

# Actualización sobre enfermedad meningocócica y su prevención

## *Update on meningococcal disease and its prevention*

Julia Bakir<sup>a</sup>, María del Valle Juárez<sup>a</sup> y Ángela Gentile<sup>a</sup>

### RESUMEN

En Argentina la enfermedad meningocócica (EM) tiene un comportamiento endemo-epidémico y los niños <5 años son los más afectados, la letalidad es del 10%, con mayor impacto en <1 año. Históricamente los serogrupos predominantes fueron B y C y en la actualidad prevalecen los serogrupos W y B.

En 2017 Argentina incorporó la vacunación meningocócica (Resolución 10/2015) con un esquema de 2+1 (3 meses-5 meses-15/18 meses) de la vacuna conjugada cuadrivalente ACWY-CRM197-Menveo<sup>®</sup>. La estrategia incluye una única dosis de vacuna a los 11 años, con el objetivo de disminuir la portación orofaríngea y así contribuir a la disminución de la incidencia de EM en el grupo más vulnerable. El programa también provee la vacunación para huéspedes especiales.

También se encuentran disponibles la vacuna cuadrivalente ACWY conjugada con toxoide diftérico (MenACYW-D)-Menactra<sup>®</sup>, licenciada para niños ≥9 meses hasta los 55 años, y la vacuna meningocócica B multicomponente recombinante (MenB-4C)-Bexsero<sup>®</sup>. Esta última aprobada en 2015 para su uso en ≥2 meses de vida. Estudios post licencia demostraron un alto nivel de protección y de seguridad de la vacuna. Es por el momento una vacuna de indicación individual que se está analizando en la esfera de Salud Pública.

**Palabras clave:** *enfermedad meningocócica, vacunas meningocócicas, esquema de inmunización, Argentina.*

### ABSTRACT

Meningococcal disease (MD) is endemo-epidemic in Argentina, where most cases occur in children <5 years of age, and the fatality rate is 10% with the highest impact among infants <1 year of age. Historically, the predominant serogroups were B and C, and the serogroups W and B prevail at present.

In 2017, the meningococcal vaccine was introduced in the Argentine National Immunization Program with a two-dose plus a booster schedule (3 months-5 months-15/18 months) of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine MenACWY-CRM197 (Menveo<sup>®</sup>). The strategy includes a single dose of the vaccine at 11 years of age, with the aim of reducing oropharyngeal carriage, thus contributing to the reduction of the MD incidence in the most vulnerable group. The program also provides vaccination for special hosts.

There are also other vaccines available privately, such as the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine MenACYW-D (Menactra<sup>®</sup>), licensed for children ≥9 months of age up to 55 years of age, and the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine 4CMenB (Bexsero<sup>®</sup>). This vaccine was approved in 2015 for use in ≥2 months of age. Post-license studies demonstrated its strong protection and safety. It is, for the time being, a vaccine of individual indication that is being analyzed in the Public Health area.

**Key words:** *meningococcal disease, meningococcal vaccines, immunization schedule, Argentina.*

a. División Promoción y Protección de la Salud, Epidemiología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Julia Bakir: jalude60@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar.



## INTRODUCCIÓN

La infección por *Neisseria meningitidis* (Nm) constituye una emergencia infectológica y tiene presentaciones clínicas diversas. Las formas invasivas pueden ser meningococemia, meningitis o ambas.<sup>1</sup> Aún con tratamiento antibiótico adecuado la tasa de mortalidad es del 10-15%; alrededor del 10-20% presenta algún tipo de secuelas, como sordera, trastornos neurológicos y circulatorios con pérdida de extremidades o daño cerebral.

