

Vacunas antimeningocócicas: protección más allá del serogrupo vacunal

J.T.Ramos Amador⁽¹⁾, M. Ramos-Cela⁽²⁾, A. Berzosa Sánchez⁽³⁾, M. Illán Ramos⁽⁴⁾. ⁽¹⁾Servicio de Pediatría Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Dpto. Salud Pública y Materno-infantil. Universidad Complutense. Madrid. ⁽²⁾Servicio de Pediatría. Hospital de Valdecilla. Santander. ^(3,4)Servicio Pediatría Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). Madrid

Fecha de recepción: 15-09-2023

Fecha de publicación: 31-10-2023

Adolescere 2023; XI (3): 127-140

Resumen

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) continúa siendo un grave problema de salud pública por su elevada morbimortalidad. El meningococo incluye 12 serogrupos de los cuales seis causan más del 95 % de los casos de enfermedad, siendo B el más frecuente. Aunque las manifestaciones clínicas asociadas a otras *Neisserias* son diferentes, *Neisseria meningitidis* comparte secuencia genómica hasta en el 80-90 % con *Neisseria gonorrhoeae*, causante de gonorrea, que también constituye un grave problema de salud pública por su elevada y rampante incidencia mundial, complicaciones asociadas y creciente resistencia antibiótica. Para ambas infecciones es crucial la prevención mediante vacunas. Para los 5 serogrupos predominantes de meningococo existen vacunas efectivas (conjugadas frente a A,C,W e Y, y proteicas frente a B), mientras que no existe vacuna para gonococo. La vacuna 4CMenB de meningococo B presenta componentes antigénicos que pueden estar presentes también en cepas de meningococo diferentes del serogrupo B y de gonococo, pudiendo generar actividad bactericida frente a ellos. El grado de cobertura frente a cepas heterólogas de meningococo B y de otros serogrupos es variable según la presencia y expresión de antígenos compartidos. Estudios epidemiológicos han demostrado que la administración masiva de 4CMenB es efectiva en la reducción de EMI de otros serogrupos, así como de la incidencia y gravedad de gonococo en adolescentes. Aun con baja incidencia de EMI por meningococo B en jóvenes, su extrema gravedad así como la existencia de vacunas proteicas recombinantes que confieren protección cruzada frente a otros serogrupos y su potencial impacto en gonococo son importantes consideraciones para la recomendación de vacunación en adolescentes.

Palabras clave: *Neisseria meningitidis*; *Neisseria gonorrhoeae*; Vacuna 4CMenB.

Aun con baja incidencia de EMI por meningococo B en jóvenes, su extrema gravedad así como la existencia de vacunas proteicas recombinantes que confieren protección cruzada frente a otros serogrupos y su potencial impacto en gonococo son importantes consideraciones para la recomendación de vacunación en adolescentes

Abstract

Invasive meningococcal disease (IMD) remains a major public health issue with high morbidity and mortality. The disease is caused by 12 serogroups of *Neisseria meningitidis*, among which 6 cause more than 95 % of IMD, predominantly serogroup B (MenB). Even though the clinical manifestations of *N. meningitidis* and *N. gonorrhoeae* are very different, both are closely related, sharing up to 80–90 % genome sequence identity. Gonorrhoea is also a worldwide health problem of growing concern given the increasing incidence and the emergence of antimicrobial resistance. Vaccines for the prevention of both infections are a priority. There are effective vaccines against the 5 predominant meningococcal serogroups (conjugate against A,C,W and Y, as well as protein-based against MenB), but no vaccine exists

against *N. gonorrhoeae*. The four-component 4CMenB vaccine contains antigens that may also be expressed by non-B meningococcal and gonococcal strains and elicit bactericidal activity in vaccinated individuals and effectiveness and impact of 4CMenB against these strains. The degree of coverage against heterologous Men B and non-B strains is variable and depends on the number of shared antigens and its level of expression. Available data on 4CMenB effectiveness indicate that this multicomponent vaccine offers broad coverage and has impact on the incidence of disease caused by non-MenB meningococci, as well as on the incidence and severity of gonorrhea in teenagers. Although serogroup B IMD incidence is low in young adults, its extreme severity, and the availability of recombinant protein vaccines with the potential to protect against all meningococcal infections as well as against gonorrhea warrants a strong consideration of the recommendation of 4CMenB in adolescents.

Key words: *Neisseria meningitidis*; *Neisseria gonorrhoeae*; 4CMenB immunization.

Introducción

Tanto la enfermedad meningocócica invasora como la gonococia constituyen graves problemas de salud pública que son prioridad para la OMS para el año 2030

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) continúa siendo un grave problema de salud pública en todo el mundo por su elevada morbilidad y mortalidad con gran repercusión familiar, social y económica a corto, medio y largo plazo con elevado número de complicaciones y graves secuelas. Se acompaña de sepsis y meningitis con una alta tasa de letalidad, en torno a un 4-12 %⁽¹⁻³⁾ en nuestro medio, pero muy variable según la forma de presentación, la edad, presencia de enfermedad subyacente y serogrupo oscilando entre el 4-29 %, asociándose a un elevado porcentaje de secuelas físicas y neurológicas hasta de un 25 % en los que sobreviven^(2,3). Además, se estima que más de la mitad de los supervivientes precisa apoyo a lo largo de su vida debido a secuelas psicológicas y conductuales⁽²⁾. Afecta especialmente a los niños menores de 5 años, la mayoría previamente sanos, sin factores de riesgo, así como a los adolescentes que constituyen un grupo de riesgo particular por sus hábitos de vida, baja cobertura vacunal y frecuente retraso diagnóstico. La OMS ha desarrollado una estrategia para vencer a la meningitis para 2030⁽⁴⁾.

Por otro lado, en adolescentes se está produciendo un marcado aumento en la incidencia de enfermedades de transmisión sexual (ETS) en adultos jóvenes de todo el mundo, incluyendo *N. gonorrhoeae*, que, aparte de su alta transmisibilidad y sus potenciales consecuencias, está viendo incrementada sus resistencias a antibióticos de forma alarmante. La OMS ha desarrollado una estrategia para reducir los casos de gonorrea en el mundo en un 30 % para 2030⁽⁵⁾.

Para ambas infecciones, es crucial la prevención mediante el desarrollo de vacunas. La vacuna frente a meningococo B ha supuesto un importante hito, tanto por la protección directa ofrecida frente a serogrupo B, como la potencial protección cruzada y prevención de infección por otros serogrupos de meningococo o frente a *N. gonorrhoeae*^(6,7).

N. meningitidis es un comensal de la nasofaringe humana que coloniza una elevada proporción de adultos jóvenes y adolescentes, que pueden transmitir y causar enfermedad grave tanto a población más vulnerable como a los lactantes y algunos inmunodeprimidos, como a personas previamente sanas. Infrecuentemente, la bacteria invade la mucosa respiratoria y penetra al torrente sanguíneo causando enfermedad invasiva o meningitis cuando atraviesa la barrera hemato-encefálica. La inespecificidad de los signos y síntomas iniciales, que a menudo asemeja infecciones víricas banales, conlleva con frecuencia un retraso diagnóstico y terapéutico que pueden resultar vitales, pues la evolución puede ser letal en pocas horas. Su capacidad de causar una enfermedad de comienzo súbito y potencialmente mortal en personas previamente sanas, hace que sea una patología especialmente temida y que cause gran alarma en la población^(2,3). La infección por *N. gonorrhoeae*, aunque no tan grave, constituye un gravísimo problema de salud pública por su creciente incidencia, aumento de resistencias, y difícil control por la falta de protección tras la infección natural y ausencia de una vacuna eficaz, a lo que se añade la enorme dificultad en el desarrollo de la misma. Aún con las grandes diferencias en sus manifestaciones clínicas, *N. meningitidis* ocasionalmente causa infecciones genitourinarias y anorrectales similares a *N. gonorrhoeae*⁽⁸⁾, existiendo una homología genética entre ambas del 80-90 %, lo que fundamenta la posibilidad de protección cruzada con vacunas disponibles y en desarrollo^(7,9).

