

## Editorial

## La enfermedad meningocócica y las vacunas: algunas respuestas y todavía muchas preguntas



## Meningococcal disease and vaccines: still many questions and some answers

Pere Godoy<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Jesús Castilla<sup>a,b,e</sup>, Jenaro Astray<sup>a,f</sup>, José Tuells<sup>a,g</sup>, Irene Barrabeig<sup>a,b,d</sup> y Àngela Domínguez<sup>a,b,h</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Vacunas de la Sociedad Española de Epidemiología, España

<sup>b</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

<sup>c</sup> Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, Lleida, España

<sup>d</sup> Agencia de Salud Pública de Cataluña, Barcelona, España

<sup>e</sup> Instituto de Salud Pública de Navarra, Pamplona, España

<sup>f</sup> Dirección General de Salud Pública, Comunidad de Madrid, Madrid, España

<sup>g</sup> Cátedra Balmis de Vacunología, Universidad de Alicante, Alicante, España

<sup>h</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

**Tabla 1**

Vacunas frente a la enfermedad meningocócica invasiva disponibles en España

| Serogrupos | Nombre de la vacuna | Composición   |
|------------|---------------------|---|
| C          | Menjugate®          | Oligosacárido del grupo C conjugado con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>                             |
| C          | Neisvac-C®          | Polisacárido del grupo C conjugado con toxoide tetánico   |
| A, C, W, Y | Nimenrix®           | Polisacárido de los serogrupos A, C, W e Y, cada uno conjugado con proteína de toxoide tetánico                           |
| A, C, W, Y | Menveo®             | Oligosacárido de los serogrupos A, C, W e Y, cada uno conjugado con proteína CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> |
| B          | Bexsero®            | Proteínas recombinantes NHBA, Nada, fHbp y vesícula de membrana externa (OMV) de la cepa NZ98/254.                        |
| B          | Trumenba®           | Proteína recombinante fHbp de la subfamilia A y la subfamilia B   |

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad grave, potencialmente mortal y que puede generar alarma social<sup>1,2</sup>. Por ello es importante que las actividades de control, y muy especialmente las políticas de vacunación, sean compartidas y apoyadas por la población, los profesionales y las autoridades sanitarias. En los últimos 20 años se han comercializado varias vacunas con diferente efectividad frente a uno o varios de los serogrupos de meningococo, pero ninguna de ellas cubre el espectro completo de la enfermedad. El Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha introducido alguna de estas vacunas en el calendario oficial de vacunaciones, y otras se han reservado para situaciones de alto riesgo (tabla 1)<sup>3</sup>. Estas decisiones se han establecido basándose en el estudio de la situación epidemiológica en España, la evidencia científica sobre la eficacia demostrada y el impacto previsible de cada vacuna. En este artículo se analiza la situación epidemio-

lógica de la EMI y se revisan las vacunas disponibles y las políticas de vacunación en nuestro país.

El meningococo se clasifica según sus antígenos capsulares en 12 serogrupos. De ellos, los serogrupos A, B, C, W e Y son los causantes de prácticamente el 100% de los casos<sup>4</sup>. La enfermedad se transmite de persona a persona a través de gotas respiratorias, y requiere un contacto estrecho y prolongado con personas asintomáticas o enfermas que portan el meningococo en la nasofaringe<sup>4</sup>. Un pequeño porcentaje de infectados desarrolla una EMI, cuyas formas más frecuentes de presentación son la meningitis y la sepsis. La EMI tiene una letalidad del 10% al 15% incluso con tratamiento correcto, y produce secuelas como sordera, amputaciones y trastornos del desarrollo hasta en el 20% de las personas afectadas<sup>1,2,5</sup>.

La EMI es endémica en todos los países del mundo y se presenta en forma de casos hiperesporádicos, esporádicos o brotes. La incidencia experimenta variaciones por cambios en los serogrupos y en los clones circulantes, la población susceptible y la estructura de edad de la población<sup>6</sup>. En España ha habido una disminución desde los 1625 casos (tasa de 4,0/10<sup>5</sup> habitantes) en la temporada 1999-2000 hasta los 248 casos (tasa de 0,5/10<sup>5</sup> habitantes) en la temporada 2013-2014, siendo estos los valores mínimos de la serie histórica. Desde entonces se ha observado un ligero incremento y en la temporada 2017-2018 se notificaron 372 casos (tasa de 0,8/10<sup>5</sup> habitantes). Este aumento se ha producido a expensas de los serogrupos W e Y, sobre todo en personas mayores de 65 años y en jóvenes de 15 a 19 años, y en menor medida del serogrupo C. La letalidad en la temporada 2017-2018 fue mayor en los casos por serogrupo W (14 defunciones, letalidad del 29%) y por serogrupo C (8 defunciones, letalidad del 20%). La incidencia de EMI por el serogrupo B ha descendido desde el año 2000, aunque todavía es el serogrupo que produce mayor número de casos (142 en la temporada 2017-2018), pero con una letalidad inferior a la de los otros serogrupos (10 defunciones, letalidad del 10,9%)<sup>3</sup>. Los datos provisionales de la temporada 2018-2019 confirman la tendencia a la disminución de la incidencia de enfermedad por el serogrupo B y el aumento de los casos por los serogrupos W e Y<sup>7</sup>.

