

La adolescencia y la enfermedad meningocócica. Situación actual y nuevas vacunas

F.J. Álvarez García. Pediatra C.S. de Llanera (Asturias). Miembro de los Comités Asesores de Vacunas de la AEP y del Principado de Asturias. Experto Universitario en vacunas en Atención Primaria. Universidad Complutense de Madrid.

Resumen

La enfermedad meningocócica invasora (EMI), con sus dos formas de presentación principales (sepsis y meningitis), es una patología grave y potencialmente mortal, causada por distintos serogrupos de *Neisseria meningitidis*. El serogrupo predominante en Europa es el B, pero hay un incremento evidente del W y del Y. Muchos de los factores de riesgo de la EMI tiene lugar en la adolescencia, que es el periodo de la vida donde hay más portadores de meningococo en nasofaringe. El diagnóstico tarda más tiempo en la adolescencia ensombreciendo el pronóstico. Hasta ahora disponíamos de vacunas frente al meningococo C, actualmente pauta 1+1+1, y frente al meningococo B, 4CMenB, con pautas según edad, con financiación en grupos de riesgo y con la consideración de los pediatras como vacuna para incluir en calendario sistemático. Las vacunas antimeningocócicas ACWY ya están disponibles y hay unas recomendaciones específicas de los pediatras, que aún no consideran su inclusión como vacuna sistemática. Está próxima la comercialización en España de una nueva vacuna frente al meningococo B que se podrá usar a partir de los 10 años de edad y que abre el horizonte preventivo frente a esta enfermedad.

Palabras clave: *Enfermedad meningocócica; Adolescencia; Vacunas meningocócicas.*

Abstract

Invasive meningococcal disease (IMD), with its two main forms of presentation (sepsis and meningitis), is a serious and life-threatening pathology caused by different serogroups of *Neisseria meningitidis*. B is the predominant serogroup in Europe, however there is an evident increase in W and Y. Many of the risk factors for IMD occur in adolescence, which is the period of life where there are more meningococcal nasopharynx carriers. The diagnosis takes longer in adolescence, darkening the prognosis. Vaccines against meningococcal C are currently available and follow a 1 + 1 + 1 guideline; also against meningococcal B, 4CMenB, which follow guidelines according to age, with funding in risk groups and with pediatricians supporting its inclusion in the vaccination calendar. ACWY meningococcal vaccines are already available as well as specific recommendations from pediatricians, who still do not consider their inclusion as a routine vaccine. The commercialization in Spain of a new vaccine against meningococcal B that can be used after 10 years of age is near and it opens the preventive horizon against this disease.

Key words: *Meningococcal disease; Adolescence; Meningococcal vaccines.*

En el año 2000 se produjo un brote epidémico de enfermedad meningocócica invasora (EMI) por meningococo W en el Hach (peregrinación anual a La Meca) que posteriormente se expandió a varios países africanos

Epidemiología de la enfermedad meningocócica

La enfermedad meningocócica invasora (EMI), con sus dos formas de presentación principales (sepsis y meningitis), es una patología grave y potencialmente mortal, causada por distintos serogrupos de *Neisseria meningitidis*. El serogrupo predominante en Europa es el B. La mayoría de los casos se producen en la edad pediátrica, con una mortalidad aproximada del 10% y un riesgo de secuelas permanentes del 20-30% entre los supervivientes. Presenta mayor incidencia y letalidad en niños sanos menores de 2-3 años, seguido de los adolescentes, aunque puede ocurrir a cualquier edad.

En el año 2000 se produjo un brote epidémico de enfermedad meningocócica invasora (EMI) por meningococo W en el Hach (peregrinación anual a La Meca) que posteriormente se expandió a varios

países africanos. Este brote estuvo causado por el complejo clonal ST-11CC, especialmente virulento, del que se han descrito dos linajes diferentes, uno de ellos el causante del brote en La Meca y los países africanos y otro que se ha extendido por Latinoamérica y, desde allí, al Reino Unido y otros países europeos como Holanda.

