza la vía IM, en niños <12 meses: en la región anterolateral del muslo; en niños <12 meses, adolescentes y adultos: región deltoidea. Por el momento, no está indicada la revacunación.

Vacuna C conjugada cuatavalente (A,C,Y,W135).

Dosis única a partir de los 11 años y hasta los 55 años de edad.

INMUNIDAD Y EFICACIA CLINICA

La eficacia protectora se logra a partir de los 7 a 10 días de su aplicación.

La vacuna bivalente A+C es segura y eficaz (85-90%) en niños mayores de 2 años y adultos. El componente A induce respuesta inmune a partir de los 3 meses de edad, con una tasa de seroconversión del 88% posterior a la segunda dosis, aplicada entre los 7 y 12 meses de edad. El componente C es un pobre inmunógeno, si se administra a edades tempranas puede inducir tolerancia.

A diferencia de las vacunas polisacáridas bivalente o tetravalente, no hay una vacuna disponible para el serogrupo B con demostración de eficacia y seguridad. La cápsula del meningococo B es escasamente inmunogénica, debido a un fenómeno de tolerancia inmunológica, un polímero del ácido siálico de la cápsula es semejante en su secuencia antigénica a un componente humano.

En relación a las vacunas conjugadas éstas son inmunogénicas en niños menores de 2 años de edad, a diferencia de las vacunas polisacáridas que son antígenos independientes de las células T, no estimulantes de la memoria inmunológica. Las vacunas conjugadas disponibles en nuestro medio alcanzan una inmunogenicidad superior al 95%. Al mes de la administración de una única dosis de la vacuna, el 100% de los niños entre 12 y 17 meses de edad desarrollaron anticuerpos séricos bactericidas con un título no menor de 1/8, y más del 98% presentó un título de por lo menos 1/32. En este mismo grupo se demostró que una única dosis inducía memoria inmunológica. Al mes de la administración de una única dosis de la vacuna, el 98.6% de los niños entre 3 años y medio y 6 años de edad desarrollaron anticuerpos séricos bactericidas con un título no menor de 1/32.

La vacuna C conjugada monovalente confiere protección específica contra la *Neisseria meningitidis* grupo C. La inmunización no protege contra otros serogrupos y no sustituye la inmunización de rutina contra el tétanos.

En el caso de la vacuna tetravalente conjugada, recientemente aprobada, los ensayos clínicos hablan de una inmunogenicidad mayor de hSBA $\geq 1:8$ en más del 85% de los casos en relación a los cuatro serogrupos.

Duración de la inmunidad

Brandt y Artenstein demostraron que las concentraciones de anticuerpos contra el polisacárido C disminuyeron durante el primer año desde la vacunación, sin llegar al nivel previo, y que en ese nivel permanecen durante 4 años.

A las 37 semanas de vacunación de niños de 2 a 6 años quedaban rastros de anticuerpos detectables tanto contra el polisacárido A como el C, según la experiencia de Monto y col. y de Gold y col.

De 10 a 15 meses después de vacunar con serogrupos A y C Goldschneider y col. encontraron una disminución del 50% de los anticuerpos en niños vacunados.

Estudios más recientes también señalan que los anticuerpos contra los polisacáridos grupos A y C declinan a lo largo de los 3 primeros años de vacunación. En los adultos y en niños en edad escolar se puede encontrar protección hasta ese momento, pero no en niños más pequeños.

Esta disminución rápida de los títulos lleva a pensar en la necesidad de repetir las vacunaciones para reactivar la primera dosis.

Los investigadores cubanos hablan de una persistencia de la inmunidad para el serogrupo B de hasta 4 años, pero se requerirán más estudios para avalar esta afirmación. También se está evaluando la posibilidad de aplicar dosis de refuerzo al esquema básico propuesto (2 dosis) especialmente en los niños más pequeños en situaciones de brote cuando circule el mismo serotipo e inmunotipo (B4 P1,15).

