

Enfermedad meningocócica: nuevas estrategias de prevención

J.A. Soult Rubio, M. Muñoz Sáez y J.D. López Castilla

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 65-68)

La vacuna conjugada frente a meningococo C supone un extraordinario avance en las medidas de prevención de esta enfermedad y justifica que se revisen las recomendaciones de vacunación actualmente aceptadas. Las autoridades sanitarias son las responsables de realizar una estrecha vigilancia epidemiológica y valorar la necesidad de establecer campañas de vacunación de la población. Esta actuación sanitaria debe incluir a todos los grupos de población en riesgo de presentar la enfermedad y asegurar la correcta y duradera protección de los niños vacunados.

Palabras clave:

Enfermedad meningocócica. Vacuna conjugada.

MENINGOCOCCAL DISEASE. NEW PREVENTION STRATEGIES

Because conjugate C meningococcal vaccines represent a significant advance in the prevention of meningococcal disease, currently accepted recommendations on vaccination should be revised. The health authorities are responsible for carrying out national surveillance programs and for evaluating the need for vaccination programs. These programs should target all groups at risk for this disease and should confer adequate and lasting protection in vaccinated children.

Key words:

Meningococcal disease. Conjugate vaccines.

La enfermedad meningocócica representa un importante problema de salud pública por su frecuencia, características epidemiológicas y gravedad, así como por la alarma social que origina la aparición de nuevos casos en la comunidad. Es un tema de actualidad por las nuevas medidas de prevención desarrolladas en los últimos meses.

Neisseria meningitidis, patógeno exclusivo del hombre, es la causa más frecuente de sepsis y meningitis en los niños de todo el mundo. Afecta por lo general a niños pre-

viamente sanos y su morbimortalidad es importante, llegando a ser muy elevada en los países subdesarrollados. Incluso en los países más desarrollados, la terapia intensiva no consigue evitar la muerte del niño o secuelas graves y permanentes en un porcentaje significativo de casos¹. Por este motivo son fundamentales las medidas de prevención de la enfermedad, entre las que el desarrollo de las nuevas vacunas conjugadas frente a meningococo C ocupa un lugar predominante por su eficacia y gran utilidad²⁻⁴.

Según el polisacárido capsular, *N. meningitidis*, se clasifica en 13 serogrupos distintos. Las cepas pertenecientes a los serogrupos A, B y C causan el 85-90% de los casos de infección meningocócica en todo el mundo. En los países desarrollados la mayoría de las infecciones meningocócicas eran causadas por el serogrupo B hasta hace pocos años. En España fue predominante hasta 1996, registrándose muy pocos casos por meningococo C. Sin embargo, a partir de ese año se observó un aumento muy significativo en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C, que es predominante desde entonces^{5,6}.

Las estrategias de prevención de la enfermedad incluyen medidas de prevención primaria y secundaria. La prevención primaria tiene como objetivo evitar la enfermedad en grupos de riesgo mediante la inmunización o administración de vacunas. La principal medida de prevención secundaria es la quimioprofilaxis, cuya finalidad es eliminar los portadores sanos del germen que son los transmisores de la enfermedad. Mediante una adecuada quimioprofilaxis a los contactos del enfermo se evita la aparición de casos secundarios⁷. Las indicaciones de quimioprofilaxis están universalmente aceptadas, sin embargo, las indicaciones de vacunación están sufriendo importantes cambios en los últimos tiempos, sobre todo desde la aparición de las nuevas vacunas conjugadas frente a meningococo C.

Correspondencia: Dr. J.A. Soult Rubio.

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.
Correo electrónico: jasoult@teleline.es

Recibido en octubre de 2000.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2000.