Por otra parte, en otras zonas de Europa, especialmente en los países nórdicos, se empezó a detectar desde 2007 un aumento de casos de EMI por serogrupo Y, llegando a suponer el 50% de los casos en Suecia en el año 2011, con descenso paulatino sin haberse introducido la vacunación.

En España según datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), durante la temporada 2015/2016 el número total de casos declarados de enfermedad meningocócica fue de 314, de los que se confirmaron 268 (85,4%). Entre los casos confirmados, 155 (57,8%) se debieron al serogrupo B (tasa de 0,33 casos por 100.000 habitantes).

En la distribución por edades, para el serogrupo B las tasas más altas correspondieron a los menores de 5 años (9,06 casos por 100.000 para los menores de 1 año y 2,39 casos por 100.000 habitantes en el grupo de 1 a 4 años).

En el cierre provisional de la temporada 2016/2017 se declararon 139 casos de EMI por serogrupo B con una tasa de 0,30 casos por 100.000 habitantes.

En cuanto al serogrupo W desde 2015 se ha detectado un aumento progresivo de casos, que se multiplicó por cuatro en la temporada 2015/2016 (0,05 casos/100.000 habitantes), con respecto a la previa.

Sin embargo, esta tendencia al alza no se ha mantenido en 2017, detectándose un número de aislamientos de serogrupo W similar al del año anterior, en torno a 28 casos (datos no publicados), sin embargo en enero de 2018 ha habido un repunte importante con 9 casos.

En cuanto al serogrupo Y como causante de EMI, se ha visto un aumento también en su incidencia en España, aunque de una forma mucho menos evidente que el W (21 casos en 2017), sin embargo en enero de 2018 ha habido un repunte importante con 8 casos.

Adolescentes

La *Neisseria meningitidis* tiene, como todas las bacterias capsuladas, tendencia a permanecer en la nasofaringe. La tasa de portadores es máxima en la adolescencia pudiendo suponer un 30% en esta edad. Desde aquí la bacteria se puede transmitir a los niños pequeños, a los propios adolescentes y a la edad anciana, que son los 3 grupos que tienen mayor incidencia de EMI.

En la EMI hay factores de riesgo para la misma y muchos de ellos están relacionados con la adolescencia como convivir en espacios cerrados (dormitorios universitarios), compartir alimentos y bebidas, el tabaquismo activo y pasivo, los besos y la intimidad, los lugares llenos de gente. Y además la escasa conciencia del riesgo que incrementa las posibilidades de contagio y así se demuestra en estudios en Universidades con el incremento de la colonización nasofaríngea de septiembre, cuando ingresan en las mismas, a noviembre.

A esto hay que sumar el mundo globalizado y los viajes internacionales que hacen que sea fácil el contacto entre adolescentes de distintos países.

Por otro lado la EMI por W e Y tiene una característica especial y es que puede empezar con clínica digestiva antes del inicio de los síntomas y signos habituales de EMI, lo que puede retrasar el diagnóstico. Igualmente los adolescentes tardan más en consultar con el profesional sanitario, por lo que el pronóstico es peor al llegar más tarde al posible tratamiento y así se demuestra con una letalidad de la EMI en la adolescencia, que es la mayor en menores de 65 años.

Vacunas antimeningocócicas hasta ahora

Vacuna antimeningocócica C

Se introdujo en el calendario español en el año 2000 con una pauta 2, 4 y 6 meses, posteriormente al demostrarse escasa persistencia de anticuerpos, se cambió a una pauta 2+1, 2, 4 y 12 meses y actualmente se realiza la pauta 1+1+1 con NeisVacC®, vacuna conjugada con proteína tetánica, en toda España, salvo en Canarias que usan Menjugate® solo a los 4 meses y fuera de ficha técnica.

La proteína tetánica ha demostrado ser más inmunógena y persistente que la proteína diftérica CRM 197.

