

Vacunas antimeningocócicas en el adolescente: ¿por qué son importantes?



B. Morillo Gutiérrez¹, A. Berghezan Suárez², Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap

¹Servicio de Pediatría. Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz. Sevilla. España.

²Servicio de Pediatría. Hospital Marina Salud. Denia. Alicante. España.

INTRODUCCIÓN

Neisseria meningitidis, o meningococo, es un diplococo gramnegativo que se encuentra entre los principales microorganismos responsables de infecciones bacterianas graves (IBG) a nivel mundial. La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) se manifiesta más frecuentemente como meningitis o septicemia, también llamada meningococemia.

Es un patógeno exclusivamente humano y se encuentra colonizando la nasofaringe como comensal, siendo la colonización un paso previo y necesario para la enfermedad invasiva.

La presentación de la EMI es generalmente rápida e incluso fulminante, con multiplicación del meningococo en horas, incluso en individuos sanos, en el torrente sanguíneo tras la translocación a partir de nasofaringe, dando lugar a *shock séptico* o meningitis¹. Incluso a pesar de una correcta actuación la EMI presenta una importante morbimortalidad: se estima que es responsable de entre 50 000 y 135 000 muertes al año a nivel mundial y un 10-20% de los supervivientes desarrolla secuelas como sordera, amputación de miembros, déficits neurológicos y trastornos en el desarrollo psicomotor^{2,3}. Es por ello por lo que las políticas de prevención, entre las que destaca la vacunación, así como el alto índice de sospecha y un rápido manejo resultan claves en su control.

Los determinantes patogénicos del meningococo como la cápsula polisacárida, el lipopolisacárido o las proteínas de membrana externa (OMP)⁴ han sido utilizados clásicamente para su clasificación y nomenclatura, según las diferencias encontradas en el reconocimiento de estos por parte de anticuerpos

monoclonales. Siguiendo estas diferencias, la nomenclatura presenta la siguiente estructura: serogrupo:serotipo:serosubtipo:inmunotipo⁵. Además, y más recientemente, se utiliza otra caracterización molecular llamada *multilocus sequence typing* (MLST), basada en el genoma bacteriano, más sofisticada y no realizada de rutina, que permite la clasificación en secuenciotipos (ST) y los complejos clonales (CC) derivados de estos. Este sistema es importante para identificar las cepas circulantes, en especial aquellas más hipervirulentas o responsables de brotes y epidemias². No todos los CC se asocian a un único serogrupo. Como ejemplo, el serogrupo C se ha asociado tradicionalmente al hipervirulento ST-11, pero en los últimos años se está detectando en los brotes ocurridos por serogrupo W. Los ST asociados a EMI en Europa son el mencionado ST-11, ST-8, ST-32, ST-41/44 y ST-269^{6,7}.

La EMI puede ocurrir de forma esporádica, en brotes, o epidémica, presentando una incidencia muy variable según la localización geográfica y con una naturaleza cambiante; de los 13 serogrupos conocidos, 6 son los causantes de la mayoría de EMI (A, B, C, W-135, X, Y), y actualmente existen vacunas comercializadas para 5 de estos serogrupos.

EPIDEMIOLOGÍA

Colonización, cepas e inmunidad

Es importante conocer la historia natural del meningococo para entender su dinámica y cambios epidemiológicos y así poder aplicar las vacunas de la manera más eficiente

Cómo citar este artículo: Morillo Gutiérrez B, Berghezan Suárez A. Vacunas antimeningocócicas en el adolescente: ¿por qué son importantes? *Form Act Pediatr Aten Prim*. 2018;11(3):145-52.

posible. *N. meningitidis*, así como otras *Neisserias* no patógenas como *N. lactamica*, es un comensal de la nasofaringe y su papel en la enfermedad invasiva es un hecho anecdótico: la incidencia de EMI es baja comparada con las tasas de colonización, que se estiman en torno al 10% en algún momento de la vida. Aunque el pico de incidencia de EMI se da en menores de 5 años, **la colonización es máxima en adolescentes y adultos jóvenes**⁴. Este pico puede explicarse por el mecanismo de transmisión, tras contacto directo con secreciones respiratorias de enfermos, pero, más frecuentemente, de portadores asintomáticos⁴, alcanzándose tasas de colonización del 50% en comunidades cerradas⁵. Otros factores que favorecen la colonización son los que producen daño en el epitelio respiratorio, como el tabaquismo, incluso pasivo, o las infecciones víricas respiratorias, como la gripe⁸.