Se han identificado 12 serogrupos de Nm, seis de los cuales (A, B, C, W, X e Y) pueden causar epidemias; la distribución geográfica y el potencial epidémico varían según el serogrupo. Nm se caracteriza por tener un genoma pequeño pero hiperdinámico, varios genes de reparación del ADN están ausentes y produce muchas variantes genéticas. Las frecuentes alteraciones genómicas y polimorfismos tienen profundas consecuencias para la interacción de este microorganismo con su huésped, importantes para la adherencia y la invasión, así como la resistencia a los antibióticos y el desarrollo de vacunas.<sup>2</sup>

## DISTRIBUCIÓN

En América Latina existen diferencias importantes en cuanto a la carga de enfermedad por enfermedad meningocócica (EM). Las tasas más altas de EM se registran en Brasil, Chile, Argentina y Uruguay, esto quizás se deba a diferencias en la sensibilidad y capacidad diagnóstica de los sistemas de vigilancia epidemiológica.<sup>3</sup> La introducción de técnicas moleculares como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y PCR en tiempo real para Nm utilizadas en hospitales en Brasil, Chile y Argentina permitieron mejorar la detección y el diagnóstico de casos de EM.<sup>4-6</sup>

En el año 2012 se observó en Chile un incremento inusual de casos (n= 93), la mayoría menores de 5 años, varones y residentes en la región Metropolitana de Santiago. El 80% de los serogrupos correspondió a W. Fallecieron 14 pacientes con EM por este serogrupo (complejo clonal ST11 originado en La Meca), circulante en la región desde el 2001. Ante esta situación ese año se inició la vacunación de la población entre 9 meses a 5 años con vacuna cuadrivalente ACWY-D con un esquema de 2 dosis (9m-12m). El serogrupo W continuó siendo prevalente oscilando entre el 51,3% en el año 2012 al 72,9% en el 2014 (*Gráfico 1*).<sup>7</sup>

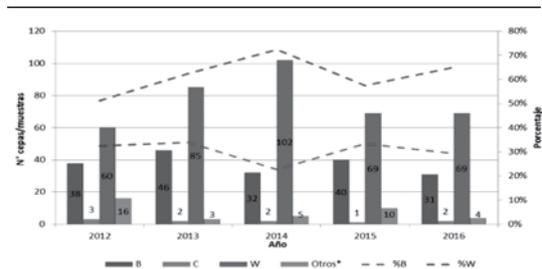
En Brasil, entre el 2007 y 2013 se confirmaron 18.756 casos (tasa media anual: 1,4 casos/100.000

habitantes). La letalidad media anual fue de 22,2%. El serogrupo C fue responsable del 60% de los casos de EM, los menores de un año fueron los más afectados. El serogrupo C predominó en todas las regiones, excepto en el Sur, donde prevalece el B. Después de la introducción en el año 2010 de la vacuna meningocócica conjugada C para menores de un año (a los 3-5-12 meses), se observó una reducción en la incidencia de la EM en ese grupo etario (a partir del 2010) y en niños de 1 a 4 años (a partir del 2011) (*Gráfico 2*).<sup>8</sup>

En Argentina la EM tiene un comportamiento endemo-epidémico y está dentro de las enfermedades de notificación obligatoria (Ley 15.465/60). Las tasas de notificaciones de EM han mostrado variaciones a través de los años. Entre los años 2012 y 2016 se notificaron en promedio 230 casos de EM por año (tasa de incidencia de 0,28-0,72 casos/año) (*Gráfico 3*), los niños menores de 5 años fueron los más afectados. El mayor impacto se observó en los <12 meses (incidencia de 13,2 casos/100.000 habitantes), siendo los lactantes <9 meses el grupo etario más afectado (64%) (*Gráfico 4*).

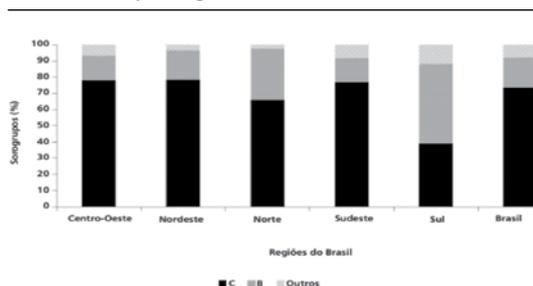
En nuestro país no se observa un aumento de la incidencia en la población adolescente, a dife-

**Gráfico 1.** Cepas y muestras de *Neisseria meningitidis* según serogrupo y año. Chile 2012-2016



\* Algunos serogrupos Y, Z y no serotipificables. Fuente: Laboratorio Meningitis Bacterianas Instituto de Salud Pública de Chile.