Hasta hace poco tiempo sólo se disponía de una vacuna bivalente (A + C) compuesta por los polisacáridos capsulares de *N. meningitidis* serogrupos A y C. La eficacia y seguridad de esta vacuna ha sido demostrada en mayores de 2 años^{8,9}. Sin embargo, al ser de naturaleza polisacárida produce una respuesta inmunitaria T-independiente, no mediada por células T. Esta respuesta, mediada por linfocitos B, no estimula la diferenciación de células B de memoria y sólo provoca anticuerpos específicos de corta duración en mayores de 18-24 meses debido a la diferenciación de un subgrupo de linfocitos B maduros a partir de esa edad. Por lo tanto, la respuesta inmunitaria a la vacuna del polisacárido es de corta duración, no reforzable mediante la revacunación y no eficaz en menores de 18-24 meses¹⁰.

Por estos motivos no se ha recomendado la vacunación sistemática de la población, por la corta duración de la inmunidad y por su escasa efectividad en menores de 2 años, el grupo de edad en mayor riesgo de padecer enfermedad invasiva durante un brote epidémico. Las recomendaciones de uso de esta vacuna sólo incluyen a personas de alto riesgo (déficit de complemento, asplenia) y a viajeros a zonas endémicas (África subsahariana). En caso de brotes de la enfermedad se recomienda vacunar en aquellas zonas geográficas con un aumento significativo en la incidencia y/o mortalidad por meningococo C, siempre que las tasas de incidencia sean al menos de 10 casos/100.000 habitantes en un período de 3 meses¹¹.

Desde hace unos meses se dispone de una nueva vacuna frente a meningococo C, similar a las vacunas conjugadas frente a *Haemophilus influenzae* B. Esta nueva vacuna está compuesta por el polisacárido del meningococo C conjugado con la proteína CRM197 diftérica. Debe recordarse que los antígenos tipo proteína son capaces de estimular una respuesta inmunitaria T-dependiente, a diferencia de los antígenos tipo polisacárido que estimulan una respuesta T-independiente. Mediante la conjugación de una proteína con el polisacárido de *N. meningitidis* se consigue "engañar" al sistema inmunitario que reconoce la proteína como antígeno y produce una respuesta inmunitaria T-dependiente frente al polisacárido del meningococo. Esta respuesta, mediada por linfocitos T-cooperadores, estimula la proliferación de linfocitos B capaces de sintetizar anticuerpos de tipo IgG específicos frente al antígeno meningocócico, anticuerpos de larga duración; además, estimula la proliferación de células B de memoria, las cuales en un segundo contacto con el antígeno provocan una respuesta inmunitaria más rápida y más eficaz, hecho en el que se basa el conocido efecto *booster* de la revacunación. Por lo tanto, las nuevas vacunas conjugadas solventan el problema de las otras vacunas, ya que consiguen una inmunidad de larga duración, son reforzables mediante la revacunación y son eficaces en menores de 18 meses^{3,4,12}.

Los estudios realizados han demostrado que la respuesta inmunitaria a la nueva vacuna conjugada es mayor que a la anterior vacuna de polisacárido^{3,12,13}. Desde el punto de vista práctico, es preciso conocer que la vacunación previa con vacuna de polisacárido no interfiere la respuesta inmunitaria a la vacunación posterior con vacuna conjugada, obteniéndose valores adecuados de anticuerpos protectores con la nueva vacuna conjugada en aquellos niños que previamente han sido vacunados con la anterior vacuna bivalente¹⁴. También se ha observado que la memoria inmunológica que induce las primeras dosis de vacuna conjugada es eficaz para posteriores revacunaciones con vacuna simple de polisacárido, es decir, que la respuesta a la revacunación con polisacárido es mayor si se ha administrado previamente la nueva vacuna conjugada^{3,12}.

En los últimos años se han observado cambios epidemiológicos importantes en los países europeos. En España, a partir de 1996, se observó un aumento muy significativo en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C, alcanzándose tasas de incidencia superiores a 10 casos por 100.000 habitantes en algunas regiones. En estas zonas geográficas se realizaron campañas de vacunación generalizada de la población entre 2 y 18 años. Se empleó la vacuna bivalente (A + C), única disponible en aquellas fechas. Esa actuación sanitaria consiguió controlar los brotes de la enfermedad en esos territorios^{5,15}. Sin embargo, en aquellas regiones en las que no se vacunó de forma sistemática, la incidencia de enfermedad por meningococo C siguió una curva ascendente, alcanzando tasas de incidencia superiores a 3 casos por 100.000 habitantes en algunas regiones durante los últimos 2 años¹⁶.