La colonización del epitelio nasofaríngeo generalmente se produce por cepas no patógenas. Se puede permanecer como portador por periodos variables de semanas a meses y, si no se desarrolla enfermedad, el meningococo es aclarado tras el desarrollo de inmunidad, que puede ser cruzada entre serogrupos. En cambio, si la colonización tiene lugar por cepas patógenas, este periodo suele acortarse llamativamente y puede generar enfermedad de forma fulminante. Las características por las que el meningococo se convierte en hiperinvasivo aún no han sido clarificadas. Se postula que el virus de la gripe podría permitir la transferencia y expresión de su material genético en *N. meningitidis*, que adquiriría así potencial invasivo; además, esto explicaría la secuencia temporal entre las epidemias de gripe y los brotes de EMI⁷.

Por todo ello, para controlar la EMI es importante el enfoque de las políticas vacunales hacia la interrupción de la transmisión de la bacteria y generación de inmunidad de grupo.

GENERALIDADES

La incidencia de la EMI es muy variable según la zona geográfica y grupos de edad, abarcando a nivel general rangos desde <0,5-9 casos por 100 000 en Europa y EE. UU., hasta 10-1000 casos por 100 000 habitantes en el llamado “cinturón de la meningitis”, franja africana que se extiende de Senegal a Etiopía^{2,7}. Los serogrupos responsables también varían geográficamente, aunque siguiendo una epidemiología dinámica en el tiempo debido a las tendencias seculares del propio meningococo, la emergencia de cepas especialmente virulentas como el ST-11, los cambios introducidos por la presión vacunal o la inmunidad de la población^{2,3}. A pesar de esta variabilidad geográfica, los

grupos de edad afectados son relativamente estables. Los más afectados son los menores de 5 años, especialmente menores de 1, con un repunte posterior, aunque de menor grado, en la adolescencia, en concreto presentando un rápido aumento desde los 15 años, con pico alrededor de los 19^{4,9,10}. Otros individuos susceptibles son aquellos con alteraciones en el complemento, tanto de forma primaria como secundaria (tratamiento con eculizumab y asplenia anatómica/funcional)¹.

Pese a ser una enfermedad en general poco frecuente, su importancia radica en la capacidad de presentar brotes o epidemias por la diseminación de cepas hipervirulentas y, como su ya comentada alta morbimortalidad³.

EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL

África: hasta el año 2000, el serogrupo más frecuente era el A, aunque tras la introducción de su vacuna específica conjugada, MenAfriVac, han emergido el W y el C como los más frecuentes, y el X en algunos países como Níger, Kenia o Uganda.

Desde el año 2000 sufre epidemias en el Hajj—peregrinación a la Meca— por expansión de una clona del ya mencionado hipervirulento ST-11 perteneciente al serogrupo W⁷.

EE. UU. y Canadá: los serogrupos más aislados son B, C e Y. La tasa de incidencia general sigue una tendencia al descenso tras el aumento de casos en la década de los 90, en especial por serogrupo C². En EE. UU. se han comunicado brotes por serogrupo B en residencias universitarias en los últimos años³.

Europa: Situación similar a la de EE. UU. con descenso global de la EMI: en el conjunto de los 29 países miembros de la Unión Europea los casos comunicados descendieron de 1,9 casos por 100 000 en 1999 a 1,1 casos por 100 000 en 2007, con mayoría de los casos debidos al serogrupo B (73,6%). Además, el serogrupo Y ha emergido como el más frecuente en algunos países, como Suecia, o presenta tendencia al aumento en general, dato que comparte con el serogrupo W². Este último está siendo causante de brotes en Reino Unido, Holanda y Francia, en concreto por cepas perteneciente al ST-11, presentando características atípicas en su presentación, con predominio de síntomas gastrointestinales, en el grupo de edad afectado, mayores de 25 años y en la letalidad, mayor que por otros serogrupos^{3,11}.

América Latina: incidencia muy variable, con predominio de serogrupo C o B según las regiones. No obstante, la epidemiología está cambiando, con aumento paulatino de casos por serogrupo W ST-11 en el cono sur, en especial Chile.

Asia: la escasez de datos recogidos impide conocer la incidencia de forma real; el serogrupo A sería el predominante en

China y el B en Japón, mientras que en Rusia predominarían tanto A como C².

