

INMUNIZACIÓN: SALTOS AL FUTURO

Vacunas frente a meningitis bacterianas: ¿realidad o mito?

J.A. Vázquez

¿Caminamos hacia el desarrollo de vacunas combinadas a las que, genéricamente, podríamos referirnos como vacunas frente a la meningitis, sin necesidad de recordar a la población general la existencia de un gran número de microorganismos (particularmente virus y bacterias) potencialmente causantes de este proceso patológico? Aunque en el momento actual esta pregunta puede definirse como un «brindis al sol», sin una respuesta inmediata, el futuro a largo plazo, siempre que se solucionaran posibles problemas de incompatibilidad de antígenos, etc., podría depararnos algo parecido a una «vacuna combinada frente a meningitis», particularmente bacteriana, consiguiendo prevenir la mayoría de los casos producidos por las tres especies más abundantemente asociadas con esta enfermedad: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). La suma de los casos producidos por estos tres microorganismos supone entre un 65 y un 85% del total, por lo que conseguir su prevención sería un enorme avance en la lucha planteada frente a este síndrome.

En España, al no estar incluidas en el listado de «enfermedades de declaración obligatoria» (EDO), no es fácil conocer la verdadera incidencia de Hib y neumococo como agentes causales de meningitis. No obstante, un estudio realizado entre 1993 y 1994 en 12 comunidades autónomas reflejó, antes de la aplicación generalizada de vacunas altamente eficaces, una incidencia de *H. influenzae* de 8 casos por cada 100.000 habitantes en niños menores de 5 años para meningitis, mientras que dicha cifra era de 12,4 para enfermedad invasora en ese mismo rango de edad¹. Sin embargo, tras la aplicación sistemática y generalizada de vacunas eficaces, el número de casos de meningitis y/o enfermedad invasora por Hib ha descendido hasta niveles

Puntos clave

- La estrategia de conjugación de polisacárido con proteínas transportadoras ha dado como resultado vacunas eficaces frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* serogrupo C y *Streptococcus pneumoniae* serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F.
- Estas vacunas conjugadas, a diferencia de las conocidas como polisacáridicas, son de aplicación en niños ya a partir de los 2 meses de edad, produciendo adicionalmente memoria inmunológica o, lo que es lo mismo, protección de larga duración.
- No obstante, debe mantenerse una estrecha vigilancia de la evolución de estos complejos microorganismos en la era posvacunal, por su notable tendencia a provocar variantes producto de la recombinación genética.

prácticamente residuales. En el caso de neumococo, se estima que en Europa la incidencia en meningitis en niños menores de 2 años está en torno a 4-5 por 100.000 habitantes. Un estudio reciente sobre la incidencia de este microorganismo en hospitales de Cataluña encuentra una incidencia de 7 casos por 100.000 habitantes para meningitis en niños de ese mismo grupo de edad³. Finalmente, los datos sobre incidencia de meningococo son, sin duda, más fiables, ya que la enfermedad invasora por *N. meningitidis* sí está incluida entre las EDO, por lo que su registro es necesariamente más preciso. Según esos datos, la incidencia de meningococo en niños menores de 5 años de edad se sitúa en torno a 18 casos por 100.000 habitantes para la enfermedad invasora, durante períodos interepidémicos como el actual.

Estos tres microorganismos tienen en común la existencia de una cápsula externa de naturaleza polisacáridica. Dicha

Laboratorio de Referencia de Meningococos. Servicio de Bacteriología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda (Madrid). España.

Correspondencia:
Julio A. Vázquez.
Laboratorio de Referencia de Meningococos.
Servicio de Bacteriología.
Centro Nacional de Microbiología.
Instituto de Salud Carlos III.
28220 Majadahonda (Madrid). España.