En España, durante la temporada 2015/2016, la tasa de casos declarados de enfermedad meningocócica B fue de 0,33 casos por 100.000 habitantes

La tasa de portadores es máxima en la adolescencia pudiendo suponer un 30% en esta edad. Desde aquí la bacteria se puede transmitir a los niños pequeños, a los propios adolescentes y a la edad anciana

La EMI por W e Y tiene una característica especial y es que puede empezar con clínica digestiva antes del inicio de los síntomas y signos habituales de EMI, lo que puede retrasar el diagnóstico

Vacuna 4CMenB

La vacuna 4CMenB es la primera comercializada frente al meningococo B en España

Esta vacuna es la primera comercializada frente al meningococo B en España, saliendo al mercado en septiembre de 2015 y hasta ahora con problemas de abastecimiento de la misma. Está realizada por una técnica novedosa que es la vacunología inversa y se le supone una cobertura del 69% de las cepas de meningococo B.

La pauta varía según la edad de inicio de la misma entre 2 y 4 dosis.

Se introdujo en el calendario del Reino Unido en septiembre de 2015 con una pauta 2+1 (2, 4 y 12 meses), fuera de ficha técnica, y hasta ahora los datos de efectividad son buenos con un descenso del 50% de la EMI y una efectividad del 83% de todas las cepas y del 94% de las cepas cubiertas por la vacuna. Se está a la espera de los resultados de efectividad de la dosis de refuerzo.

Esta vacuna puede tener protección cruzada frente al serogrupo W y puede coadministrarse con las vacunas conjugadas antimeningocócicas C con CRM 197, no está aún demostrado para la proteína tetánica.

Está financiada en estas situaciones:

- Déficit de properdina o de los factores terminales del complemento, incluido el tratamiento con eculizumab.
- Personas con asplenia, esplenectomía programada o disfunción esplénica grave, incluyendo la anemia de células falciformes.
- Personal de laboratorio (técnicos y microbiólogos) que trabajen con muestras que puedan contener meningococos.
- Personas que hayan sufrido un episodio de EMI.

La AEP recomienda su inclusión en el calendario sistemático a partir de los 2 meses de edad con la pauta 2, 4 y 6 meses de edad, con un intervalo de dos semanas respecto a las vacunas del calendario vacunal financiado y la dosis de refuerzo, en el caso de los primovacunados en el primer año de vida, se administrará entre los 13 y los 15 meses, para evitar su coincidencia con la vacuna antimeningocócica C conjugada con toxoide antitetánico (NeisVac-C®).

La AEP recomienda su inclusión en el calendario sistemático a partir de los 2 meses de edad con la pauta 2, 4 y 6 meses de edad

Se puede coadministrar con otras vacunas, pero dado que la coadministración con las vacunas penta y hexavalentes y antineumocócica conjugada, en los primeros 18 meses de edad, puede incrementar la reactogenicidad (fiebre), se recomienda un intervalo de, al menos, 2 semanas entre ellas. Con esta medida, no sería necesario el uso rutinario de paracetamol profiláctico. Esta precaución comentada no es aplicable a las vacunas triple vírica y varicela, pues su periodo de posible reactogenicidad febril no coincide con el de Bexsero®, ni tampoco a la vacuna oral frente al rotavirus.

Nuevas vacunas antimeningocócicas

Vacunas antimeningocócicas ACWY

En realidad no son nuevas, pero lo que sí es nuevo es que desde septiembre de 2017 están disponibles en las farmacias comunitarias. Tenemos 2 vacunas:

- Menveo® conjugada con CRM 197 y que está autorizada en Europa para ser aplicada a partir de los 2 años de edad con una sola dosis.
- Nimenrix® conjugada con toxoide tetánico y que se puede aplicar desde las 6 semanas de edad, en cuyo caso consta de 2 dosis separadas por 2 meses con un refuerzo a partir de los 12 meses de edad, y si se aplica a partir de los 12 meses de edad solo será una dosis.

Ambas vacunas han demostrado la adquisición de altos títulos de anticuerpos bactericidas inmediatamente después de la vacunación, con una disminución paulatina durante el primer año. Los títulos de anticuerpos bactericidas se mantienen en un nivel aceptable 5 años (hay estudios a 10 años aunque no conocemos aún los resultados). 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 inmunitario. Con las dosis de refuerzo se obtiene una potente respuesta anamnésica con ambas vacunas.

Son vacunas seguras con pocos efectos secundarios (reacciones locales, cefalea, fatiga).