N. meningitidis y *N. gonorrhoeae* presentan una homología genética entre ambas del 80-90 %, lo que fundamenta la posibilidad de protección cruzada con vacunas disponibles y en desarrollo

Microbiología

La mayoría (> 95 %) de las EMI se deben a 6 serogrupos (A,B,C,W, Y y X), siendo el predominante el serogrupo B

El meningococo es un diplococo gramnegativo que contiene una cápsula polisacárida, cuyas diferencias en la composición química permiten su clasificación en serogrupos. La mayoría (> 95 %) de las formas invasivas se deben a 6 serogrupos (A,B,C,W, Y y X), para los 5 primeros existen vacunas efectivas, y para el X está en desarrollo avanzado. La distribución de los serogrupos varía con la edad, la localización geográfica y la tasa de vacunación para los diferentes serogrupos. Además, la incidencia y prevalencia sufre continuos cambios tanto geográficos como en el tiempo. El serogrupo B continúa siendo el más frecuente. Hasta la introducción de la vacuna conjugada frente a meningococo C, este serogrupo ha sido históricamente también uno de los principales causantes de enfermedad y de ondas epidémicas en los países desarrollados. En la actualidad está aumentando la proporción de aislamientos de meningococo serogrupo W e Y^(2,3), algunos relacionados con brotes epidémicos virulentos como el complejo clonal ST-11 de serogrupo W⁽¹⁰⁾. El polisacárido capsular es el mayor factor de virulencia. La mayoría de los meningococos son encapsulados, aunque también pueden ser acapsulados, más frecuentes en portadores nasofaríngeos^(3,11). Se ha sugerido que existe una relación inversa entre la virulencia de un serogrupo y la proporción de portadores/enfermos del mismo.

Es importante reseñar que *N. meningitidis* es una bacteria muy compleja que además del polisacárido capsular que define el serogrupo, expresa numerosos componentes antigénicos, sobre todo proteínas subcapsulares en su superficie externa que permiten su clasificación en serotipos, serosubtipos, inmuntipos y genotipos, lo cual es de gran importancia epidemiológica y para seguimiento de efectividad vacunal y evolución de posibles fallos vacunales⁽⁶⁾. La publicación en el año 2000 del genoma del meningococo ha permitido secuenciar sus genes, permitiendo no solo el genotipado, sino el conocimiento de los antígenos más relevantes para el desarrollo de vacunas. Meningococo B comparte determinantes antigénicos con otros serogrupos de meningococo y con otras *Neisserias* spp. como *N. gonorrhoeae* y de aquí que vacunas proteicas que expresen antígenos comunes puedan ofrecer cierta protección cruzada frente a otros serogrupos y frente a gonococo. La práctica totalidad de meningococos expresan una proteína de unión al factor H del complemento (factor *H binding protein*, fHbp). Este fHbp juega un papel fundamental en la virulencia del meningococo pues atrae al factor H, "enmascarándose" e impidiendo así que puede efectuarse su opsonización y destrucción por el complemento. Esta proteína tiene dos variantes de expresión diferentes, constituidas por la subfamilia A y la subfamilia B. Asimismo, la gran mayoría de meningococos expresan el antígeno de unión a la heparina de *Neisseria* (*Neisserial Heparin Binding Antigen*, NHBA), que se asocia a persistencia en suero y a colonización nasofaríngea. Además, alrededor del 50 % de los meningococos expresan una proteína transportadora que también media la adhesión al epitelio, promueve la colonización nasofaríngea y la invasión, llamada adhesina A de *Neisseria* (*Neisseria* adhesin A, NadA). A su vez, otro importante antígeno es la Porina A, una proteína de la vesícula de membrana externa (OMV), que está presente en algunas cepas que incluyen a la cepa de meningococo B causante del brote de Nueva Zelanda de 2001 (cepa NZ98/254)⁽¹²⁾.

N. gonorrhoeae sufre numerosas variaciones antigénicas en su superficie y es una gran evasor del sistema inmune. Contiene genes que codifican fHbp, NHBA y Porina A, pero no contiene NadA. De las 22 proteínas principales de la OMV de *N. meningitidis*, 20 tienen homólogos en gonococo⁽⁹⁾. Además, el antígeno NHBA del meningococo tiene un homólogo expuesto en la superficie y altamente conservado en cepas de gonococo, con un 67 % de identidad⁽²⁾. El homólogo gonocócico del antígeno fHbp no se expresa en la superficie⁽⁹⁾.

Epidemiología y transmisión

La incidencia de la EMI es variable en el tiempo y bastante impredecible, asociándose con frecuencia a infecciones víricas concomitantes, entre las que se incluye la gripe, que pueden preceder a la enfermedad, y de ahí la inespecificidad de los signos/síntomas iniciales y el retraso diagnóstico. Además, las pruebas de laboratorio iniciales habitualmente están poco alteradas, y de ahí que la EMI pueda pasar desapercibida retrasándose el diagnóstico unas horas que resultan vitales en el pronóstico y evolución. En España, la enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria y debe notificarse con carácter urgente a la Red Nacional de Vigilancia

Epidemiológica (RENAVE)⁽¹³⁾. Aunque el cultivo, en especial de sangre y de líquido cefalorraquídeo, sigue siendo el método de referencia, en la actualidad la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite el diagnóstico en casos en que los cultivos son negativos, principalmente por una antibioterapia previa, siendo una prueba de mayor sensibilidad y rapidez. En los últimos años, la disponibilidad de esta prueba ha permitido confirmar y establecer el serogrupo de un mayor número de casos con sospecha clínica de enfermedad meningocócica^(3,6).

La incidencia de EMI en España ha disminuido de forma notable, si bien conviene recordar que pueden aparecer ondas epidémicas, como ocurrió en el siglo pasado. Aunque se ha observado un ligero ascenso en las cinco temporadas previas a la pandemia de COVID-19, con un descenso posterior asociado a las medidas de aislamiento, la tasa de incidencia actual en España se mantiene por debajo del 1 por 100.000^(2,13). No obstante, la incidencia es mucho mayor en lactantes, sobre todo en menores de 1 año, en quienes la enfermedad es más grave. Aunque existe una tendencia decreciente para el serogrupo B, continúa siendo el serogrupo más frecuente, habiéndose documentado en los años prepandemia una tendencia creciente para los serogrupos W e Y. La disminución a partir de la temporada 2019-2020 de la incidencia de EMI coincide con el descenso observado en las enfermedades de transmisión respiratoria (en especial gripe y virus respiratorio sincitial) durante la pandemia de COVID-19, y se debe en gran parte a la implementación de las medidas de prevención no farmacológicas frente a SARS-CoV-2^(2,6). Este descenso "pandémico" se ha observado también en otros países de nuestro entorno. Durante la temporada 2020/21 continuó el descenso de incidencia de casos notificados con respecto a la temporada anterior en todos los grupos de edad. Si bien el número de casos notificados continúa siendo notablemente menor que en temporadas prepandémicas por COVID-19, tras la retirada de las medidas de aislamiento se está observando un aumento en la incidencia de EMI con tendencia a tasas de incidencia similares a las de la época prepandémica en algunos países, como el Reino Unido y Francia, lo cual también se observa en nuestro país. En España, durante la temporada 2021/22 los casos confirmados aumentaron un 66 % respecto a la temporada previa, cerca de la mitad por serogrupo B^(2,6).