Este aumento mantenido y progresivo en la incidencia de la enfermedad, junto a la comercialización de la nueva vacuna conjugada frente a meningococo C en nuestro país, han llevado a las autoridades sanitarias de estas regiones a tomar la decisión de realizar campañas de vacunación generalizada de la población pediátrica. En la mayoría de esas zonas geográficas, en una primera fase se vacunará a todos los niños menores de 6 años de edad, en los cuales se produce alrededor del 70% de los casos de la edad pediátrica y adolescencia (menores de 19 años)¹⁷. Esta campaña, iniciada hace unos meses, se está realizando mediante la captación activa en los colegios y en los centros de vacunación. En muchas comunidades autónomas se ha introducido y adaptado al calendario vacunal vigente y se están administrando 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, junto a DTP, polio y *H. influenzae* tipo B (Hib). El esquema de vacunación para el resto de niños es similar al de la vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo B: entre 2 y 5 meses de edad se administran 3 dosis separadas, 1-2 meses; los niños entre 6 y 11 meses recibirán 2 dosis separadas, 1-2 meses; mientras que en los mayores de 1 año es suficiente con

TABLA 1. Distribución de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C por grupos de edad

Grupo de edad	Porcentaje
Menores de 2 años	45,7
De 2 a 5 años	16,7
De 6 a 9 años	5,1
De 10 a 14 años	6,5
De 15 a 19 años	12,3
Mayor de 20 años	13,7

Tomada de Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía¹⁷.

una sola dosis de vacuna. Ante estas pautas de vacunación, sería conveniente preguntarse: ¿no es necesaria una dosis de recuerdo en lactantes a los 15-18 meses, como en la vacunación frente a *H. influenzae* tipo B?, ¿el lactante que recibe la última dosis a los 6 meses de edad mantiene con valores adecuados de anticuerpos bactericidas pasados unos años? Estas preguntas no tienen respuesta actualmente en la bibliografía, ya que no se han realizado ensayos adecuados para comprobar la duración de los títulos de anticuerpos anticapsulares, ni la duración de la capacidad bactericida del suero tras la administración de estas vacunas en lactantes de corta edad, sin dosis de refuerzo. Los estudios de MacLennan et al¹² y de Leach et al² incluyen una dosis de refuerzo, a los 12 y 18 meses de edad, respectivamente, demostrando el efecto *booster* de la revacunación. Estos datos justifican que se deba ser cauto y la adopción pautas de vacunación que aseguren la correcta protección de los niños vacunados frente a la enfermedad. En nuestra opinión, la pauta de administración adecuada debe incluir una dosis de refuerzo a los 15-18 meses de edad, como se realiza con otras vacunas similares.

Aunque en la actualidad se está procediendo a la vacunación de los menores de 6 años, grupo de edad con mayor riesgo de presentar enfermedad invasiva meningocócica; no debe olvidarse que entre los adolescentes y adultos jóvenes se produce un segundo aumento de incidencia de enfermedad^{17,18}. Las autoridades sanitarias aún no han definido la estrategia de actuación a seguir en nuestro medio, pero es lógico pensar que una vez finalizada esta primera fase se continúe con la vacunación sistemática del resto de la población menor de 18-20 años, como se está realizando en el Reino Unido. Allí se inició en 1999, con tasas de incidencia muy inferiores a las registradas en nuestro país. En una primera fase se procedió a la vacunación de los menores de 13 meses y a los adolescentes entre 15-17 años. Se ha continuado en una segunda fase, iniciada en junio de 2000, con la vacunación de los niños entre 14 meses-14 años de edad junto con todas las personas entre 18 y 20 años¹⁹. Esta actuación sanitaria debe llevar al

control de la enfermedad invasiva meningocócica por serogrupo C en el Reino Unido.