- Menveo® no tiene estudios de compatibilidad con otras vacunas entre 2 y 10 años, pero sí con las vacunas del viajero y con Tdpa y VPH-4.
- Nimenrix® es compatible con las vacunas del calendario, incluyendo VPH-4 y con la anti-gripal inactivada.

Desde septiembre de 2017 están disponibles en las farmacias comunitarias

- Menveo®: se presenta en forma de vial en polvo (oligosacárido grupo A) y vial con solución que se debe mezclar con el polvo para constituir una dosis de 0,5 ml (oligosacáridos grupos C, W135 e Y). La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente amarilla, sin partículas extrañas. Es difícil su mezcla y extracción. La estabilidad del preparado reconstituido es de 8 horas a menos de 25°C.
- Nimenrix®: se presenta en forma de vial en polvo y jeringa precargada con una dosis de 0,5 ml. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora. Es fácil su preparación. La estabilidad del preparado reconstituido es de 8 horas a menos de 30°C. Aunque la congelación siempre debe evitarse en las vacunas, es de los pocos preparados vacunales que se mantiene estable tras congelarse (hasta los -25°C).

En este trabajo se ha demostrado con una cobertura baja del 36%, un descenso en los casos esperados de un 69% como primer dato de efectividad de estas vacunas en Reino Unido.

Actualmente están en calendario con una dosis en Reino Unido, Canadá, Austria, Grecia e Italia y con 2 dosis en EE. UU.

En España, el Ministerio no ha legislado sobre la financiación de la misma en grupos de riesgo, aunque si hay recomendaciones en viajeros y en el personal militar.

La AEP recomienda estas vacunas de modo individual, informando 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.

Están indicadas en las siguientes circunstancias:

- Adolescentes a partir de los 14 años (14-18) que vayan a residir en países en los que la vacuna esté indicada, como EE. UU. o Reino Unido.
- Mayores de 6 semanas de vida, en caso de viajar a países con elevada incidencia de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) por los serogrupos incluidos en la vacuna.
- Mayores de 6 semanas de vida con factores de riesgo de EMI:
 - Asplenia anatómica o funcional.
 - Déficit de factores del complemento.
 - Tratamiento con eculizumab.
 - Episodio previo de EMI por cualquier serogrupo.
 - Contactos cercanos del caso índice de EMI por cualquiera de los serogrupos incluidos en la vacuna, en el contexto de un brote epidémico (profilaxis posexposición).

Es posible que en ciertos grupos de riesgo se deban repetir dosis de estas vacunas cada 5 años.

Actualmente se encuentra incluida en el calendario sistemático de Melilla a los 12 años de edad, en sustitución de la MenC.

Nueva vacuna antimeningocócica B

Trumenba® ha recibido la autorización de comercialización de la EMA en mayo de 2017 y la AEMPS ha autorizado su comercialización en España en enero de 2018, estando prevista su presencia en las farmacias comunitarios para marzo de 2018.

Es una vacuna que contiene dos variantes lipidadas de fHbp (Proteína de unión al factor H del complemento) (A05 y B01), una de cada subfamilia. 4CMenB contiene fHbp de la subfamilia B.

La fHbp se expresa en la membrana externa de >96% de las cepas invasoras de meningococo B.

Un estudio de más de 2150 cepas aisladas diferentes de bacterias meningocócicas invasoras del serogrupo B, recogidas entre 2000 y 2014 en 7 países europeos, Estados Unidos y Canadá, demostró que más del 91% de todas las cepas de meningococo del serogrupo B aisladas expresaban niveles suficientes de fHbp para ser susceptibles a la actividad bactericida por los anticuerpos inducidos por la vacuna.

La unión de anticuerpos generados por MenB-fHbp bloquea la unión del factor H a fHbp en la superficie del meningococo, permitiendo la opsonización mediada por complemento. Hasta entonces gracias a la unión del factor H en la superficie del meningococo con la fHbp hacía que este evadiera la acción del complemento y pudiera diseminarse.

Presenta una adecuada inmunogenicidad no solo frente A05 y B01, si no frente a otras 14 componentes de las subfamilias A y B, demostrando persistencia de anticuerpos, al menos, durante 48 meses.