El meningococo es la única causa de meningitis bacteriana que puede causar epidemias y el hombre es el único portador del meningococo. Alrededor del 5 al 10 % de la población es portadora asintomática del meningococo en nasofaringe, proporción más elevada durante la adolescencia⁽³⁾. Menos del 1 % de portadores nasofaríngeos finalmente enfermará. La duración de la portación nasofaríngea es variable entre días a muchos meses. Los serogrupos de los pacientes portadores difieren de los causantes de enfermedad invasora. Entre los portadores hay una mayor proporción de aislados no tipables, menos virulentos^(3,11). Aunque la prevalencia de portador en lactantes es muy baja, el riesgo de enfermedad invasora es mucho mayor. No está claro por qué el meningococo invade el torrente sanguíneo tras la colonización nasofaríngea. Influyen factores ambientales, de virulencia del meningococo y de la inmunidad innata del huésped, favoreciéndose por la inmadurez de la misma en el lactante. La transmisión es respiratoria, de manera directa por las gotitas de Flügge expulsadas por los enfermos o, con mayor frecuencia, por portadores sanos. Se requiere un contacto muy próximo para que se produzca el contagio. La mayoría de los casos ocurren en los meses de invierno. La enfermedad ocurre en el niño habitualmente tras la primera exposición al meningococo por vía respiratoria a partir de un adolescente o adulto portador, con un período de incubación desde el contagio de entre 3 y 4 días (rango de 2 a 10)^(3,11).

Existen factores que facilitan el desarrollo de EMI, destacando, entre otros, la exposición al humo del tabaco; el padecimiento reciente de otra enfermedad, como la gripe; vivir en condiciones de hacinamiento y el intercambio de saliva^(3,11). Ocasionalmente hay epidemias de EMI, habitualmente por cepas más virulentas. Estas epidemias de EMI ocurren cuando hay exposición en una población con baja inmunidad para una cepa virulenta, como ha ocurrido recientemente con el serogrupo W con el complejo clonal ST-11cc, introducido en España tras su detección en países de América del Sur y otros países europeos^(2,10). Están bien descritos los brotes epidémicos por diferentes serogrupos, sobre todo B, en estudiantes universitarios en residencias⁽³⁾. Existen grupos de pacientes con mayor riesgo de padecer enfermedad meningocócica: las personas con déficit de los factores del complemento (C5-C9, properdina o factor D) y las que presentan asplenia anatómica o funcional, así como aquellos pacientes tratados con eculizumab^(2,3). La población con infección VIH también presenta un riesgo algo superior a la población general⁽⁶⁾ (Tabla I).

Prevención de enfermedad meningocócica

La prevención de EMI se realiza con quimioprofilaxis y vacunación. Una vez diagnosticado un caso índice, es necesaria una profilaxis primaria a los contactos de riesgo con quimioprofilaxis (habitualmente rifampicina) y vacunación si no estaban vacunados. La profilaxis debe realizarse a todas las personas que conviven en el domicilio con el caso índice, a las que hayan pernoctado en la misma habitación del caso índice o que hayan tenido contacto con las secreciones nasofaríngeas del enfermo en los 10 días previos a su hospitalización⁽³⁾. En guarderías y centros preescolares (hasta 5 años), está indicada la profilaxis primaria a todos los niños y personal del aula a la que acudía el caso índice, y se valorará a todos los niños de distintas aulas que han tenido actividades en común con el caso índice⁽²⁾. No hay que olvidar hacer profilaxis secundaria en el caso índice completando vacunación frente a meningococo B y tetravalente conjugada, al considerarse un paciente de mayor riesgo de enfermedad meningocócica futura⁽²⁾.

La vacunación antimeningocócica es el pilar fundamental en la prevención de la enfermedad meningocócica. Desde hace más de 2 décadas, existen vacunas polisacáridas conjugadas dirigidas a las cápsulas polisacáridas de los serogrupos A,C,W e Y^(12,14). Las vacunas iniciales con antígenos polisacáridos resultaron poco inmunógenas, con breve duración de la respuesta inmunitaria al no inducir memoria inmunológica y no ser activas frente a portación nasofaríngea. La conjugación de este polisacárido capsular con una proteína transportadora ha supuesto un hito en la lucha frente a la EMI al convertir la respuesta inmunitaria independiente del timo en timo-dependiente, proporcionando una elevada y duradera inmunogenicidad e inductora de memoria inmunológica a partir de los 2 meses de edad. La conjugación se ha realizado con las proteínas CRM197 (mutante no tóxica de toxina diftérica), el toxoide tetánico o el toxoide diftérico, dando lugar a los 3 tipos de vacunas conjugadas aprobadas en Europa en la actualidad a partir de diferentes edades⁽⁶⁾ (Tabla II). Estas vacunas son muy efectivas, no solo en la prevención de la EMI, sino también en la prevención de adquisición de portación nasofaríngea⁽¹⁴⁾. Por ello, proporcionan protección directa e inducen protección indirecta en la población, sobre todo a los más susceptibles de padecer enfermedad grave como los lactantes.

Sin embargo, el polisacárido capsular del serogrupo B no ha podido formularse con éxito para desarrollar una vacuna conjugada, por tener en su estructura un ácido polisialílico similar al presente en las células neuronales embrionarias humanas, y por ello ser poco inmunógeno y entrañar riesgo de fenómenos de autoinmunidad así como de tolerancia inmunitaria. Esta barrera ha sido parcialmente superada con el desarrollo de vacunas proteicas recombinantes de proteínas subcapsulares expresadas en la superficie del meningococo B. Las dos vacunas disponibles frente al serogrupo B son recombinantes de proteínas subcapsulares, una de ellas (4CMenB-Bexsero®) obtenida por vacunología inversa, única aprobada en lactantes y la otra (MenB-fHbp-Trumenba®) por la técnica de análisis proteómico^(12,15). La protección ofrecida por la vacunación conjugada es superior al 90 % con respuesta inmune prolongada, mientras que la protección de las vacunas de meningo B proteicas es variable según localización geográfica y cepas circulantes⁽¹⁶⁾. El patrón para predecir respuesta a vacunas de meningococo es la determinación de la actividad bactericida del suero añadiendo complemento humano (hSBA) o de conejo, lo que es difícil de extrapolar para meningococo B, debido a la plasticidad de su genoma para adaptarse al microambiente y, en consecuencia, de generar gran variabilidad de secuencias y expresión de antígenos proteicos originando cepas heterólogas, que pueden afectar la susceptibilidad de los anticuerpos inducidos por la vacuna. La vacuna 4CMenB incluye una vesícula de membrana externa que contiene porina A, y tres proteínas subcapsulares recombinantes: NadA, NHBA y fHbp de la subfamilia B. MenB-fHbp es una vacuna constituida por dos variantes lipidadas de la proteína subcapsular fHbp, una de cada subfamilia A y B⁽¹²⁾. Aunque la distribución geográfica es variable, globalmente el 70 % de los aislamientos pertenecen a la subfamilia B y el 30 % a la subfamilia A, según un estudio que analiza más de 1800 aislados a nivel mundial⁽¹⁵⁾.

Para evaluar adecuadamente la inmunogenicidad de las vacunas proteicas se requeriría un gran panel de aislamientos representativos de las cepas circulantes en una determinada localización geográfica con determinación de la hSBA para cada determinante antigénico, lo cual precisaría extracción de grandes volúmenes de sangre y grandes cantidades de complemento humano, lo que supone un grave obstáculo, en especial para niños. En un intento de superar estas dificultades se han diseñado estrategias de biología molecular que predicen la teórica cobertura

El presente, con ensayos en curso, y futuro en la prevención de la enfermedad meningocócica se basa en combinación de vacunas recombinantes y conjugadas con cobertura de los 5 serogrupos predominantes

La vacuna de meningo B de 4 componentes (4CMenB), única aprobada en lactantes, ofrece protección cruzada y efectividad frente a cepas no-B en lactantes vacunados

Adolescencia y vacunas

Vacunas antimeningocócicas: protección más allá del serogrupo vacunal

de la vacuna frente a las cepas circulantes de meningococo B. Estas herramientas incluyen la conocida como MATS (*meningococcal antigen typing system*) que mediría mediante ELISA la reactividad cruzada y la expresión proteica de las 3 proteínas recombinantes de 4CMenB (además de secuenciación de la Porina A de OMV), y la técnica MEASURE (*Meningococcal Antigen SURrface Expression System*) que mide la expresión de fHbp de la bacteria mediante citometría de flujo y su susceptibilidad a los anticuerpos^(12,15). Con la técnica de MATS, la predicción de protección ha sido variable en diversos países oscilando entre el 66 y 91 %⁽¹⁶⁾, si bien podría ser una infraestimación de la protección real⁽¹⁷⁾.