Oceanía: el serogrupo B es el más frecuente en Australia y Nueva Zelanda, con incidencia en aumento de los casos por serogrupo Y¹².

España: datos generales y en adolescentes en particular

En España la EMI ha sido tradicionalmente hiperendémica, siendo los serogrupos B y C los aislados más frecuentemente. A finales de los años 90, se produjo un aumento llamativo de casos por serogrupo C, que disminuyó posteriormente tras la introducción de la vacuna conjugada en el año 2000 al igual que en la mayoría de los países europeos¹³. Desde entonces, se ha observado una tendencia al descenso en general, alcanzando en los últimos años la incidencia más baja de las últimas décadas que afecta también al serogrupo B desde antes incluso a la comercialización de su vacuna específica. No obstante, en los últimos 3 años en particular, la incidencia ha sufrido un pequeño aumento respecto a años anteriores, debido al aumento de serogrupos W e Y, y C en cierta medida.

Los datos de la temporada 2016-2017 de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) muestran una incidencia nacional de 0,58 por 100 000, con una tasa de mortalidad de 0,07 por 100 000. Entre los serogrupos aislados el más frecuente fue el B en un 51,5%, seguido del C en el 11,5%, 8,2% serogrupo W y 6,3% serogrupo Y. Con respecto a los grupos de edad, la tasa fue de 7,89 en menores de un año, 3,13 en menores de 5, y 0,80 en adolescentes de 15 a 19 años. La letalidad, por el contrario, fue mayor en mayores de 65 años (20,8%), y en el grupo que abarca la adolescencia fue de 0% en el grupo de 10-14 años y del 5,6% de 15-19. En global, los serogrupos W e Y fueron los más letales.

La presentación clínica más frecuente en todos los grupos de edad fue la sepsis a excepción de las edades comprendidas de los 15 a los 45 años, donde fue la meningitis.

VACUNAS

Introducción

El objetivo de las vacunas contra el meningococo no es solo el proteger al individuo vacunado de la enfermedad, sino generar inmunidad de grupo, disminuyendo la colonización en la población general y cortando la transmisión de las cepas más virulentas¹⁴. El meningococo, cuando causa EMI, tiene generalmente un periodo de incubación muy breve, a veces menor que el tiempo necesario para el desarrollo de una respuesta inmune

suficiente para hacer frente a la invasión incluso en individuos que presentan inmunidad de memoria⁴.

Para medir la efectividad de estas vacunas se monitoriza no solo la producción inmediata de anticuerpos y posterior inmunidad de memoria, sino también la persistencia a largo plazo de anticuerpos bactericidas circulantes, medido por la actividad bactericida del suero (SBA en inglés). Los estudios de los años 60 de Goldschneider *et al.* demostraron que, a menor edad, menor capacidad de generar títulos de SBA persistentes a largo plazo, y viceversa¹⁵. Por lo tanto, además de cortar la circulación de los serogrupos que más frecuentemente causan EMI, para proteger secundariamente a los más vulnerables, es importante ampliar la vacunación sistemática a aquellos de mayor edad que desarrollarán respuesta más prolongada, como los adolescentes.

Actualmente existen vacunas específicas para cinco de los seis serogrupos patógenos (A, B, C, W, Y), cada una con sus particularidades.

Vacunas polisacáridas

Desarrolladas mediante purificación del polisacárido capsular del serogrupo A y C, estas vacunas tienen como inconvenientes el no generar una respuesta humoral de memoria, especialmente en menores de 2 años, y por el contrario originar una hiporrespuesta al administrar dosis sucesivas. Sin embargo, sí tienen ciertas ventajas: son baratas y efectivas tanto para prevenir brotes en comunidades cerradas como para su control. No comercializadas en Europa, en algunos países como China o Egipto se utilizan como inmunización rutinaria¹⁶.

Vacunas conjugadas polisacáridas

La unión covalente de una proteína transportadora al polisacárido capsular solventa el problema de las vacunas previas de no generar inmunidad de memoria¹⁷. La primera vacuna comercializada fue frente al serogrupo C en los 90, y fue administrada a la población sin el paso previo de fase III de ensayo clínico como respuesta a la epidemia sufrida en algunos países, entre los que se encontraba España. Inicialmente, los estudios mostraron una tendencia a la pérdida de SBA con el tiempo especialmente en lactantes pero los estudios de seguimiento han permitido optimizar el número de dosis y temporalidad, y de ahí los cambios sucesivos introducidos en los calendarios vacunales. Como consecuencia se ha reducido el serogrupo C, tanto como responsable de EMI como colonizante, aunque hay que mencionar que tampoco se encontraba de manera frecuente en los estudios de portadores previos.

