
Luchando contra el meningococo con más armas que nunca

Abián Montesdeoca Melián
CS de Guanarteme
Comité Asesor de Vacunas de la AEP

Introducción

Neisseria meningitidis es un diplococo gramnegativo que se divide en 13 serogrupos, según la composición de sus antígenos capsulares.

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) es una enfermedad especialmente temida que causa gran alarma en la población por dos cuestiones determinantes: 1) es la única causa de meningitis bacteriana que puede causar epidemias y 2) puede producir en pocas horas la muerte de un individuo previamente sano (el 95 % de los afectados, no tiene factores de riesgo detectados).

La EMI representa a menudo un reto diagnóstico para el médico, ya que en sus fases iniciales puede ser indistinguible clínicamente de un proceso infeccioso banal. La sintomatología inicial puede ser inespecífica, en ocasiones con manifestaciones clínicas atribuibles a procesos virales comunes (exantema papular, faringodinia, dolor abdominal, diarrea). En adolescentes el diagnóstico suele ser más tardío, lo cual puede conllevar a un riesgo mayor de fallecer a consecuencia de la EMI. Se han comunicado casos de EMI por serogrupo W que fallecieron de forma fulminante tras debutar con síntomas gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal y diarrea), algunos de ellos sin siquiera desarrollar fiebre. La letalidad de la enfermedad meningocócica, a pesar de la mejora en los métodos diagnósticos y terapéuticos, continúa siendo alta (media del 10 %), siendo mayor en los casos de sepsis que en la presentación de meningitis de forma aislada. Entre el 10 y el 30 % de los supervivientes pueden sufrir secuelas permanentes graves como amputaciones de extremidades.

Epidemiología de la enfermedad

El hombre es el único portador del menin-

gococo. El 5-10 % de la población general y hasta el 25 % de los adolescentes (el 40 % en comunidades cerradas) son portadores asintomáticos de la bacteria en el tracto respiratorio superior. La colonización nasofaríngea por *N. meningitidis* genera, cuando es prolongada, una respuesta humoral protectora en el portador, sin embargo, la adquisición reciente de meningococo ha demostrado ser un factor de riesgo para sufrir EMI. La vía de transmisión es respiratoria. Se ha observado que las vacunas conjugadas meningocócicas (MenC y MenACWY) son capaces de modificar el estado de portador, lo cual resulta de gran valor para reducir la circulación del microorganismo en la población, ayudando a generar la protección grupal.

Existen condicionantes que facilitan el desarrollo de la EMI en población sana, destacando, entre otros, la exposición al humo del tabaco, el padecimiento reciente de una enfermedad respiratoria (como la gripe), vivir en condiciones de hacinamiento, especialmente en ambientes con un alto porcentaje de portadores asintomáticos (colegios mayores, cuarteles, albergues, prisiones) y el intercambio de saliva (relaciones interpersonales).

Por otra parte, se han descrito grupos de pacientes con mayor riesgo de padecer EMI: las personas con déficit de factores del complemento (C5-C9, properdina y factores D o H), aquellas tratadas con eculizumab (por el efecto de bloqueo funcional que genera este tratamiento sobre los factores terminales del complemento), las que hayan padecido EMI con anterioridad y las que presentan asplenia anatómica o funcional (incluyendo hemoglobinopatías).

Aunque los serogrupos B y C han sido en las últimas décadas los principales causantes de enfermedad en los países occidentales, esto está cambiando debido a una

gran variedad de factores (fluctuaciones epidemiológicas naturales del microorganismo, movilidad de la población, uso sistemático de vacunas conjugadas, etc.).

Desde la temporada 2008/2009 se empezó a objetivar en Reino Unido un progresivo incremento de casos autóctonos de EMI por serogrupo W, observándose un aumento del 85% de los casos en la temporada 2014/2015 con respecto a la previa, lo cual motivó la inclusión de MenACWY en su calendario sistemático (adolescentes). Por otra parte, en otras zonas de Europa, especialmente en los países nórdicos, se detectó, desde 2007, un aumento de casos de EMI por serogrupo Y, llegando a suponer el 50% de los casos en Suecia en 2011, con descenso paulatino posterior sin haberse introducido la vacunación.

Actualmente, en España, el principal serogrupo productor de EMI es el B, responsable del 58 % de los casos (temporada 2015-2016) a nivel global y de hasta el 77,5 % en niños menores de cinco años. Durante la temporada 2015-16, se confirmaron 268 de los 314 casos de EMI notificados, (0,58 casos/100 000 habitantes).

Aunque la presión vacunal es un factor determinante en el descenso de casos de EMI, no es ni mucho menos el único, ya que, por ejemplo, la incidencia de enfermedad por serogrupo B ha seguido en las últimas décadas una tendencia descendente a pesar de no disponer hasta hace unos pocos años de ninguna vacuna eficaz contra este microorganismo. Por otra parte, desde 2015 se viene observando en nuestro país un aumento progresivo de casos de EMI por el serogrupo W, multiplicando por cuatro su incidencia con respecto a la temporada previa. Esta tendencia al alza, sin embargo, no se observó en 2016/17, pero sí en los primeros meses de 2018.