Existen 2 vacunas recombinantes de proteínas subcapsulares con gran impacto vacunal y efectivas para prevenir la EMI de serogrupo B, que ofrecen protección directa, pero no actúan en el estado de portador nasofaríngeo. La duración de la inmunogenicidad de estas vacunas recombinantes se desconoce, va disminuyendo en el tiempo, pero induce memoria inmunológica

Mientras que las vacunas conjugadas ofrecen protección exclusivamente frente al serogrupo vacunal, tanto directa como indirecta, las vacunas proteicas subcapsulares de meningococo B ofrecen solo protección directa frente al serogrupo vacunal mayoritariamente restringida a cepas homólogas, y ninguna protección indirecta frente a serogrupo B, al no actuar en el estado de portador nasofaríngeo⁽¹⁸⁾, pero potencialmente podrían ofrecer protección directa frente a otras cepas B heterólogas y frente a otros serogrupos al compartir antígenos⁽¹²⁾.

Es importante reseñar que el meningococo se clasifica en serogrupos, definidos por el polisacárido de pared, pero se puede subclasificar según su expresión proteica y genética. La secuenciación del genoma completo de la cepa permite la clasificación en complejos clonales, de extraordinaria importancia en brotes epidémicos⁽¹⁹⁾. Las vacunas proteicas van a ofrecer protección frente a cepas que expresan en su superficie las proteínas incluidas en la vacuna. Por tanto, solamente serán eficaces frente a cepas circulantes que sean homólogas o próximas genéticamente. No obstante, meningococo B comparte determinantes antigénicos con otros serogrupos de meningococo y con otras Neisserias como *N. gonorrhoeae* y de aquí que las vacunas proteicas puedan ofrecer cierta protección directa frente a otros serogrupos y frente a gonococo, lo cual se ha demostrado para la vacuna 4CMenB, en probable relación a la polivalencia de anticuerpos bactericidas específicos inducidos por el mayor número de proteínas expresadas en su membrana respecto a la vacuna bivalente, que solo induce respuesta frente a antígenos de FHbp, si bien la respuesta frente a este último antígeno es más amplia en la vacuna bivalente (constituída por las dos variantes: subfamilia A y B)⁽¹⁵⁾ que en la vacuna recombinante de 4 componentes (4CMenB) que solo contiene la variante de la subfamilia B⁽¹²⁾.

Efectos de la vacunación antimeningocócica

Efectos sobre serogrupos vacunales

Existen vacunas conjugadas con gran impacto vacunal y efectivas para prevenir la EMI de serogrupos A,C,W e Y, que ofrecen protección directa, así como indirecta al actuar en el estado de portador nasofaríngeo

Las vacunas conjugadas son muy efectivas⁽¹⁴⁾ tanto las monovalentes como las combinadas, con gran impacto en la incidencia de EMI de los serogrupos frente a los que van dirigidas, como por la inmunogenicidad demostrada. La inmunogenicidad no parece diferente cuando se usan solas o en combinación y pueden administrarse concomitantemente con otras vacunas⁽²⁾. Las vacunas tetravalentes A,C,W,Y han demostrado efectividad e impacto vacunal, tanto en lactantes como adolescentes. Son inmunógenas incluso con dosis única a partir de los 6 meses, si bien se recomienda dosis de refuerzo^(2,20). Es importante la primovacunación del lactante para garantizar la adecuada respuesta de anticuerpos con la administración de dosis de recuerdo. Se ha documentado persistencia de anticuerpos con actividad bactericida incluso 10 años después de la primovacunación. Los adolescentes que fueron primovacunados de lactantes, cuando recibieron una dosis de recuerdo en la adolescencia con MenACWY-TT, a los 5 años presentaron títulos protectores de anticuerpos en más del 90 % de los sujetos para los serogrupos C,W e Y (para serogrupo A la inmunogenicidad es menor con vacunas tetravalentes), a diferencia de lo que ocurre en adultos sin primovacunación previa⁽²⁰⁾, lo cual pone de manifiesto la importancia de la vacunación MenACWY de refuerzo en el lactante y preescolar⁽²⁾.

Las vacunas proteicas frente a meningococo B han demostrado inmunogenicidad en lactantes y adolescentes, si bien no actúan en estado de portación nasofaríngea frente a serogrupo B⁽¹⁸⁾. Tras la vacunación con 4CMenB el porcentaje de respuesta de anticuerpos protectores tras la primovacunación, y la dosis de recuerdo, siempre que se haya administrado, al menos, 6 meses tras la última dosis, es superior al 87 %, proporción que disminuye con el tiempo, pero aumenta

al administrar una nueva dosis de recuerdo, tanto en niños como en adolescentes. Ha demostrado buena inmunogenicidad en población con deficiencias del complemento, asplenia o disfunción esplénica, y sujetos jóvenes con infección VIH⁽²⁾. MenB-fHbp (también llamada fHbp2086) produce elevados niveles de anticuerpos bactericidas (71-99 %) frente los antígenos incluidos en la vacuna un mes después de la pauta completa, proporción que disminuye con el tiempo, y aumenta si se administra una dosis de recuerdo; si bien la disminución progresiva de niveles de anticuerpos sugiere que sean necesarias dosis de refuerzo⁽²⁾.

Los datos publicados sobre la efectividad vacunal e impacto en Reino Unido⁽²¹⁾, Italia⁽²²⁾ y Australia⁽²³⁾ tras la introducción de la vacuna 4CMenB en un programa de vacunación sistemática, y tras su uso en brotes en Canadá⁽²⁴⁾ y EE. UU⁽²⁵⁾, así como los datos de estudios de casos y controles realizados en Portugal⁽²⁶⁾ y España⁽²⁷⁾, confirman el importante impacto en la reducción de la incidencia de EMI por meningococo B en las cohortes vacunadas tanto de lactantes^(21,22), como en adolescentes⁽²³⁾. En Australia del Sur se introdujo inicialmente la vacuna 4CMenB en adolescentes como parte de un estudio para evaluar impacto en portación nasofaríngea, y en los dos primeros años tras la introducción de la vacuna no se notificaron casos de enfermedad por meningococo B en adolescentes y adultos jóvenes⁽²³⁾.

Es posible que la efectividad sea aún mayor en adolescentes que en lactantes, como sugieren los datos epidemiológicos de Australia⁽²³⁾ y el hecho de que los anticuerpos inducidos por la vacuna muestren un mayor espectro de cobertura de cepas en adolescentes que en lactantes, incluso en cepas heterólogas⁽¹⁷⁾. La inmunogenicidad inducida en adolescentes es de mayor grado y más amplio espectro que la desarrollada en lactantes⁽⁸⁾. En 2019, por iniciativa del Ministerio de Sanidad, se realizó un estudio de casos y controles de los casos de EMI diagnosticados entre 2015 y 2019, cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y el impacto de 4CMenB en la prevención de la EMI por MenB y otros serogrupos en menores de 60 meses de edad. Se compararon 306 casos de pacientes con 1224 controles, de los cuales alrededor del 80 % fueron debidos al serogrupo B. También se evaluó el efecto de 4CMenB en la prevención de enfermedad meningocócica grave, incluidos los casos que provocaron la muerte, ingreso en UCIP o secuelas. La estimación de la efectividad vacunal para el serogrupo B fue del 71 % para vacunación completa. En el análisis de los casos más graves, las estimaciones de efectividad fueron similares a las del análisis principal, hallazgos que son particularmente relevantes dado que la prevención de la enfermedad grave es el objetivo principal de los programas de vacunación. Estos resultados, en consonancia con lo demostrado en otros países europeos, confirman la efectividad de 4CMenB en la prevención y en la reducción de la gravedad en niños de menor edad⁽²⁷⁾.