La primera vacuna conjugada contra el meningococo C estuvo disponible en 1999 y su introducción produjo una reducción drástica en la incidencia de la EMI. Esta reducción se atribuyó en buena

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pere.godoy@gencat.cat (P. Godoy).

medida a su efectividad del 75% para reducir el estado de portador de la bacteria y al 50% de protección indirecta debida a la inmunidad de grupo<sup>8-10</sup>. Un estudio realizado en Holanda estimó una reducción del serogrupo C del 99% en la población vacunada y del 93% en la población no vacunada<sup>9,10</sup>. Este efecto de inmunidad de grupo es mayor si la vacuna se administra de forma masiva en campañas de vacunación que si se introduce de forma progresiva en el calendario de vacunación<sup>11</sup>. Desde 2005 se han comercializado nuevas vacunas conjugadas tetravalentes para los serogrupos A, C, W e Y que previenen el estado de portador en los vacunados e inducen inmunidad de grupo, con el consiguiente impacto comunitario. También se ha constatado en estas vacunas la efectividad de las dosis de refuerzo para contrarrestar la eventual pérdida de inmunidad con el paso del tiempo<sup>8</sup>. Las vacunas conjugadas tetravalentes ACWY se introdujeron para los adolescentes en los Estados Unidos en 2005 y posteriormente se recomendaron para niños y adultos de grupos de riesgo<sup>12</sup>. El aumento reciente de los casos por los serogrupos W e Y ha llevado a España y a varios países a indicar la introducción en el calendario de inmunización de la vacuna conjugada tetravalente ACWY<sup>3</sup>.

Las vacunas frente al serogrupo B han tenido que salvar la dificultad de utilizar el antígeno capsular por su similitud con el existente en las células neuronales humanas. Las vacunas frente a este serogrupo se han desarrollado mediante técnicas de vacunología inversa dirigidas contra proteínas subcapsulares<sup>13</sup>. Existen miles de cepas de meningococo B circulantes en todo el mundo con diferente expresión de estas proteínas, y demostrar la protección clínica de la vacuna contra todas las cepas es complicado. Debido a que la EMI es poco frecuente, no es posible realizar estudios de eficacia antes de su comercialización, por lo que las vacunas se autorizan basándose en la demostración de su inmunogenicidad (porcentaje de vacunados con títulos de anticuerpos protectores) como marcador subrogado<sup>8</sup>. La efectividad de esta vacuna puede variar de unos países a otros dependiendo de las cepas de meningococo B circulantes en cada lugar<sup>13</sup>. En los últimos años se han comercializado dos vacunas frente al meningococo B: una en Europa, en 2013, para niños a partir de 2 meses de edad (MenB-4C)<sup>14</sup>, y otra en los Estados Unidos, en 2014, para personas de 10 a 25 años de edad (MenB-FHbp)<sup>12</sup>.

La vacuna MenB-4C (Bexsero<sup>®</sup>) consigue una respuesta inmunitaria adecuada al mes de la vacunación en el 63-88% de los vacunados<sup>6</sup>. Su seguridad es similar a la de otras vacunas, pero presenta más reacciones adversas, incluidas convulsiones febriles<sup>15</sup>. La efectividad de la vacuna MenB-4C en el Reino Unido se ha estimado en el 82,9% para evitar casos por el serogrupo B<sup>15</sup>, aunque esta efectividad podría ser distinta en otros territorios.

Los ensayos clínicos para la vacuna MenB-FHbp (Trumenba<sup>®</sup>) también han mostrado una respuesta adecuada (81,8-87,5%) para las cepas del serogrupo B estudiadas<sup>16</sup>, y su seguridad es similar a la de la vacuna MenB-4C. Se ha sugerido protección cruzada contra el serogrupo W<sup>15,17</sup>.

Con las dos vacunas se observa una caída importante del título de anticuerpos a los 12-18 meses, y parece que son necesarias dosis de recuerdo. Algunos estudios indican que estas vacunas no generan inmunidad de grupo<sup>14,18</sup>. Así, McNamara et al.<sup>18</sup>, después de una vacunación masiva de estudiantes universitarios durante un brote de enfermedad meningocócica por el serogrupo B y el seguimiento posterior durante 11 meses, no observaron ningún efecto de la vacunación en la prevalencia de portadores. Un análisis de coste-utilidad realizado por Ruiz-Montero et al.<sup>19</sup>, publicado en este número de GACETA SANITARIA, señala que la vacuna frente al serogrupo B no es coste-efectiva al precio actual<sup>19</sup>.