MANEJO DE CONTACTOS

Observación cuidadosa: los contactos domésticos, escolares y de jardines y guarderías que desarrollan una enfermedad febril deben ser sometidos a una rápida evaluación médica. Se define como contacto de un caso:

Contacto cercano: incluye un miembro de la casa, centros de cuidado diurnos, jardines maternos y de infantes, colegios, universidades, comunidades semicerradas en contacto con un paciente con enfermedad meningocócica, por más de 4 horas diarias, durante 5 días de la semana o cualquier otra persona expuesta directamente a las secreciones orales del enfermo (compartir utensilios de comida o bebidas, besos, estornudo o tos, realización de maniobras de reanimación sin protección, etc.

Quimioprofilaxis: evaluar el riesgo de contraer una enfermedad meningocócica invasiva entre los contactos del caso índice (ver cuadro).

Los contactos íntimos de todas las personas con enfermedad invasiva, sean esporádicos o en un agrupamiento o un brote, corren un riesgo más elevado y deben recibir profilaxis lo antes posible, preferentemente dentro de las 24 horas del diagnóstico del caso índice.

Se recomienda la quimioprofilaxis:

*Contacto doméstico: en especial los niños pequeños.

*Contactos en el jardín o guardería en los 7 días previos.

*Exposición directa a secreciones del caso índice a través del beso o por compartir cepillos de dientes o cubiertos durante los 7 días previos.

*Reanimación boca a boca, contacto sin protección durante la intubación endotraqueal o durante la aspiración de secreciones respiratorias.

*Dormir o comer con frecuencia en la misma vivienda que el caso índice en los 7 días previos.

No se recomienda quimioprofilaxis:

*Contacto casual: sin antecedentes de exposición directa a las secreciones respiratorias del caso índice (ej. compañero de la escuela o del trabajo).

*Contacto indirecto: sólo contacto con un contacto de alto riesgo, sin contacto directo con el caso índice.

*Personal médico sin exposición directa a las secreciones respiratorias del paciente.

*La quimioprofilaxis para personas que no son de alto riesgo sólo debe administrarse luego de la consulta con las autoridades de salud pública locales.

Los cultivos de aspirados nasofaríngeos y de hisopados de fauces no son útiles para determinar el riesgo.

-No se recomienda el uso de ciprofloxacina en personas < 18 años de edad, ni en Embarazadas. En adultos cada dosis es de 600 mg.

-El régimen de 4 días de rifampicina que se administra para la profilaxis de la enfermedad por *Haemophilus influenzae b*, que consiste en 20 mg/kg/día (dosis máxima: 600 mg) una vez por día durante 4 días, también es eficaz para la profilaxis meningocócica.

-El caso índice también debe recibir antibióticos quimioprofilácticos antes del alta del hospital, a menos que la infección haya sido tratada con ceftriaxone o cefotaxime.

Regímenes de quimioprofilaxis recomendados para los contactos de alto riesgo y los casos índices de enfermedad meningocócica invasiva. Lactantes, niños y adultos.

Droga	Grupo de edad	Dosis	Duración
Rifampicina	Recién nacidos	5 mg/kg/dosis	cada 12 horas durante 2 días
	Niños	10 mg/kg/dosis	
	Adultos	600 mg/dosis	
Ceftriaxona	≤ 12 años	125 mg IM	única dosis
	> 12 años	250 mg IM	
	Embarazadas	250 mg IM	
Ciprofloxacina	≥18 años	500 mg VO	única dosis