Aunque las vacunas proteicas han demostrado inmunogenicidad tanto en ensayos clínicos como efectividad en la vida real, se desconoce la duración de la protección, o si existe, confieren alguna protección frente a cepas heterólogas. La menor efectividad frente a cepas heterólogas podría suponer una importante limitación con reducción del impacto vacunal localmente, aún habiendo demostrado ser una excelente estrategia en brotes epidémicos frente a cepas homólogas^(24,25). Diversos estudios muestran un descenso de los títulos de anticuerpos bactericidas con el tiempo, aunque se mantienen en niveles considerados protectores varios años después de la vacuna, duración más prolongada en adolescentes⁽²⁾. En los primeros lactantes que iniciaron el programa de vacunación en Reino Unido, los títulos de anticuerpos bactericidas fueron bajos al llegar a la adolescencia⁽²⁸⁾. Aunque se desconoce el posible impacto y efectividad vacunal de dosis de recuerdo en adolescentes, un estudio reciente muestra cómo la administración de una dosis de recuerdo de 4CMenB en la preadolescencia (11 años), en niños primovacunados a los 12 meses y a los 3 años, produce una elevación de títulos de anticuerpos superior a preadolescentes no vacunados previamente tras su primera dosis, lo que unido a la observación de un aumento de células B memoria sugiere que estas vacunas inducen memoria inmunológica⁽²⁸⁾. No obstante, esta respuesta anamnésica parece inferior en los lactantes que completaron la primovacunación a los 12 meses en comparación a los que la completaron a los 3 años, lo que apoya la necesidad de dosis de recuerdo pasado el periodo de lactante para reforzar la memoria inmunológica frente a meningococo B, y plantea la necesidad de refuerzo al llegar a la adolescencia⁽²⁸⁾.

Protección cruzada de vacunas de meningococo B frente a otros serogrupos de meningococo

La vacuna de meningo B de 4 componentes (4CMenB), ha mostrado una efectividad vacunal entre el 30-40 % frente a gonococo en adolescentes y adultos jóvenes en estudios epidemiológicos. La vacuna de fhBp no tendría potencial efecto protector, ni ha demostrado efectividad en estudio de casos y controles

La efectividad de las vacunas frente al meningococo del serogrupo B va más allá de la protección frente a este serogrupo. Los antígenos expresados en la vacuna 4CMenB no están restringidos solo a serogrupo B, y pueden encontrarse en todos los meningococos, independientemente del serogrupo. Al tener proteínas compartidas con otros serogrupos, y con *Neisseria gonorrhoeae*, podrían ofrecer protección cruzada, si bien la actividad bactericida de los anticuerpos inducidos por cada uno de los antígenos de la vacuna y mediada por el complemento, depende tanto del número de antígenos expresados en superficie de la cepa de meningococo causal, como del nivel de expresión de las proteínas comunes, así como de la homología en la secuencia del antígeno⁽⁷⁾. A su vez, los anticuerpos inducidos por la vacuna 4CMenB pueden reconocer diferentes epítomos de fhBp, NadA y NHBA y amplificar la respuesta sinérgicamente. Las cepas que tienen una baja expresión de antígenos o poca homología genética, requieren múltiples dianas sobre las que actuar para unirse a los anticuerpos y llevar a cabo de forma efectiva la muerte bacteriana mediada por el complemento, y de aquí las ventajas de la vacuna de varios componentes (4CMenB) respecto a la bivalente (MenB-fHbp). De hecho, la única que ha demostrado que puede ser efectiva hasta ahora frente a otros serogrupos no-B es 4CMenB^(8,12).

Numerosos trabajos de laboratorio, realizados con diferentes metodologías que incluyen medición de la actividad bactericida frente a los distintos serogrupos y secuenciación, han mostrado una predicción teórica de protección muy variable. En general la protección es menor para serogrupo A, X e Y, y superior para C y W. En un trabajo español sobre 82 aislados, se estimó que 4CMenB ofrecería una protección frente al 50 % de las cepas⁽²⁹⁾, datos refrendados en otros estudios⁽⁷⁾. Un estudio británico, que analiza los sueros de los lactantes inmunizados con 4CMenB, ha documentado que los anticuerpos inducidos por la vacuna mostraban actividad bactericida frente al 74 % de cepas invasivas de meningococo B genéticamente diferentes y de diversa localización geográfica⁽³⁰⁾. No obstante, aparte de las limitaciones metodológicas, la epidemiología de la expresión de antígenos varía de unas localizaciones a otras y en el tiempo. Además, cada serogrupo no-B puede tener un grado de inhibición variable, en función de la expresión antigénica. Tal es el caso del complejo clonal hipervirulento de W, STcc11, que se vería inhibido con una efectividad mayor del 90 % en sueros almacenados tanto en adolescentes⁽⁷⁾, como en lactantes vacunados con 4CMenB⁽³¹⁾. En Reino Unido se observó que los sueros almacenados de lactantes vacunados de 4CMenB poseían una gran capacidad bactericida frente a aislados del clon hipervirulento de W, STcc11. Este complejo clonal comparte antígenos NadH y NHBA con meningococo B, de manera que estos aislados de serogrupo W expresan péptidos del antígeno NadA que tienen reactividad cruzada con anticuerpos frente a NadA inducidos por la vacuna 4CMenB. Aunque los péptidos del antígeno NHBA de la vacuna 4CMenC son diferentes de los expresados por MenW:cc11, los anticuerpos inducidos tienen potencial reactividad cruzada y podrían actuar sinérgicamente, lo cual también podría ocurrir con algunos antígenos de OMV^(8,31). Los adolescentes muestran mayor espectro de actividad bactericida tras la vacuna 4CMenB con respecto a los lactantes, y por tanto mayor cobertura de cepas invasivas lo que sugiere que el grado de protección en ellos es mayor que en lactantes^(7,17). En el programa nacional de vacunación del Reino Unido, han podido analizar el impacto de la vacunación en la incidencia de otros serogrupos no-B⁽⁸⁾. La implementación de emergencia en 2015 de la vacuna conjugada tetravalente ACWY en el adolescente, como consecuencia del brote epidémico de la cepa hipervirulenta de W, STcc11, y la inclusión sistemática de la vacuna 4CMenB en el calendario del lactante se hicieron casi simultáneamente. Durante los 4 años siguientes se objetivó un marcado descenso en el número de casos de serogrupo W en lactantes vacunados con 4CMenB y en los adolescentes vacunados con la conjugada tetravalente, pero no en otros grupos de edad. El impacto vacunal global fue atribuible al efecto directo de la vacuna tetravalente en los adolescentes vacunados y al indirecto por actuación en estado de portador en el componente W, así como al efecto directo de la vacuna 4CMenB en lactantes por protección cruzada de esta vacuna frente al serogrupo W, efecto no observado en niños de mayor edad. Con modelos matemáticos, los investigadores evalúan el componente del impacto directo de la vacunación con 4CMenB en la enfermedad invasora por serogrupo W, que estiman se reduce en un 69 % como consecuencia directa de la vacunación^(8,31). Asimismo observaron una tendencia a menor gravedad de la enfermedad en niños inmunizados con 4CMenB, con menor proporción de ingreso en UCI⁽³¹⁾.