**Gráfico 2.** Distribución proporcional de serogrupos, por región. Brasil 2007-2013



Fuente: Boletín Epidemiológico. Ministerio de Salud de Brasil, 2016.

rencia de lo que ocurre en otros países. Se registran 20-30 fallecimientos por EM por año, lo que resulta en una tasa de letalidad de 10%, con un mayor impacto en los niños <1 año.<sup>9</sup>

Históricamente los serogrupos predominantes en Argentina fueron B y C. A partir del año 2008 se documentó un aumento del serogrupo W. En la actualidad prevalecen los serogrupos W y B.<sup>10</sup> Entre 2012 y 2015 el 91% de los aislamientos de Nm en Argentina correspondieron a los serogrupos B (44%) y W (47%). En 2016, sobre un total de 81 aislamientos, el B representó el 54,3%, W: 33,3%, C: 6,2% e Y: 6,2%.<sup>11</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

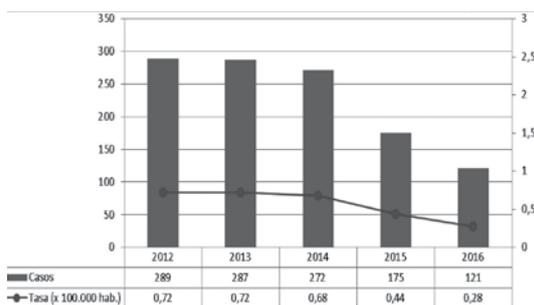
El único reservorio de Nm es el hombre y se transmite de persona a persona a través de las go-

titas de las vías respiratorias de un portador asintomático o de un enfermo en contacto cercano y prolongado. El índice de ataque secundario se estima 500-800 veces superior para contactos domésticos que para la población general. Los enfermos que reciben cefalosporinas de tercera generación, como tratamiento, dejan de contagiar 24 horas después de iniciado el tratamiento antibiótico.<sup>1</sup>

La portación nasofaríngea es un requisito indispensable para el desarrollo de EM. La prevalencia global de portación varía entre 1-35%, alcanzando su valor máximo en adolescentes y adultos jóvenes. En el *Gráfico 5* se observan las diferentes tasas de portación estimadas por estudios de prevalencia realizados en Latinoamérica.<sup>12</sup>

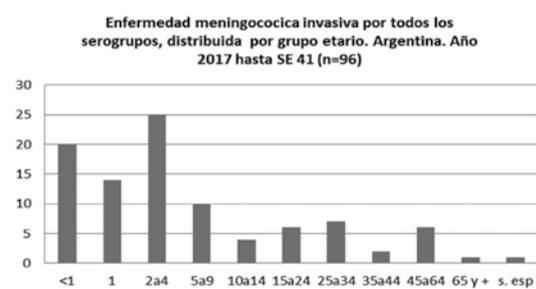
Menos del 1% de los portadores desarrollarán síntomas. En los convivientes, la portación pue-

**Gráfico 3.** Casos y tasas de Enfermedad Meningocócica. Argentina 2012-2016



Fuente: DICEI.SNVS.INEI-ANLIS-Laboratorio de Bacteriología Clínica. Instituto "Carlos G. Malbrán". Ministerio de Salud de la Nación.

**Gráfico 4.** Distribución de casos de Enfermedad Meningocócica invasiva SE 1-41 2017. Argentina



Fuente: DICEI.SNVS.INEI-ANLIS-Laboratorio de Bacteriología Clínica. Instituto "Carlos G. Malbrán". Ministerio de Salud de la Nación.

**Gráfico 5.** Tasas de portación de Neisseria meningitidis. Latinoamérica



Fuente: Proyecto PAHEF e Instituto Adolfo Lutz, San Pablo, Brasil. Presentación ISP, Chile; Julio 2013.



de superar el 30% y puede permanecer por 5 a 6 meses. Enfermedades virales, infecciones por especies de Mycoplasma, e inhalación de humo incrementan la portación. Se han descrito brotes de EM posteriores a epidemias de Influenza A. Elacinamiento también favorece la diseminación de la enfermedad.<sup>13,14</sup>

### PREVENCIÓN CON VACUNAS

En nuestro país existen varias vacunas contra meningococo. Aquellas que contienen antígenos

polisacáridos capsulares conjugados y vacunas multicomponente recombinantes.