La estrategia de vacunación adoptada por nuestras autoridades sanitarias no incluye, al menos a corto plazo, a los mayores de 5 años. En nuestro medio, el 28% de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C en el año 2000 afectó al grupo de edad entre 6 y 19 años (tabla 1). Ante esta situación cabe preguntarse: ¿es acertada una actuación sanitaria que excluye a un grupo de población en riesgo de padecer la enfermedad? La respuesta es evidente.

En resumen, la nueva vacuna conjugada frente al meningococo C, mucho más eficaz que las anteriores vacunas bivalentes, representa un importante paso en las medidas de prevención de esta enfermedad y justifica la revisión de las recomendaciones de vacunación aceptadas en la actualidad¹¹. Las autoridades sanitarias en cada área geográfica son las responsables de realizar una estrecha vigilancia epidemiológica y, ante aumentos significativos en la incidencia de la enfermedad, valorar la necesidad de establecer campañas de vacunación generalizada de la población. Hoy día, el aumento de incidencia por serogrupo C junto a la gravedad de la enfermedad invasiva meningocócica justifican el empleo generalizado de esta vacuna en nuestro medio. Esta actuación sanitaria debe incluir a todos los grupos de población en riesgo de presentar la enfermedad. Las pautas de vacunación deben asegurar la correcta y duradera protección de los niños vacunados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kirsch EA, Barton RP, Kitcahen L, Giroir BP. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis* 1996; 15: 967-979.
2. Leach A, Twumasi PA, Kumah S, Banya W, Jaffar S, Forrest B et al. Induction of immunologic memory in gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175: 200-204.
3. Campagne G, Garba A, Fabre P, Schuchat A, Ryall R, Boulanger D et al. Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C conjugate vaccine in infants from Niger. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 144-150.
4. Richmond P, Borrow R, Miller F, Clark S, Sadler F, Foz A et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569-1572.
5. Aboal JL, Farjas P, Zubizarreta R, Hervada X, Malvar A, Amigo M et al. Meningococcal C disease epidemic in Galicia 1996: the decision making process. *Gac Sanit* 1999; 13: 62-69.
6. Sault JA, Fernández M, Muñoz M, Barrera M, López JD, Tovaruela A. Aumento en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C en la provincia de Sevilla. *An Esp Pediatr* 1997; 47: 659-660.
7. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampin in eradicating pharyngeal carriage of group A *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 1988; 2: 1239-1242.

8. Pearce MC, Sheridan JW, Jones DM, Lawrence GW, Murphy DM, Massuti B et al. Control of group C meningococcal disease in Australian aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. *Lancet* 1995; 346: 20-23.
9. Mitchell LA, Ochnio JJ, Glover C, Lee AY, Ho MK, Bell A. Analysis of meningococcal serogroup C-specific antibody levels in British Columbian children and adolescents. *J Infect Dis* 1996; 173: 1009-1013.
10. Rosenstein N, Levine O, Taylor J, Evans D, Plikaytis BD, Wenger JD et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA* 1998; 279: 435-439.
11. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of meningococcal disease. *MMWR* 2000; 49: 1-10.
12. McLennan J, Obaro S, Deeks J, Williams D, Pais L, Carlone G et al. Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunisation during early childhood. *Vaccine* 1999; 17: 3086-3093.
13. Granoff D, Gupta R, Belshe R, Anderson E. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178: 870-874.
14. Richmond P, Kacmarski E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 761-764.
15. Gonzalez A, Garcia J. Effect of vaccine in meningococcal disease in Cantabria. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72(5): 415-418.
16. Soult JA, Muñoz M, López JD, Rodríguez A, Romero A, Tovaruela A. Continúa el aumento de incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C. ¿Debemos tomar la decisión de vacunar? *An Esp Pediatr* 2000; 53: 75-76.
17. Enfermedad meningocócica. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Informe 6/10/2000.
18. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis* 1999; 180: 1894-1901.
19. Public Health Laboratory Service. Vaccination programme for group C meningococcal infection is launched. *CDR Weekly* 1999; 9: 261-264.