Protección cruzada de vacunas de meningococo B frente a gonococo

N. meningitidis comparte características clínicas y homología genética con *N. gonorrhoeae*. Meningococo se puede también transmitir por vía sexual y causar infecciones anorrectales y genitourinarias que son indistinguibles clínicamente de la gonorrea. Existe gran similitud genética entre meningococo y gonococo, con diferente expresión de antígenos comunes. Por ello, un efecto heterólogo de la vacuna 4CMenB podría ser también la prevención de la infección por *Neisseria gonorrhoeae*. En modelos murinos, se ha documentado que la vacuna 4CMenB reduce la duración por *N. gonorrhoeae* en el tracto genital, y que los anticuerpos que se inducen tienen actividad bactericida⁽⁹⁾. Aunque el gen que codifica fHbp también está presente en gonococo, no se expresa en la superficie de la bacteria por lo que no es reconocido, y de ahí que la vacuna bivalente no se prevea que sea de utilidad⁽⁹⁾, como muestra un reciente estudio de casos y controles⁽³²⁾. El primer estudio que sugirió cierta efectividad y protección cruzada de vacunas proteicas de meningococo frente a gonococo se realizó en Cuba tras la implementación de campaña de vacunación masiva con su vacuna de la vesícula de membrana externa (OMV) (VA-MENGOB-BC) que contiene Porina A como antígeno principal⁽⁹⁾. Las primeras evidencias de protección cruzada surgen de un estudio de casos y controles de Nueva Zelanda en el que se empleó la vacuna OMV obtenida de una cepa epidémica neozelandesa de meningococo B (MeNZB) con una efectividad frente a gonococo del 31 %⁽³³⁾, proporción que disminuyó a los 5 años⁽²⁾. Esta proteína de la OMV y otros antígenos meningocócicos vacunales como NHBA tienen un elevado grado de homología y reactividad cruzada con proteínas expresadas en la superficie de *N. gonorrhoeae*, lo que fundamenta que la vacuna 4CMenB pueda ofrecer protección adicional frente a la proporcionada por OMV frente a gonococo^(7,9).

A partir de la evidencia proporcionada tras los estudios de vacuna homóloga de OMV de Nueva Zelanda, diversos estudios con vacuna 4CMenB han confirmado estos resultados. En Quebec donde se ofreció la vacuna 4CMenB para controlar un brote de serogrupo B, se ha observado una reducción, aunque no significativa, del 59 % en los casos de gonococo tras la introducción de la vacuna en menores de 20 años⁽³⁴⁾. En un estudio de casos y controles realizado en jóvenes entre 16 y 23 años con ETS en Nueva York y Filadelfia entre 2016 y 2018 se identificaron algo más 18.000 casos de gonorrea, comparando los casos en relación al registro o no de vacunación 4CMenB. Se estimó que la vacunación completa con dos dosis se asoció a un menor riesgo de contraer gonorrea con una efectividad del 40 %, mientras que con una dosis la protección estimada fue del 26 %⁽³⁵⁾.

Asimismo, en otro estudio de casos y controles realizado en jóvenes entre 16 y 30 años en el Sur de California, se analizaron más de 6.000 vacunados con 4CMenB y un grupo control con más de 26.000 vacunados con vacuna tetravalente ACWY, comparándose con la incidencia de infección genital por *Chlamydia spp.*, que se utilizó como control negativo. Se observó que no hubo diferencia en la incidencia de infección por *Clamidia* en los dos grupos, reflejo de que no hubo diferencias en las conductas de riesgo respecto a relaciones sexuales, mientras que la incidencia de gonorrea fue un 46 % inferior entre los receptores de 4CMenB que entre los que recibieron MenACWY. La incidencia de gonococia fue de 2.0 por 1000 personas/años en los vacunados con 4CMenB frente a 5.2 en los vacunados con la conjugada tetravalente⁽³⁶⁾. Estos datos se ven refrendados, a su vez, por el impacto y la efectividad demostrados en la vida real como muestra un estudio de cohortes realizado en el sur de Australia, donde se desarrolló un programa de vacunación universal iniciado en 2019 en adolescentes con 4CMenB, de los cuales unos 46.000 fueron vacunados con dos dosis. Se analizaron los casos de infección gonocócica en función del registro de vacunación. Los datos de efectividad de la vacuna frente a la gonorrea se basaron en un análisis de 512 pacientes con gonorrea y de 3.140 con *Clamidia spp.*, como controles, observándose una protección con dos dosis de vacuna en torno al 33 %⁽³⁷⁾. Estos resultados proporcionan evidencia del impacto que puede tener la vacuna 4CMenB en la prevención, al menos a corto plazo, de una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes, con un dramático aumento de incidencia en todo el mundo, incluyendo España, y un incremento de la resistencia a los antibióticos, lo que podría ser un beneficio adicional de la vacuna 4CMenB y otro importante argumento para incluirla en el calendario vacunal del adolescente⁽⁸⁾. En población de alto riesgo aún hay poca

Adolescencia y vacunas

Vacunas antimeningocócicas: protección más allá del serogrupo vacunal

información. Un estudio italiano reciente en hombres homosexuales con infección VIH muestra una efectividad similar, en torno al 40 %, si bien el número de sujetos es muy limitado y el seguimiento breve⁽³⁸⁾.

Esta evidencia de protección cruzada frente a gonococo, aunque todavía limitada a estudio de casos y controles, dada la alta y creciente incidencia de la enfermedad en adultos jóvenes en España, se debería tener en cuenta en los estudios de coste-efectividad de la vacuna 4CMenB en el adolescente en nuestro país⁽³⁹⁾.

Perspectivas futuras

Aún con la gran heterogeneidad de las diferentes cepas de *N. meningitidis*, la prevención debería enfocarse hacia la enfermedad meningocócica globalmente como una única enfermedad. Por ello, el futuro de la vacunación antimeningocócica se centra en la investigación de vacunas combinadas pentavalentes. Hay dos vacunas pentavalentes (con cobertura de serogrupos ABCWY), que serían de elección para Europa, fabricadas a partir de las dos vacunas proteicas meningocócicas B disponibles y con las vacunas conjugadas ACWY. Recientemente se han presentado los primeros resultados de un ensayo en fase 3 en adolescentes con la vacuna pentavalente que combina 4CMenB con *Menveo*®, mostrando un perfil de seguridad similar a las dos vacunas por separado y efectividad frente a 110 cepas de meningococo B⁽⁴⁰⁾. Existen ensayos en curso en lactantes. Su presumible futura aprobación puede suponer un gran avance para proporcionar la mayor cobertura posible en nuestro entorno frente a EMI con un esquema de vacunación simplificado. Estos avances se podrían trasladar a países en vías de desarrollo, en los que es prioritario seguir desarrollando vacunas que cubran los serotipos más prevalentes. Está en desarrollo una vacuna pentavalente con el serogrupo X (vacuna ACWYX), que es de gran relevancia para el continente africano⁽⁶⁾.

Respecto a gonococo, es necesario conocer el impacto a más largo plazo de los estudios de efectividad publicados y de aquellos en curso para un mayor conocimiento del impacto en la prevención de la gonococia, así como de sus recurrencias y su posible efectividad en las manifestaciones clínicas y gravedad. Por otro lado, es importante conocer la efectividad en poblaciones de alto riesgo, y el impacto que otras ETS puedan tener en la efectividad de la vacuna. Los resultados de los estudios de casos y controles de EE.UU. y Australia sobre la efectividad de la vacuna 4MenB sustentan el desarrollo de ensayos controlados aleatorizados, algunos en fase 3 ya iniciados, para demostrar la eficacia de 4CMenB frente a la gonorrea. Acaba de terminar el reclutamiento de un ensayo en EE.UU. y Tailandia para determinar la eficacia de dos dosis de 4MenC en adultos jóvenes de riesgo. Para finales de 2024 está prevista la finalización de un estudio en el Norte de Australia con 4CMenB, en una población aborígen con alta incidencia tanto de meningococo como gonorrea^(7,8).