Las vacunas conjugadas generan una memoria inmunológica dependiente de células T que resulta en una respuesta primaria mejorada a la vacunación y una fuerte respuesta anamnésica en la reexposición en comparación con las vacunas polisacáridas.<sup>15</sup>

#### a) Vacunas conjugadas cuadrivalentes (Tabla 1)

En el año 2017 Argentina incorporó la vacuna-

**Tabla 1.** Vacunas cuadrivalentes contra meningococo (ACWY) esquema e indicaciones

Vacuna conjugada	Edad licenciada	Esquema recomendado	Efectos adversos
Cuadrivalente conjugada con la proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> (MenACWY-CRM197) Menveo®	2 meses-65 años	<b>2 – 6 meses:</b> 4 dosis, las 3 primeras con intervalo de 2 meses y la 4° dosis entre los 12 y 16 meses. *Dentro de un programa nacional (excepto en huéspedes especiales): esquema de 3 dosis (2+1), la primera a partir de los 2 meses de vida con intervalo de 2 meses y la 3ª a los 12 meses de edad. <b>7 – 23 meses:</b> 2 dosis con intervalo de 2 meses (la 2ª dosis entre los 12 y 24 meses). <b>2 – 65 años:</b> 1 dosis (Huéspedes especiales: 2 dosis con intervalo de 2 meses).	<b>Muy frecuente (≥1/10):</b> sensibilidad en el lugar de inyección, induración ≤50 mm y eritema ≤50 mm, desórdenes alimenticios, llanto persistente, somnolencia, irritabilidad, diarrea y vómitos. <b>Frecuente (≥1/100 a &lt;1/10):</b> fiebre, erupción cutánea.
Cuadrivalente conjugada con toxoide diftérico (MenACWY-D) Menactra®	9 meses-55 años	<b>9 – 23 meses de edad:</b> 2 dosis (intervalo de 3 meses) <b>2 – 55 años:</b> 1 dosis única (Huéspedes especiales: 2 dosis con intervalo de 2 meses).	Fiebre, dolor de cabeza, eritema en el sitio de inyección y mareos.

Fuente: División Promoción y Protección de la Salud. HNRG.

**Tabla 2.** Esquema de vacunación recomendado con MenB-4C (Bexsero®)

Esquema recomendado por el laboratorio productor:

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de refuerzo
2 a 5 meses	3 dosis <sup>a</sup>	≥ 1 mes	1 dosis entre los 12 y 23 meses de edad
6 a 11 meses	2 dosis	≥ 2 meses	1 dosis en el segundo año de vida. Intervalo ≥ 2 meses después de la serie primaria
12 a 23 meses	2 dosis	≥ 2 meses	Necesidad no establecida
2 a 10 años	2 dosis	≥ 2 meses	Necesidad no establecida
≥ 11 años y adultos*	2 dosis	≥ 1 mes	Necesidad no establecida

<sup>a</sup> 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.

Fuente: Ficha técnica de Bexsero®. Glaxo-Smith-Kline.

ción meningocócica en niños mayores de 3 meses de edad y en adolescentes (Resolución 10/2015). La vacunación se hizo efectiva para los nacidos a partir de octubre de 2016, con un esquema de 2+1 (3 meses-5 meses-15/18 meses) de la vacuna conjugada cuadrivalente ACWY conjugada con CRM 197.

La estrategia incluye a los adolescentes de 11 años (nacidos en 2006) a través de una única dosis de vacuna cuadrivalente, con el objetivo de disminuir la portación orofaríngea y así contribuir a la disminución de la incidencia de la enfermedad en el grupo más vulnerable.<sup>9</sup>

Existen indicaciones para los huéspedes especiales, para los cuales el Ministerio de Salud provee la vacunación: asplenia anatómica o funcional (incluye linfoma), déficit de factores terminales del complemento C5-C9, personal de salud como los trabajadores de laboratorio de microbiología que manipulan o procesan cultivos bacteriológicos con potencial exposición a Nm (una dosis), niños con infección por VIH.<sup>9</sup>

Los prematuros deben recibir la vacuna según edad cronológica y en dosis estándar. Los trasplantados de órganos sólidos pueden recibir la vacuna 6 meses posteriores a la fecha del trasplante (2 dosis con un intervalo de 2 meses).<sup>9</sup>

También existe en el mercado la vacuna cuadrivalente conjugada con toxoide diftérico (MenA-CYW-D)- Menactra®, aprobada para niños a partir de los 9 meses de vida hasta los 55 años.