Posteriormente se han desarrollado en la década de 2000 vacunas conjugadas combinadas, en especial la tetravalente ACWY, que en estudios iniciales ofrece la misma eficacia vacunal y seguridad que la monovalente, aunque con un precio muy superior¹⁸, e incluso se ha evidenciado que su respuesta inmune estaría potenciada en los individuos que hayan sido vacunados con anterioridad con vacunas conjugadas frente al serogrupo C⁹.

Vacunas OMV y vacunas proteicas¹⁷

Hasta la aparición de la vacunología inversa, las vacunas disponibles frente al meningococo B eran clon-específicas, es decir, efectivas para una cepa en particular pero con escasa inmunogenicidad frente a las demás. Inicialmente, las vacunas polisacáridas contra el serogrupo B se desarrollaron siguiendo el modelo frente a los serogrupos ACWY. Sin embargo, debido a la similitud estructural de los polisacáridos capsulares de este serogrupo con los propios de las moléculas de adhesión de las células neuronales humanas, se originaban respuestas cruzadas frente a antígenos autólogos; debido a ello y a su escasa inmunogenicidad, este tipo de vacunas no prosperó. Las primeras vacunas no polisacáridas obtenidas se diseñaron utilizando la vesículas de membrana externas (*outer membrane vesicles* [OMV]) liberadas de forma natural por el serogrupo B. Estas OMV contienen lipooligosacáridos, fosfolípidos y proteínas de membrana que son reconocidas por los anticuerpos del huésped. El principal determinante antigénico de las vacunas OMV es la PorA (proteína). Cada cepa de meningococo B presenta una PorA específica que genera consecuentemente una inmunidad altamente específica, por lo que, a pesar de su adecuada inmunogenicidad, las OMV no son útiles para la protección frente a cepas distintas a las que constituyeron la diana vacunal. Estas vacunas han resultado útiles para el control de brotes determinados.

La evolución de la genómica ha permitido la identificación de aquellos genes del meningococo B asociados a la expresión de proteínas de superficie que inducen actividad bactericida en modelos animales. Entre ellos, se han seleccionado antígenos relativamente conservados entre las distintas cepas, que se han sido sintetizados mediante técnicas de recombinación. Surge así la llamada vacunología inversa, mediante la cual se obtienen las dos vacunas antimeningococo B de amplio espectro de las que disponemos actualmente: la tetrantigénica (Bexsero-4CMenB), autorizada en 2014, y la biantigénica (Trumenba-rLP2086 bivalente), autorizada en 2017.

En su composición, 4CMenB incluye cuatro determinantes antigénicos mayores: proteína de adhesión a factor H del complemento (fHbp) subfamilia B, adhesina A de *Neisseria* (NadA),

antígeno de adhesión a la heparina de *Neisseria* (NHBA) y una OMV proveniente de la cepa del brote de Nueva Zelanda (NZ-OMV). Por su parte, rLP2086 bivalente contiene dos determinantes antigénicos, dos variantes lipidadas de la fHbp, subfamilia A y subfamilia B. La fHbp es una proteína subcapsular del meningococo con dos familias, necesaria para evadir la respuesta inmune del huésped.

Para determinar el grado de cobertura de estas combinaciones antigénicas frente a las distintas cepas de meningococo B de una región, cada laboratorio utiliza modelos de predicción distintos:

El laboratorio de 4CMenB utiliza modelos de predicción antigénica meningocócica (MATS). Con esta técnica, se determinó la cantidad necesaria de cada uno de los cuatro antígenos para inducir capacidad bactericida frente a unas cepas de referencia. Posteriormente se comparó con estas la cantidad de SBA generados frente a un panel de cepas propias de cada región, de tal forma que, si superaban el umbral establecido, estarían cubiertas por 4CMenB. El porcentaje estimado de cepas de meningococo B cubierto por la vacuna varía según las regiones: en Europa un 78% y en EE. UU. un 91%.