BIBLIOGRÁFICA

- Bjune G, Hoiby EA, Gronnedby JK et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against *Group B Meningococcal disease in Norway*.
- CDC. Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2–10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR* 2007;56:1265-6.
- De Moraes JC, Perkins BA et al. Protective Efficacy of a Serogroup b Meningococcal Vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet* 1992; 340: 1074-78.
- Meningococcal Disease Prevention and Control Strategies for Practice-based Physicians. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 1996; 97 (3).
- Noroña C, Avaliacao da Eficacia da Vacina antimeningococica B no Rio de Janeiro: um estudo caso-controlado. MPH thesis, ENSP/Fio Cruz, 1993.
- Novo NV, Cruz RR, Molinert HT et al. *La enfermedad meningocócica en Cuba: cronología de una epidemia*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 1991.
- Richmond P, Kaczmarek E, Borrow R et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181 (2): 761-764.
- Sierra VG, Campa HC, García IL et al. Efficacy evaluation of the Cuban vaccine Va Mengoc BC against disease caused by serogroup B *N. meningitidis*. En: Achtman M, Marchai C, Morelli G, Seiler A, Thiesen B, eds. *Neisseria* 1990. Berlin: Walter de Gruyter, 1991: 129-134.
- Pan American Health Organization. Situación Actual de la Vigilancia de la Enfermedad Meningococica en la Región de las Américas, CDC-PAHO/Dpc/Cd/A/482, Washington, DC: 2007: pp. 2–236
- Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin S, Orenstein WA, eds. *Vaccines*, 5th edn, Philadelphia, PA: Elsevier, 2008; pp. 399–434
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, ed. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th edn, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006; pp. 452–460
- Lionel K.K. Tan, M.R.C.P., George M. Carlone, Ph.D., and Ray Borrow, F.R.C.Path Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Engl J Med* 2010;362:1511-20.
- Marco Aurelio Palazzi Safadi, Otavio Augusto Leite Cintra, Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention *Neurological Research* 2010 Vol 32,3 263-271
- Efron AM, Sorhouet C, Salcedo C, et al. Significant increase of serogroup W135 invasive *Neisseria meningitidis* strains in Argentina: A new epidemiological feature on the region. Abstract 169. Presented at the *16th International Pathogenic Neisseria Conference*, 2008, Rotterdam, The Netherlands
- Chiavetta L, Chaves E, Ruzic A, et al. Vigilancia de *Neisseria meningitidis* en Argentina, 1993–2005: Distribución de serogrupos, serotipos y serosubtipos causantes de enfermedad invasiva. *Rev Argent Microbiol* 2007; 39: 21–27
- Agudelo CI, Sanabria OM, Ovalle MV. Serogroup Y meningococcal disease, Colombia. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 990–991
- Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002; 51: 717–722
- Cano R, Larrauri A, Mateo S, et al. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: An epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004; 9: 5–6
- Pan American Health Organization. Informe Regional de SIREVA II: Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores, 2006. OPS. Documentos Técnicos, Tecnologías Esenciales de Salud. THR/EV. 2008/001. Washington, DC: Pan American Health Organization. Available at: http://www.paho.org/spanish/AD/THS/EV/labs/Sireva_II_2006.pdf May 2008
- Sociedad Argentina de Pediatría Meningitis bacteriana y enfermedad meningococica Comité Nacional de infectología Disponible en <http://www.sap.org.ar/staticfiles/comunicaciones/menin2008.pdf> June 2008
- de Wals P, Trottier P, Pepin J. Relative efficacy of different immunization schedules for the prevention of serogroup C meningococcal disease: A model-based evaluation. *Vaccine* 2006; 24: 3500–3504
- Borrow R, Miller E. Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccination: lessons learned. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5:851–7.
- CDC. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(No. RR-7).
- CDC. Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4) in children aged 2-10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR* 2007;56:1265-6.
- Updated Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for Revaccination of Persons at Prolonged Increased Risk for Meningococcal Disease. *MMWR* September 25, 2009 / 58(37);1042-1043
- Licensure of a Meningococcal Conjugate Vaccine (Menveo) and Guidance for Use - Advisory Committee on Immunization Practices *MMWR* (September 25, 2009, Vol 58, # 37 Updated Recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for Revaccination of Persons at Prolonged Increased Risk for Meningococcal Disease ACIP), 2010.