#### b) Vacuna multicomponente recombinante

Se encuentra disponible la vacuna meningocócica B recombinante (MenB-4C) –Bexsero®–. En el caso del serogrupo B, las vacunas de polisacáridos no pueden ser desarrolladas debido a un fenómeno de tolerancia inmunológica dado por la semejanza de un polímero del ácido siálico de la cápsula con un componente del tejido neurológico humano. A través de la técnica de vacunación reversa se identificaron 350 genes del genoma de la Nm que codifican potenciales antígenos proteicos expuestos en la superficie. La inmunización con MenB-4C estimula la producción de anticuerpos bactericidas que reconocen a los antígenos de vacuna NHBA, NadA, fHbp, y PorA P1.4.

En Argentina, la vacuna se encuentra aprobada desde 2015 para su uso con indicación individual en mayores de 2 meses con el esquema que se observa en la *Tabla 2*.

Un estudio multicéntrico del que formó parte nuestro hospital demostró que la coadministración de MenB-4C y MenACWY-CRM a los 3, 5, 7 y 13 meses de edad generó respuestas inmunes robustas en niños.<sup>16</sup>

La inmunogenicidad en niños y adolescentes con déficits del complemento, asplenia, o disfunción esplénica fue evaluada por Martinon-Torres y col. con buenos resultados.<sup>17</sup>

En cuanto a los estudios post licencia existen dos experiencias hasta el momento. Una campaña de inmunización MenB-4C realizada en 2014, luego de un aumento de la incidencia de un clon de secuencia del serogrupo B del tipo 269 en la región de Saguenay-Lac-Saint-Jean (Quebec-Canadá), demostró un alto nivel de protección y de seguridad de la vacuna que respalda la recomendación del uso de MenB-4C para controlar los brotes causados por clones cubiertos por la vacuna.<sup>18</sup> Mientras tanto el Reino Unido introdujo la vacuna MenB-4C en su programa nacional (set/2015) con un esquema de 2 dosis a partir de los 2 meses de edad, demostrando una efectividad de la vacuna en un 94.2% frente a la cobertura de la cepa MenB más alta prevista del 88%. Continúa el seguimiento del impacto a largo plazo del programa.<sup>19</sup>

En Argentina, se evaluó la cobertura de 4CMenB (licenciada en 2015) en relación a los años 2010-2011. La cobertura pronosticada por MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*) en 114 aislamientos fue baja (37%), probablemente debido a la peculiar prevalencia de complejos clónicos específicos de MenB que circulaban en Argentina (CC865 y CC35 representan ~ 60% de las cepas totales). Cuando se analizaron las cepas por Actividad bactericida del suero (hSBA), se observó una cobertura de 79,4% y 70,6% para adolescentes y niños respectivamente.<sup>20</sup> Por el momento es una vacuna de indicación individual que se está analizando en la política de inmunizaciones de Salud Pública.

Los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados por la administración concomitante de MenB-4C con la excepción de una frecuencia aumentada de aparición de fiebre, sensibilidad en el sitio de la inyección, cambio en los hábitos alimenticios e irritabilidad.<sup>21</sup> El uso profiláctico de paracetamol reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar a la inmunogenicidad de MenB-4C o de las vacunas de rutina.<sup>22</sup> No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respuesta inmune.