A su vez, el laboratorio responsable de rLP2086 bivalente usa el sistema The Meningococcal Antigen Surface Expression ASSAY (MEASURE) para valorar la cobertura vacunal frente a las cepas de cada una de las zonas geográficas. Con esta técnica, se determina mediante citometría de flujo la cantidad de cada una de las fHbP expresadas en la cepa estudiada y, si supera unas cifras preestablecidas mediante el estudio de cepas de referencia, se considera cubierto por la vacuna. Se ha estimado que más del 91% de las cepas de meningococo B de Europa, Canadá y EE. UU. presentan una cantidad de las fHbP capaz de tener suficiente SBA¹².

¿Por qué los adolescentes son un colectivo especialmente relevante?

La etapa de la adolescencia y de adulto joven suele constituir el periodo de mayor salud en la vida de un individuo, por lo que los adolescentes acuden esporádicamente a la consulta. Debido estas visitas infrecuentes, a lo que se suman las dificultades en la comunicación, con frecuencia no se finalizan los esquemas de vacunación iniciados en la infancia e incluso no se realizan las series vacunales propias de su edad—vacunas frente a VPH o meningococo—, quedando de esta forma expuestos a infecciones de las que sí estuvieron protegidos en edades más tempranas.

Los adolescentes en concreto, como ya se ha comentado, además de ser uno de los grupos de edad más afectados por la

EMI, presentan las tasas de colonización más altas. Son por ello claves en la transmisión y circulación de cepas virulentas⁴.

En los estudios realizados tras la introducción de las vacunas polisacáridas frente al serogrupo C, estas tienen efecto sobre el individuo a la hora de generar SBA e inmunidad de memoria y también disminuyen las tasas de colonización. Este hecho es esencial para la inmunidad de grupo y proteger a la población en general, en especial a los no vacunados a los vacunados que no generan una respuesta mantenida o adecuada (p. ej. déficit de complemento)⁴. En la actualidad existen estudios en marcha para evaluar este efecto con la vacunación frente al meningococo B⁸.

La protección a largo plazo inducida por las vacunas antimeningocócicas es mayor en adolescentes y adultos jóvenes¹⁸.

El desplazamiento de personas por viajes internacionales y la participación en programas de intercambio de forma cada vez más común entre los adolescentes favorecen el contacto y diseminación de serogrupos no habituales en una región concreta de forma más rápida que la tendencia natural propia del meningococo. Resulta por ello cada vez más importante el desarrollo de vacunas que cubran el mayor abanico de serogrupos.

En la adolescencia se inician los hábitos y comportamientos que el individuo mantendrá en su etapa adulta. Además, el adolescente tiene tendencia a contradecir las normas para reafirmar su autonomía y quiere ser partícipe en la toma de decisiones que le afectan, incluidas las referidas a su salud. Por todo ello, constituye una etapa crucial en la que el pediatra debe informar y formar en la importancia de las vacunas como medida para fomentar la salud actual y futura. Con esta concienciación se consigue de este modo un doble objetivo: la vacunación del adolescente y probablemente, la de sus futuros descendientes.

Calendario vacunal en España

La **Tabla 1** recoge los preparados comercializados en la actualidad.

- **Meningococo C.** Se administra con pauta de 1-1-1. Inicio a los 4 meses de vida, segunda dosis a los 12 meses y tercera a los 12 años, aunque con alguna variante según comunidad autónoma (CC. AA.).
- **Meningococo ACWY** (cuadrivalente). No incluida en calendario vacunal sistemático salvo en Melilla, donde ha sustituido a la dosis de antimeningocócica C de los 12 años. Se recomienda en grupos de riesgo establecidos (ver a continuación). En caso de administrarse, la pauta en >10 años es de una dosis.
- **Meningococo B.** No incluida en calendario vacunal sistemático. Se recomienda en grupos de riesgo establecidos (ver a continuación). En caso de administrarse, la pauta en >10 años de 4CMenB es de dos dosis separadas un mes y de rLP2086 bivalente de dos en individuos sanos y tres dosis en grupos de riesgo (0-6 o 0-1-6 meses)¹⁹.

Administración en grupos de riesgo

Siguiendo el documento del Ministerio de Sanidad “Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B” del Grupo de Trabajo de “Uso de 4CMenB en situaciones especiales” del Ministerio de Sanidad de 2014, la vacunación estará financiada en los supuestos siguientes:

- Meningococo ACWY (cuadrivalente): aquellos que sufran episodio de EMI, independientemente del serogrupo causante, deben vacunarse frente a serogrupos B y C, o B y ACWY tras valoración de la situación epidemiológica.
- Meningococo B: vacunación en personas con riesgo alto de padecer EMI (déficit de complemento, personal de

Tabla 1. Vacunas autorizadas en España.