La mayor tasa de incidencia de EMI se registra en niños menores de un año (11,51 casos/100 000 habitantes en 2015/16) seguida del grupo de edad de entre 1 y 4 años (3,12/100 000); el tercer pico de incidencia se produce en la adolescencia (15 a 19 años).

Vacunas meningocócicas

Actualmente en España se encuentran dis-

ponibles siete vacunas meningocócicas inactivadas. Cinco de ellas son polisacáridas conjugadas y las otras dos son preparados de proteínas subcapsulares (estas últimas monovalentes del serogrupo B). En las conjugadas, el oligo o polisacárido capsular de los diferentes serogrupos se une a una proteína transportadora que puede ser el toxoide tetánico o un mutante del toxoide diftérico (CRM197). Entre ellas, hay tres que son monovalentes frente al serogrupo C (MenC): Menjugate, Meningitec y NeisVac-C y dos tetravalentes frente a los serogrupos A, C, W e Y (MenACWY): Menveo y Nimenrix.

En los últimos años se han desarrollado dos vacunas frente al serogrupo B: una tetracomponente (Bexsero), constituida por cuatro proteínas subcapsulares (4CMenB): NadA, fHbp, NHBA y OMVnz; aprobada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para personas a partir de los dos meses de edad y una vacuna bicomponente (Trumenba), compuesta por 2 variantes lipidadas recombinantes de la proteína de unión al factor H (fHbp), aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para su administración a sujetos a partir de los 10 años de edad. El 23 de marzo de 2017 la EMA ha emitido una opinión positiva para la autorización de esta vacuna en Europa, con las mismas indicaciones que las establecidas por la FDA, y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) también la ha autorizado.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

Se considera que existen tres características de las vacunas conjugadas que son importantes para establecer una protección a largo plazo y que influyen en su efectividad: la memoria inmunológica, la protección de grupo y los anticuerpos bactericidas circulantes que generan.

Aunque la memoria inmunológica es importante, dada la rápida progresión que tiene habitualmente la EMI, son los títulos de anticuerpos bactericidas séricos (junto a un buen funcionamiento del sistema del complemento) los que adquieren un papel protagonista en la protección contra esta temible enfermedad. La producción de anticuerpos anamnésicos, aunque proporciona una protección potente contra

el microorganismo, podría no generarse a tiempo para salvar la vida del individuo (la evolución de la EMI es con frecuencia fulminante). El estudio de la persistencia a largo plazo de los títulos de anticuerpos protectores circulantes ayuda a definir la duración teórica de la protección después de la vacunación primaria y sirve para decidir sobre la necesidad y el momento de administrar las dosis de refuerzo.

Los estudios iniciales de efectividad de la vacuna MenC en el Reino Unido la cifraban entre el 87 y el 98 %; sin embargo, tras cuatro años de seguimiento, esta efectividad descendía al 66 % en los niños que habían recibido la vacuna durante el primer año de vida y no habían recibido un refuerzo posterior. Estos datos se comprobaron también en España, donde se observó que la eficacia, tras el primer año de vacunación, descendía del 95,2 % al 78 % y a los dos años al 56 %. Este hecho llevó a la necesidad de introducir en 2005 una dosis de refuerzo en el segundo año de vida en los calendarios de nuestro país. Posteriormente, se realizó un rescate a todos los niños nacidos entre 2000 y 2004 (debido a la aparición de algunos casos de EMI por C en la adolescencia), en aquellos niños que no recibieron la dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En los últimos años han sido varios los países que han cambiado sus calendarios de vacunación contra meningococo, incluyendo una dosis en la adolescencia. Aunque la incidencia de EMI es mayor en menores de 5 años y ancianos, son los adolescentes quienes lo portan en nasofaringe con mayor frecuencia. Es por ello que una estrategia inteligente para disminuir la circulación de meningococo y proteger indirectamente a las poblaciones más vulnerables, es vacunar con preparados conjugados a los adolescentes (en adición al efecto protector que ejerce esta dosis sobre los propios adolescentes).

En septiembre de 2017 se autorizó la comercialización en oficinas de farmacia comunitaria de dos vacunas MenACWY que antes eran de uso exclusivo hospitalario. Ambas han demostrado una mejor respuesta de anticuerpos que la vacuna de polisacáridos purificados tetravalente preexistente (Mencevax ACWY). Las dos vacunas disponibles en España muestran una inmunogenicidad similar y en esquemas multidosis iniciados a edades tempra-

nas, los títulos de anticuerpos bactericidas se mantienen en un nivel aceptable unos 3-5 años. Los niveles de anticuerpos alcanzados y su persistencia son tanto mayores cuanto más se avanza en la edad del individuo vacunado, lo cual implica una relación lógica entre la inmunogenicidad y la madurez del sistema inmunológico. Con las dosis de refuerzo se obtiene una potente respuesta anamnésica con ambas vacunas.