## CONCLUSIONES

La enfermedad meningocócica es una enfermedad endemo-epidémica con alta morbimortalidad, especialmente en niños pequeños, en Argentina. Históricamente los serogrupos predominantes fueron B y C y en la actualidad prevalecen los serogrupos W y B. En el año 2017 Argentina incorporó al calendario la vacunación meningocócica cuadrivalente ACWY conjugada. Es necesario continuar la vigilancia epidemiológica para evaluar posteriormente el impacto de la estrategia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Reed Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th Ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015.p.547-58.
2. Davidsen T1, Tønnum T. Meningococcal genome dynamics. *Nat Rev Microbiol* 2006 Jan; 4(1):11-22.
3. Sáfadi M, O’Ryan M, Valenzuela Bravo M, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine* 2015; 33 (48): 6529-36.
4. Sacchi CT, Fukasawa LO, Goncalves MG, et al. Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in Sao Paulo, Brazil. *PLoS ONE* 2011; 6(6):e20675.
5. Ibarz-Pavon AB, Lemos AP, Gorla MC, et al. Laboratory based surveillance of *Neisseria meningitidis* isolates from disease cases in Latin American and Caribbean countries, SIREVA II 2006–2010. *PLoS ONE* 2012; 7(8):e44102.
6. Gentile A, Bakir J, Agosti MR, Ensinnck G, Abate H, Gajo Gane A, Santillán Iturres A, Efron A, Regueira M, Rüttimeann R and the *Neisseria meningitidis* Working Group. Meningococcal Disease in Children in Argentina A 3-year Active Sentinel Hospital Surveillance Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2017; 36(3):296-300.
7. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Vigilancia de laboratorio enfermedad invasora *Neisseria meningitidis* 2012-2016 Boletín de laboratorio y Vigilancia al día. Febrero 2017; Boletín Vol7, N°2.
8. Boletim Epidemiológico. Secretaría de Vigilancia em saúde- Ministério da Saúde Brasil. Vol 97, N°29, 2016.
9. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Fundamentos de la introducción de la vacuna tetravalente (ACYW) conjugada contra meningococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones. Lineamientos técnicos. Manual del vacunador. [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000927cnt-2017-04\\_lineamientos-meningo.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000927cnt-2017-04_lineamientos-meningo.pdf)
10. Chiavetta L, Chávez 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; 39:21-7.
11. Abate H. Módulo vacuna antimeningocócica. XI Curso Argentino - VIII Curso Latinoamericano “Actualización en inmunizaciones” a distancia, año 2017 del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
12. Proyecto PAHEF. Instituto Adolfo Lutz, San Pablo, Brasil. Presentación ISP, Chile; Julio 2013.
13. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommendations and Reports. *MMWR*. 2013; 62(RR02):1-22.
14. Cookson ST, Corrales JL, Lotero JO, et al. Disco fever: epidemic meningococcal disease in northeastern Argentina associated with disco patronage. *J Infect Dis* 1998; 178:266.
15. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:907.
16. Vazquez Narvaez JA, Gentile A, Macias Parra M, et al. Inmunogenicidad de las vacunas MenB-4C y Men ACWY-CRM administradas concomitante a niños sanos. Estudio aleatorizado, controlado, de fase 3B. Póster presentado en SLIPE V72\_56.
17. Martinon-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, et al. The immunogenicity of a serogroup B meningococcal vaccine (4CMenB) in children with complement deficiency, asplenia or splenic dysfunction. 20th International Pathogenic *Neisseria* Conference (IPNC) 2016- University of Manchester.
18. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, et al. Impact of an Immunization Campaign to Control an Increased Incidence of Serogroup B Meningococcal Disease in One Region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2017 May 1; 64(9):1263-7.
19. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *The Lancet* 2016; 388(10061):2775-82.
20. Efron A, Sorhouet Pereira C, Biolchi A, y col. Cobertura prevista de la vacuna 4CMenB en cepas invasivas del serogrupo B circulantes en Argentina. 20th International Pathogenic *Neisseria* Conference (IPNC) 2016- University of Manchester.
21. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al. Meningococcal B Infant Vaccine Study Group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent,

- recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 2013; 381:825–35.
22. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Hum Vaccin Immunother* 2014 Jul 1; 10(7):1993-2004.

*Texto recibido:* 5 de enero de 2018.

*Aprobado:* 30 de marzo de 2018.

*No existen conflictos de interés a declarar.*

*Forma de citar:* Bakir, J., Juárez, M.V., Gentile, A. Actualización sobre enfermedad meningocócica y su prevención. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 2018;60 (268):42-48.