Serogrupo	Nombre y laboratorio	Año de autorización	Incluida en calendario	Edad autorizada de inicio (AEM)
C	Neis-Vac (Pfizer)	2001	Sí	> 2 meses
C	Menjugate (GSK)	2005	Sí	>2 meses
C	Meningitec (Nuron Biotech)	2007	Sí	>2 meses
ACWY	Menveo (GSK)	2011	No*	>2 años
ACWY	Nimenrix (Pfizer)	2012	No*	>6 semanas
B	Bexsero (GSK)	2014	No*	>2 meses
B	Trumemba (Pfizer)	2017	No*	>10 años

AEM: Agencia Española del Medicamento.

*Recomendada en casos especificados por el Ministerio de Sanidad, ver texto.

Fuente: CIMA.

laboratorio, etc.) y recomendaciones específicas en casos y contactos en brotes o hiperendemia.

Recomendación del CAV

Además de las recomendaciones oficiales, el Comité Asesor de Vacunas (CAV) aconseja la vacuna cuadrivalente en los siguientes supuestos²⁰:

- Adolescentes a partir de los 14 años (14-18) que vayan a residir en países en los que está indicada.
- Mayores de 6 semanas de vida que vayan a viajar a países con elevada incidencia de EMI por estos serogrupos.
- Además, se recomienda informar de la existencia de la vacuna a los adolescentes mayores de 14 años y sus padres por si desean ampliar la cobertura individualmente.

Otras recomendaciones o calendarios

- **Organización Mundial de la Salud (OMS):** la OMS, en su documento de posicionamiento sobre vacunas antimeningocócicas de 2011, recomienda incluir la vacunación rutinaria en países con alta o media endemicidad de EMI y, en países de baja endemicidad, la vacunación a individuos en grupos de riesgo, incluyendo a adolescentes residentes en comunidades cerradas.

- **Otros países:** la situación en otros países es variable; en Reino Unido se incluyen en el calendario rutinario las vacunas antimeningocócicas B y C en lactantes, y cuadrivalente ACWY en adolescentes. En EE. UU., por el contrario, solo se incluye rutinariamente la vacuna cuadrivalente ACWY en adolescentes, con valoración individual en lactantes si pertenecen a grupos de riesgo o van a viajar a zonas endémicas.

Otras consideraciones que tener en cuenta

Al ser meningococo un germen colonizante, es importante conocer el impacto sobre la colonización que tendrán las vacunas, con posibilidad de fenómenos de reemplazamiento y emergencia de otras cepas o serogrupos que previamente no causaban enfermedad. Ya se han observado fenómenos de reemplazamiento del ST-11, del serogrupo C por W. Sin embargo, será importante monitorizar los cambios tras la vacuna frente al serogrupo B ya que este es de los patógenos más portados en la actualidad.

Igualmente, será importante continuar con los estudios de efectividad a largo plazo para las vacunas frente a meningococo B, en especial monitorizando la SBA, para optimizar los calendarios vacunales como ha ocurrido con la vacuna frente al meningococo C y reevaluar el impacto sobre la población general que tendría la inclusión rutinaria en el calendario.