Por lo tanto, quedan importantes aspectos por resolver, como la efectividad real de las vacunas frente al serogrupo B en

diferentes territorios, la falta de protección para las cepas no agrupables, la duración de la protección y la reducción de la eficacia y de la efectividad con el paso del tiempo, el efecto de estas vacunas sobre los portadores y su capacidad para generar inmunidad de grupo, y la reducción del coste para adecuarlo a las disponibilidades financieras de los servicios de salud.

La reciente decisión del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de sustituir la dosis de vacuna antimeningocócica C conjugada de los 12 años del calendario de vacunas por la vacuna tetravalente ACWY, y recomendar la vacunación masiva de las cohortes de adolescentes y jóvenes entre 12 y 18 años de edad<sup>3</sup>, se basa en el aumento mantenido de los serogrupos W e Y, en la capacidad de esta vacuna para generar inmunidad de grupo y en la mayor prevalencia de portadores en este segmento de edad<sup>4</sup>.

Los resultados comunicados hasta la fecha del estudio de la efectividad de la vacuna MenB-4C en el Reino Unido no son concluyentes y podrían no ser directamente trasladables a España, donde se ha estimado que la proporción de cepas susceptibles de ser lisadas por anticuerpos vacunales es del 68,7%<sup>20</sup>. La incidencia de la enfermedad meningocócica en España se mantiene en valores próximos a los mínimos históricos y no hay signos de emergencia. Por ello, hasta la fecha, la vacuna MenB-4C no cumpliría los criterios para su introducción en el calendario oficial de vacunaciones.

Los cambios en el calendario de vacunación en España son acordados en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud basándose en informes de las agencias de evaluación que recopilan, de manera objetiva e independiente, toda la evidencia científica y la información de la red de vigilancia de salud pública. Por tanto, las decisiones de dicho Consejo constituyen una referencia sólida para decidir estrategias de vacunación.

La comercialización de nuevas vacunas, en especial en aquellos casos en los que la evidencia científica no es rotunda, se ha acompañado a veces de una percepción magnificada del problema y de las expectativas depositadas en la nueva vacuna. Mientras en los países más avanzados de Europa las recomendaciones consensuadas, aprobadas y financiadas por la Administración Sanitaria son secundadas por la inmensa mayoría de los profesionales, en España algunas sociedades científicas y profesionales recomiendan a sus pacientes vacunas adicionales sin financiación pública. De esta forma se precipita el debate social, se rompe la unidad de acción del sistema sanitario (explicitado en el calendario de vacunaciones) y se transmiten mensajes confusos a la población.

Los profesionales y las sociedades científicas, fundamentalmente cuando existe controversia, deberían apoyar y trasladar a la práctica asistencial las decisiones de las autoridades sanitarias, y evitar contradicciones entre la práctica clínica y la de salud pública que deterioren el crédito que tienen las vacunas en nuestra población.

## Contribuciones de autoría

Todos los/las autores/as participaron en la concepción y el diseño del artículo. A partir de un borrador preliminar redactado por P. Godoy, todos/as hicieron contribuciones relevantes al manuscrito. Los sucesivos borradores fueron revisados y aprobados por todas las personas firmantes, así como la versión final.

## Financiación

Ninguna.

## Conflictos de intereses

Ninguno.

## Bibliografía

- Whittaker R, Gomes J, Ramliden M, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004–2014. *Vaccine*. 2017;35:2034–41.
- MacNeil JR, Blain AE, Wang X, et al. Current epidemiology and trends in meningococcal disease – United States, 1996–2015. *Clin Infect Dis*. 2018;66:1276–81.
- Grupo de trabajo de vacunación frente a EMI y registro de vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Madrid: Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. p. 1–100.
- Borrow R, Alarcón P, Carlos J, et al. Expert review of vaccines. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16:313–28.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. En: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged > = 10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:608–12.
- Área de programas de vacunación. Notas sobre epidemiología y recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. p. 1–5.
- 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;14:1146–60.
- Bijlsma MW, Brouwer MC, Spanjaard L, et al. A decade of herd protection after introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccination. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1216–21.
- Borrow R, Abad R, Trotter C, et al. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine*. 2013;31:4477–86.
- Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, et al. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*. 2003;326:365–6.
- MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64:1171–6.
- Feavers IM, Maiden MCJ. Recent progress in the prevention of serogroup B meningococcal disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24:1–13.
- Wilkins AL, Snape MD. Emerging clinical experience with vaccines against group B meningococcal disease. *Vaccine*. 2018;36:5470–6.
- Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016;388:2775–82.
- Patton ME, Stephens D, Moore K, et al. 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.
- Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis*. 2016;22:309–11.
- McNamara LA, Thomas JD, Macneil J, et al. Meningococcal carriage following a university serogroup B meningococcal disease outbreak and vaccination campaign with MenB-4C and MenB-FHbp – Oregon, 2015–2016. *J Infect Dis*. 2017;216:1130–40.
- Ruiz-Montero R, Epstein D, Guzmán Herrador B, et al. Evaluación económica de la inclusión en el calendario vacunal de 4CMenB (Bexsero®) en España. *Gac Sanit*. 2019.
- Abad R, Medina V, Stella M, 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;11:1–14.