Asimismo, es crucial conocer la inmunogenicidad desarrollada por los diferentes componentes de la vacuna 4CMenB y otras en desarrollo frente a *Neisseria gonorrhoeae*, su evaluación en laboratorio y en modelos animales⁽⁹⁾ y la duración de la protección. Esta información es esencial para el diseño de vacunas específicas o heterólogas que expresen los componentes proteicos más inmunógenos frente a gonococo, y poder frenar así el creciente avance de la enfermedad y sus consecuencias.

Respecto a la prevención de la gonococia, el presente se basa en ensayos aleatorizados en curso con vacunas proteicas subcapsulares de meningococo B, y el futuro en el desarrollo de vacunas inmunógenas y eficaces específicas frente a *N. gonorrhoeae*

Tablas y figuras

Tabla I. Vacunación antimeningocócica y poblaciones de riesgo

TABLA I. VACUNACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA Y POBLACIONES DE RIESGO
<ul style="list-style-type: none"> — Asplenia anatómica o funcional — Deficiencias del complemento — Tratamiento con eculizumab — Trasplante de progenitores hematopoyéticos — Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana — Episodio previo de enfermedad meningocócica — Contactos no vacunados de un caso índice y brotes comunitarios — Estudiantes que vayan a residir en países donde la vacuna esté indicada — Personal de laboratorio que trabaje con muestras de <i>Neisseria meningitidis</i> <p>* Además, habría que incluir a los viajeros a zonas endémicas en las cuales existe alta prevalencia de serogrupo A, como el "cinturón de la meningitis" en el África subsahariana (obligatoria en la peregrinación a La Meca) o brotes por otros serogrupos⁽³⁾.</p>

Adaptado de referencia⁽⁶⁾.

Tabla II. Vacunas antimeningocócicas actuales y futuras

A. DE PRIMERA GENERACIÓN: VACUNAS DEL SIGLO XX
<p>Vacunas de polisacáridos: mono-, bi-, tri- y tetravalentes (1969-1999)</p> <p>Bivalente AC: se usó en España en el brote de enfermedad por serogrupo C (1996-1999)</p>
B. DE SEGUNDA GENERACIÓN: VACUNAS DEL SIGLO XXI
<p>1. Vacunas conjugadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monovalentes: <ul style="list-style-type: none"> — A: MenAfriVac® — C: Menjugate®, NeisVac-C® • Tetravalentes ACWY: MenQuadfi®, Menveo®, Nimenrix® <p>2. Vacunas antimeningocócicas B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proteínas recombinantes expresadas en superficie: <ul style="list-style-type: none"> — Multicomponente 4CMenB: Bexsero® — Bivalente MenB-fHbp : Trumenba®
C. VACUNAS DE TERCERA GENERACIÓN: COMBINADAS PENTAVALENTES (EN INVESTIGACIÓN)
<ul style="list-style-type: none"> • ABCWY (4CMenB + MenACWY-CRM, GSK) • ABCWY (MenB-fHbp + MenACWY-TT, Pfizer) • ACWYX

Adaptado de referencia⁽⁶⁾.

Bibliografía

1. Rivero-Calle I, Vilanova-Trillo L, Pardo-Seco J, Salvado LB, Quinteiro LI, Martinon-Torres F; MENDICOS Research Network. The Burden of Pediatric Invasive Meningococcal Disease in Spain (2008-2013). *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35:407-13.
2. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrio de Arce A, et al, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2023. *An Pediatr (Barc)* 2023;98:58.e1-10.
3. Dwiilow R, Fanella S. Invasive Meningococcal Disease in the 21st Century An Update for the Clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015; 15:2.
4. Organización Mundial de la Salud. Derrotar a la meningitis para 2030: una hoja de ruta mundial, 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240026407>.
5. Organización Mundial de la Salud. Global Health Strategy on Sexually Transmitted Infections 2016-2021. Towards ending STD. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246296/WHO-RHR-16.09-eng.pdf;jsessionid=ADE613A231CC53A2301646DDCA496BB3?sequence=1>.
6. Moraga-Llop F. ¿La enfermedad meningocócica eclipsada por la pandemia de COVID-19? Puesta al día de la vacunación antimeningocócica. *Adolescere* 2022; 10: 3; 60-69.
7. Ruiz García Y, Sohn WY, Seib KL, Taha MK, Vázquez JA, de Lemos APS, et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the Neisseria effect. *NPJ Vaccines* 2021;6:130.
8. Ladhani SN, Borrow R, Ramsay ME. Killing 2 Cocci With 1 Vaccine: Unleashing the Full Potential of an Adolescent Meningococcal B Immunization Program. *Clin Infect Dis* 2021;73:e238-e240.
9. Gray MC, Thomas KS, Lamb ER, Werner LM, Connolly KL, Jerse AE, et al. Evaluating vaccine-elicited antibody activities against Neisseria gonorrhoeae: cross-protective responses elicited by the 4CMenB meningococcal vaccine. *bioRxiv*. 2023: 4:2023.08.03.551882.
10. Knol MJ, Hahne SJM, Lucidarme J, Campbell H, de Melker HE, Gray SJ, et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2017;2:e473-e482.
11. Pollard AJ, Finn A. Neisseria meningitidis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Philadelphia; 2012. pp. 730-74.
12. Rappuoli R, Pizza M, Maignani V, Vadivelu K. Meningococcal B vaccine (4CMenB): the journey from research to real world experience. *Expert Rev Vaccines* 2018 ;17:1111-1121.
13. Soler-Soneira M, Amillategui-Dos-Santos R, González-Viadero M, Granero-Melcón B, Cabezas-Villa C, Cano-Portero R. Enfermedad meningocócica invasiva. Temporada 2021-2022. *BES [Internet]*. 30 de junio de 2023 [citado 2 de septiembre de 2023];31(2):71-82. Disponible en: <https://revista.isciii.es/index.php/bes/article/view/1294>.
14. Parikh S, Campbell H, Harrison LH, Marshall HS, Martínón-Torres F, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect* 2020;81:483-98.
15. Principato S, Pizza M, Rappuoli R. Meningococcal factor H binding protein as immune evasion factor and vaccine antigen *FEBS Lett* 2020;594:2657-2669.
16. Medini D, Stella M, Wassil J. MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine*. 2015 May 28;33(23):2629-36.
17. Abad R, Biolchi A, Moschioni M, Giuliani MM, Pizza M, Vázquez JA. A large portion of meningococcal antigen typing system-negative meningococcal strains from Spain is killed by sera from adolescents and infants immunized with 4CMenB. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22:357-60.
18. Marshall HS, McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, Sullivan TR, MacLennan JM, et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med*. 2020;382:318-327.
19. Dretler AW, Roupheal NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum. Vaccin. Immunother* 2018; 14, 1146-1160.
20. Ohm M, Knol MJ, Vos ERA, Bogaard MJM, van Rooijen DM, Sanders EAM, et al. Seroprevalence of meningococcal ACWY antibodies across the population in the Netherlands: Two consecutive surveys in 2016/17 and 2020. *Vaccine*. 2022;40:59-66.
21. Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *N Engl J Med* 2020;382:309-17.
22. Azzari C, Moriondo M, Nieddu F, Guarnieri V, Lodi L, Canessa C, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in two Italian regions using different vaccination schedules: a five-year retrospective observational study (2014-2018). *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3).
23. McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e233-e237.
24. Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Betala-Beling JF, De Serres G, De Wals P. Impact of a mass vaccination campaign against serogroup B meningococcal disease in the Saguenay-Lac-Saint-Jean region of Quebec four years after its launch. *Vaccine*. 2019;37(31):4243-45.
25. Basta NE, Mahmoud AA, Wolfson J, Ploss A, Heller BL, Hanna S, et al. Immunogenicity of a Meningococcal B Vaccine during a University Outbreak. *N Engl J Med*. 2016;375:220-8.
26. Rodrigues FMP, Marlow R, Simoes MJ, Danon L, Ladhani S, Finn A. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA*. 2020;324:2187-94.
27. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med*. 2023;388(5):427-438.
28. Rollier CS, Dold C, Blackwell L, Linder A, Silva-Reyes L, Clutterbuck E, et al. Immunogenicity of a single 4CMenB vaccine booster in adolescents 11 years after childhood immunisation. *Vaccine* 2022;40:4453-63.
29. Perez Trallero E, Esnal O, Marimón JM. Progressive decrease in the potential usefulness of meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB, Bexsero®) in Gipuzkoa, Northern Spain. *Plos One* 2014; 9, e116024.