CUADERNO DEL PEDIATRA

- Conocer las particularidades epidemiológicas y las características de la inmunidad generada contra el meningococo es importante para adoptar calendarios vacunales con la mayor eficiencia.
- Los estudios de monitorización de EMI y colonización son necesarios para predecir cambios en las tendencias epidemiológicas y sus consecuentes cambios en las recomendaciones vacunales.
- Los adolescentes son el segundo grupo más afectado por EMI, siendo este colectivo de importancia crucial en la diseminación de cepas al estar más frecuentemente colonizados, y por lo tanto claves para generar inmunidad de grupo.
- Existe la necesidad de administrar dosis de refuerzo en adolescencia a los vacunados en la infancia frente a meningococo C por la pérdida progresiva de SBA con los años tras la administración de vacunas polisacáridas conjugadas.
- Existen varios preparados vacunales disponibles con cobertura variable de serogrupos. Algunos de ellos son muy recientes y es necesario continuar los estudios de efectividad a largo plazo para evaluar el efecto sobre la incidencia de EMI global, así como otros fenómenos asociados, como el reemplazamiento de cepas patógenas y el efecto sobre la colonización.
- A la hora de abordar a nuestros pacientes debemos tener en cuenta su situación individual, conocer las recomendaciones oficiales del Ministerio de Sanidad y considerar la derivación a los centros de vacunación internacional de la zona en caso de viajes al extranjero.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dwilow R, Fanella S. Invasive meningococcal disease in the 21st century—an update for the clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15:2.
2. Pelton SI. The global evolution of meningococcal epidemiology following the introduction of meningococcal vaccines. *J Adolesc Health.* 2016;59:S3-11.
3. Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, Ködmön C, Economopoulou A, Beer N, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014. *Vaccine.* 2017;35:2034-41.
4. Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. 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.
5. Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S285.
6. Maiden MCJ, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. *J Infect Dis.* 2008;197:737-43.
7. Stefaneli P, Rezza G. Impact of vaccination on meningococcal epidemiology. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1051-5.
8. Nolan T, O’Ryan M, Wassil J, Abitbol V, Dull P. Vaccination with a multi-component meningococcal B vaccine in prevention of disease in adolescents and young adults. *Vaccine.* 2015;33:4437-45.
9. Read RC, Dull P, Bai X, Nolan K, Findlow J, Bazaz R, et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine.* 2017;35:427-34.
10. Marshall HS, McMillan M, Koehler A, Lawrence A, MacLennan JM, Maiden MCJ, et al. B Part of It protocol: a cluster randomised controlled trial to assess the impact of 4CMenB vaccine on pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in adolescents. *BMJ Open.* 2018;8:e020988.
11. Knol MJ, Hahné 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:e473-82.
12. Shirley M, Taha M-K. MenB-FHbp Meningococcal Group B Vaccine (Trumenba®): a review in active immunization in individuals aged ≥ 10 years. *Drugs.* 2018;78:257-68.
13. Rivero-Calle I, Vilanova-Trillo L, Pardo-Seco J, Salvado LB, Quinteiro LI, Martínón-Torres F. The Burden of Pediatric Invasive Meningococcal Disease in Spain (2008-2013). *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:407-13.
14. Abad R, Vázquez JA. Vacunas multivalentes frente a enfermedad meningocócica: ¿dentro o fuera de nuestras agendas? *An Pediatr (Barc).* 2014;81:329.e1-329.e7.
15. Frasch CE, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine.* 2009;27:B112-6.
16. Ali A, Jafri RZ, Messonnier N, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health.* 2014;108:11-20.
17. McCarthy PC, Sharyan A, Sheikhi Moghaddam L. Meningococcal Vaccines: Current Status and Emerging Strategies. *Vaccines.* 2018;6:12.
18. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, Enwere G, Borrow R. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines.* 3 de abril de 2015;14:505-17.
19. Beeslaar J, Absalon J, Balmer P, Srivastava A, Maansson R, York LJ, et al. Clinical data supporting a 2-dose schedule of MenB-FHbp, a bivalent meningococcal serogroup B vaccine, in adolescents and young adults. *Vaccine.* 2018;36:4004-13.
20. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [en línea] [consultado al 12/09/2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

LECTURAS RECOMENDADAS

- Whittaker R, Dias JG, Ramliden M, Ködmön C, Economopoulou A, Beer N, et al. The epidemiology of invasive meningococcal disease in EU/EEA countries, 2004-2014. *Vaccine.* 2017;35:2034-41. *Muy buen resumen de epidemiología por EMI en Europa tras la introducción de la vacuna conjugada anti-meningocócica C en 1999.*
- Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. 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. *Situación mundial epidemiológica, con cambios tras la introducción de las vacunas y perspectivas de futuro.*

- Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:5285.
Resumen sobre la historia del desarrollo de las vacunas.
- Abad R, Vázquez JA. Vacunas multivalentes frente a enfermedad meningocócica: ¿dentro o fuera de nuestras agendas? *An Pediatr (Barc).* 2014;81:329.e1-329.e7.
Repaso general de la epidemiología de la EMI junto a la aparición de vacunas y conceptos sobre seguridad y eficacia de las vacunas, con explicaciones sobre serogrupos y complejos clonales, muy didáctico.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Vacunas en línea de la AEP [en línea] [consultado al 12/09/2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
Información sobre preparados vacunales individuales autorizados en España –seguridad, eficacia, posología, etc.–, así como recomendaciones sobre administración y dosis.