En España, el Ministerio no ha legislado sobre la financiación de la misma en grupos de riesgo, aunque si hay recomendaciones en viajeros y en el personal militar

La AEP recomienda estas vacunas de modo individual

Está indicada para la inmunización activa de individuos de 10 años de edad y mayores, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva

Es una vacuna segura y el único efecto secundario destacable es el dolor en el lugar de la inyección.

Se ha comprobado la compatibilidad con Tdpa-VPI, Tdpa, vacuna tetravalente frente al VPH y vacuna conjugada tetravalente frente a los meningococos ACWY.

Está indicada para la inmunización activa de individuos de 10 años de edad y mayores, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B administrada por vía intramuscular exclusiva y con una pauta de dos dosis (0,5 ml) administradas con intervalo mínimo de 6 meses, indicada en personas sanas como recomiendan los CDC o una pauta de tres dosis (0,5 ml): 2 dosis, con intervalo mínimo de 1 mes, seguidas de una tercera dosis, al menos, 4 meses después de la segunda dosis en grupos de riesgo. Permite la administración de dosis de refuerzo cuando estén indicadas.

Se ha utilizado en un brote ocurrido en el College Providence de Rhode Island en EE. UU. con 2 casos, que sobrevivieron, y una tasa de ataque de 44 por 100.000 estudiantes y en el que fueron vacunados 3.525 estudiantes con una cobertura del 94%, demostrándose una seguridad buena

Parece tener protección cruzada frente a los serogrupos C, W, Y y X.

Bibliografía

1. Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, Bambini S, et al. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. *PLoS One*. 2016;11:e0150721.
2. Abad R, Vázquez J. Early evidence of expanding W ST-11 CC meningococcal incidence in Spain. *J Infect*. 2016;73:296-7.
3. ACIP. Prevention and Control of Meningococcal Disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2013;62(RR02):1-22.
4. Baxter R, Keshavan P, Welsch JA, Han L, Smolenov I. Persistence of the immune response after MenACWY-CRM vaccination and response to a booster dose, in adolescents, children and infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12:1300-10.
5. Brady MT, Byington CL, Maldonado YA, Barnett ED, Davies HD, Edwards KM, et al. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for Serogroup B Meningococcal Vaccine for Persons 10 Years and Older. *Pediatrics*. 2016;138 pii:e2016189.
6. Bröken M, Bukovski S, Culic D, Jacobsson S, Koliou M, Kuusi M, et al. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe. High importance in some European regions in 2012. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:1725-8.
7. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23:1184-7.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR*. 2011;60:72-6.
9. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín epidemiológico semanal. Informe Semanal de Vigilancia 10 de octubre de 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2017/IS-171010-WEB.pdf
10. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Meningococo. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; oct/2016. [consultado el 05/mar/2018]. Disponible en: <http://vacunasaeop.org/documentos/manual/cap-30>
11. 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
12. Gutiérrez E, Martínez E, Amillategui R, Cano R. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2015-2016. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2017;25:57-72. <http://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1042/1275>
13. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Aristegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rautet JM, García Sánchez N, et al. Vaccination against meningococcal B disease. Public statement of the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics (CAV-AEP). *An Pediatr (Barc)*. 2015 Mar;82(3):198.e1-9. <http://analesdepediatria.org/es/vacunacion-frente-al-meningococo-b-/articulo/S1695403314004287/>
14. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, et al. Bivalent Meningococcal B Vaccine in Adolescents and Young Adults. *N Engl J Med*. 2017;377:2349-62.
15. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, 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. *Lancet*. 2016;388:2775-82.
16. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, -2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66:509-13.
17. Soeters HM, McNamara LA, Whaley M, Wang X, Alexander-Scott N, Kanadani KV, et al. Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Carriage Evaluation at a College - Rhode Island, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:606-7.
18. Van Ravenhorst MB, Van Der Klis FRM, Van Rooijen DM, Sanders EAM, Berbers GAM. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: Optimal age for vaccination. *Vaccine*. 2017;35:4753-60.