30. Biolchi A, Tomei S, Santini L, Welsch JA, Toneatto D, Gaitatzis N, et al. Evaluation of strain coverage of the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered in infants according to different immunisation schedules. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:725-731.
31. Ladhani SN, Campbell H, Andrews N, Parikh SR, White J, Edelstein M, et al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. *Clin Infect Dis* 2021;73:e1661-e1668.
32. Abara WE, Bernstein KT, Lewis FMT, Pathela P, Islam A, Eberhart M. Healthy Vaccinee Bias and MenB-FHbp Vaccine Effectiveness Against Gonorrhoea. *Sex Transm Dis* 2023;50(6):e8-e10.
33. Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet* 2017; 390: 1603-10.
34. Longtin J, Dion R, Simard M, Betala JF, Longtin Y, Lefebvre, et al. Possible impact of wide-scale vaccination against serogroup B *Neisseria meningitidis* on gonorrhoea incidence rates in one region of Quebec, Canada. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4 (suppl 1): S734-35.
35. Abara W E, Bernstein KT, Lewis FMT, Schillinger JA, Feemster K, Pathela P et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22:1021-1029.
36. Bruxvoort KJ, Lewnard JA, Chen LH, Tseng HF, Chang J, Veltman J, et al. Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* With Meningococcal B Vaccine: A Matched Cohort Study in Southern California. *Clinical Infectious Diseases* 2023;76:e1341-e1349.
37. Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1011-1020.
38. Raccagni AR, Galli L, Spagnuolo V, Bruzzesi E, Muccini C, Bossolasco S, et al. Meningococcus B Vaccination Effectiveness Against *Neisseria gonorrhoeae* Infection in People Living With HIV: A Case-Control Study. *Sex Transm Dis* 2023;50(5):247-251.
39. Hidalgo Vicario MI, De Montalvo Jääskeläinen F, Martínón Torres F, Moraga Llop F, Cilleruelo Ortega MJ, Montesdeoca Melian A, et al. Calendario de vacunaciones del adolescente. Documento de Consenso. Madrid: Undergraf; 2021.
40. Dollan T, Silas P, Willemssen A, Bhusal Ch, Toneatto D, for The Quintet Study Group. Immunogenicity and safety of a pentavalent meningococcal ABCWY vaccine in adolescents and young adults: results from a phase 3, randomized, controlled clinical study. Abstract O0085 / #2645. Presentación oral. 41st Congress European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 2023, Lisboa.

Bibliografía recomendada

- Ruiz García Y, Sohn WY, Seib KL, Taha MK, Vázquez JA, de Lemos APS, et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *NPJ Vaccines* 2021;6:130.
Excelente revisión de la base genética y molecular con las analogías y diferencias entre *Neisseria meningitidis* y *Neisseria gonorrhoeae* que fundamenta la protección cruzada ofrecida por 4MenC frente a EMI por serogrupos no-B y gonococo, con las perspectivas presentes y futuras para combatir las dos enfermedades.
- Ladhani SN, Borrow R, Ramsay ME. Killing 2 Cocci With 1 Vaccine: Unleashing the Full Potential of an Adolescent Meningococcal B Immunization Program. *Clin Infect Dis* 2021;73:e238-e240.
Editorial reciente del *Clinical Infectious Diseases* que analiza los fundamentos de la protección cruzada ofrecida por 4MenC sobre otros serogrupos de meningococo B, incluida la propia experiencia del autor como investigador principal en la prevención de EMI por serogrupo W en niños y adolescentes, así como sobre gonococo con su impacto en la vida real.
- McMillan M, Wang B, Koehler AP, Sullivan TR, Marshall HS. Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e233-e237.
En Australia del Sur se introdujo la vacuna 4CMenB en adolescentes como parte de un estudio para evaluar impacto en portación nasofaríngea, y en los dos primeros años tras la introducción de la vacuna no se notificaron casos de enfermedad por meningococo B en adolescentes y adultos jóvenes vacunados. El estudio, además, sugiere que la efectividad puede ser aún mayor en adolescentes que en lactantes.
- Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med*. 2023;388:427-438.
Estudio de casos y controles que muestra la efectividad y el impacto vacunal de 4CMenB en España en la prevención de EMI por MenB y otros serogrupos en menores de 60 meses de edad.
- Wang B, Giles L, Andraweera P, McMillan M, Almond S, Beazley R, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22:1011-1020.
Este es uno de los estudios de casos y controles recientes a gran escala que muestran la efectividad de la vacuna 4CMenB en la prevención de la gonorrea en jóvenes en Australia tras la vacunación universal 4CMenB, iniciada en 2019, mostrando una protección con dos dosis de vacuna en torno al 33 %.

CONFLICTO DE INTERÉS

En últimos 5 años, José Tomás Ramos ha participado en reuniones y conferencias remuneradas por parte de GSK y Pfizer. El resto de autores declaran no tener conflicto de interés.

PREGUNTAS TIPO TEST

- 1. La clasificación en serogrupos de *Neisseria meningitidis* está basada en el tipo de:**
 - a) Proteínas subcapsulares de membrana
 - b) Determinantes antigénicos de la vesícula externa de membrana (OMV)
 - c) Polisacárido de pared externa
 - d) Secuenciación de genoma de meningococo
 - e) Estructura de Porina externa de membrana
- 2. ¿Cuál es el serogrupo de *N. meningitidis* MÁS frecuente en España?**
 - a) Serogrupo A
 - b) Serogrupo B
 - c) Serogrupo C
 - d) Serogrupo W
 - e) Serogrupo Y
- 3. Respecto a la enfermedad meningocócica invasora, señale la respuesta FALSA:**
 - a) Afecta mayoritariamente a personas previamente sanas
 - b) La incidencia es mayor en menores de 2 años
 - c) Las vacunas proteicas subcapsulares de meningococo B no tienen impacto en el estado de portador de este serogrupo
 - d) La prevalencia de portadores nasofaríngeos es mayor en lactantes que en adolescentes
 - e) Las personas que han pasado la enfermedad tienen un riesgo aumentado de nuevas enfermedades meningocócicas invasoras
- 4. Entre los factores de riesgo conocidos de enfermedad meningocócica invasora NO se incluye:**
 - a) Asplenia
 - b) Déficit de factores de complemento
 - c) Tratamiento con eculizumab
 - d) Anemia drepanocítica
 - e) Infección VIH
- 5. Con respecto a la gonococia, señale la respuesta FALSA:**
 - a) Está aumentando la resistencia a los antibióticos a nivel mundial
 - b) En España, se evidencia un aumento de incidencia en adolescentes en últimos 10 años
 - c) La infección natural no protege frente a nuevas infecciones
 - d) Las vacunas de meningococo B subcapsulares de antígeno fHbp han mostrado efectividad en estudios de casos y controles en adolescentes y adultos jóvenes
 - e) *Neisseria gonorrhoeae* comparte secuencia genómica del 80-90 % con *Neisseria meningitidis*