Menveo está autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su uso entre los 2 y los 55 años (en EE. UU. desde los 2 meses de vida). Nimenrix se puede utilizar en Europa desde las 6 semanas de vida hasta los 55 años de edad. Actualmente y debido a su reciente uso en calendarios sistemáticos, la cobertura dispar y la baja incidencia de la EMI, escaseen los estudios de efectividad de Menveo y Nimenrix. Dos años después de la introducción de la vacunación de adolescentes en el Reino Unido, la incidencia de EMI por serogrupo W (hasta ese momento creciente de manera exponencial), pasó de aumentar en un 85% en la temporada 2014/15 con respecto a la anterior, a hacerlo sólo un 7% en la temporada 2016/17 sobre la detectada en 2015/16.

En el caso de Bexsero, se ha demostrado una vacuna inmunógena y segura en todas las franjas de edad que induce memoria inmunológica. La demostración tanto de eficacia en los ensayos clínicos como de efectividad poblacional para la prevención de enfermedades infrecuentes como esta resulta muy complicada. Solo la introducción de la vacuna en los calendarios sistemáticos y la vigilancia epidemiológica podrán demostrar su efectividad tanto en la población que reciba la vacuna como en la no vacunada, como ocurrió con la vacunación frente al meningococo C o frente al *Haemophilus influenzae* tipo b. No es de esperar que ocurra algo diferente con la vacuna del meningococo B.

La inmunogenicidad de Trumenba se ha evaluado en dos estudios, uno en Europa, en sujetos de 11 a 18 años, tras la administración de 2 o 3 dosis de vacuna, y otro a nivel mundial en individuos de 10 a 25 años, tras 3 dosis de vacuna. La respuesta a la vacunación se definió como un incremento del título de actividad bactericida del suero (hSBA) de 4 veces respecto al tí-

tulo basal.

Con los resultados de esos estudios, la vacuna fue autorizada por la FDA de los Estados Unidos en octubre de 2014 para su uso en personas de 10 a 25 años.

Indicaciones y esquemas de vacunación

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y el CAV-AEP actualmente recomiendan, como mejor esquema de vacunación, la aplicación sistemática de 3 dosis de vacuna MenC-TT (conjugada con toxoide tetánico), con la siguiente pauta: 1 dosis en el primer año de vida (4 meses de edad), 1 dosis de refuerzo a los 12 meses de edad y 1 última dosis a los 12 años (esquema 1 + 1 + 1).

Las vacunas tetravalentes, de momento solo se recomiendan en nuestro país para viajeros a zonas endémicas con alta prevalencia de serotipos A, W o Y, para estancias prolongadas en países donde dicha vacuna está incluida en calendario sistemático (en las edades en la que estén indicadas) y en algunos pacientes inmunocomprometidos. El CAV-AEP recomienda informar de la disponibilidad de las vacunas meningocócicas tetravalentes a los padres de niños de 14 o más años que deseen ampliar en sus hijos, de forma individual, la protección frente al meningococo.

El esquema vacunal recomendado para Bexsero depende de la edad del sujeto. Existen estudios que apoyan una pauta 2+1 cuando se inicia la vacunación antes de los 6 meses de vida, tal y como se viene realizando en Reino Unido fuera de ficha técnica.

Trumenba está indicada para la inmunización activa de individuos de 10 años de edad y mayores, en un esquema de dos dosis administradas con intervalo mínimo de 6 meses o tres dosis (inmunodeprimidos): 2 dosis con intervalo mínimo de 1 mes seguidas de una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis

En pacientes con riesgo muy aumentado de desarrollar EMI, como son aquellos con asplenia anatómica o funcional y los que presentan déficit del complemento (incluidos los pacientes en tratamiento con

eculizumab), la vacunación frente al meningococo debe llevarse a cabo, desde la primera infancia, con vacunas MenACWY y meningocócica B.

Bibliografía

1. Abad R, Vázquez J. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect.* 2016;73:296-7.
2. ACIP. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2013;62(RR02):1-22. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6202a1.htm>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de utilidad terapéutica. Vacuna meningocócica del grupo B, Bexsero. 5 de abril de 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamento-s/UsosHumano/vacunas/infoUtilTerapeutico...>
4. Boletín epidemiológico semanal. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2015/2016. Vol 25, nº5:57-67. En: Centro Nacional de Epidemiología [en línea]. Disponible en: <http://revista.isciii.es/index.php/bes/issue/view/238>
5. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, et al. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016. *Emerg Infect Dis.* 2017;23:1184-87.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed., Supplement. Washington D.C. Public Health Foundation, 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/supplement.html>
7. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2018. AEP 2018 [en línea]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/calvac-aep-2018-razones-y-bases.pdf>
8. Comité Asesor de Vacunas. Vacunas de la A a la Z: Meningococo. En Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP;2018. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2017. Disponible en: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-meningococcal-disease.pdf
10. Findlow H, Borrow R. Immunogenicity and safety of meningococcal serogroup A, C, Y, and W glycoconjugate vaccine ACWY-TT. *Adv Ther.* 2013;30:431-58.

11. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2012;30 (Suppl 2):B26-36.
12. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Grupo de Trabajo "Uso de 4CMenB en situaciones especiales". Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Abril de 2014. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunac...>
13. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente meningococo C. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/MenC_MA...
14. Prymula R, Esposito S, Zuccotti G, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1993-2004.