estructura constituye probablemente el principal factor de virulencia, y su propia composición ha permitido la clasificación de las tres especies en serogrupos y/o serotipos, dependiendo de la nomenclatura utilizada en cada caso. Así, en el caso de *H. influenzae*, la especie se divide en 6 serotipos (a, b, c, d, e, f) en función del antígeno capsular, existiendo también lo que se conoce como aislados «no tipificables» o, lo que es lo mismo, no capsulados. Sin embargo, se calcula que más del 90% de los casos de enfermedad invasora por *H. influenzae* está producido por cepas de serotipo b (Hib), caracterizado por tener una cápsula de polirribosil fosfato (PRP)⁴. Y es precisamente esta homogeneidad en las cepas que podríamos llamar «virulentas» la que ha facilitado el desarrollo de vacunas eficaces para su prevención. Las primeras vacunas desarrolladas frente a este microorganismo estaban constituidas casi exclusivamente de PRP purificado, y resultaban tener eficacias cercanas al 90% en niños de más de 18-24 meses. Sin embargo, tal y como sucede con todos los polisacáridos, estas vacunas demostraban ser escasamente inmunógenas en edades más tempranas, justo las de mayor riesgo de desarrollar enfermedad. Este problema en la utilización de polisacáridos como antígenos vacunales es debido a que este tipo de moléculas produce una respuesta timo-independiente, es decir, son incapaces de activar eficazmente a los linfocitos T cooperadores, dando como resultado una respuesta limitada y una ausencia de memoria inmunológica⁵. Así, durante algunos años no se dispuso de vacunas con aplicación en niños menores de 18-24 meses, hasta que se desarrolló la estrategia de conjugar el polisacárido con una proteína (proteína transportadora)⁵. Esta estrategia consigue «engañosar» al sistema inmunitario y convertir la respuesta en timo-dependiente, consiguiendo ser eficaz a partir de los 2 meses de vida, y lo que también es muy interesante, consiguiendo obtener «memoria inmunológica» en futuros contactos con el antígeno, ya sea por dosis de recuerdo o por contacto natural con el microorganismo (tabla 1). Estas vacunas, conocidas como vacunas conjugadas anti-Hib, han utilizado diversas «proteínas transportadoras» (toxoide diftérico, proteína mayoritaria de membrana [OMP] de *Neisseria meningitidis*, toxoide tetánico, etc.), pero debe mencionarse el hecho de que la respuesta que se obtiene es siempre frente al polisacárido, y no frente a la «proteína transportadora». Las vacunas conjugadas frente a Hib han resultado ser altamente eficaces, y nos encontramos ante la casi desaparición de enfermedad invasora por este microorganismo en aquellos países que las han utilizado sistemáticamente⁶. Como ya se ha mencionado, esta rápida progresión hacia la posible erradicación del microorganismo ha estado favorecida por el hecho de que la gran mayoría de los casos estén producidos por el mismo serotipo y porque, adicionalmente, esta especie bacteriana, que es naturalmente transformable, presenta, sin embargo, unas tasas de recombinación genética en la naturaleza muy bajas⁷, lo que no favorece la aparición de «variantes capsu-

lares» que, manteniendo los niveles de virulencia, sean capaces de evadir la respuesta inmunitaria conferida por la vacunación.

El caso del neumococo es, sin duda, más complejo. Existen 90 serotipos en función de la naturaleza de la cápsula, y esto complica en gran medida la epidemiología de la enfermedad. Aunque sólo algunos de todos estos serotipos son responsables de la mayor parte de los casos, especialmente de la enfermedad invasora, existe adicionalmente una notable variabilidad en la prevalencia de esos serotipos tanto geográficamente como por edades y tipos de afecciones. Sin embargo, se han desarrollado «formulaciones vacunales» de polisacáridos combinados, que constituyen la bien conocida vacuna «23 valente» antineumocócica⁸. Esta vacuna presenta, además de las limitaciones comunes ya mencionadas para las vacunas polisacáridicas, una respuesta frecuentemente irregular en función del serotipo que se considere. Por tanto, esta vacuna ha sido selectivamente utilizada en población de riesgo⁹ y, más concretamente, su aplicación en la prevención de meningitis neumocócica ha sido escasa. Así pues, se han venido realizando grandes esfuerzos en el desarrollo de una vacuna basada en la misma estrategia que dio lugar a la vacuna conjugada anti-Hib, que podría ser utilizada en niños menores de 2 años, y que produzca una buena respuesta inmunológica. El resultado de estos esfuerzos ha sido una nueva vacuna conjugada heptavalente, que incluye los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, que ha demostrado una alta eficacia en la prevención de enfermedad neumocócica invasora, a partir de los 2 meses de edad¹⁰ (tabla 1). La posible inclusión de dos serotipos adicionales (1 y 5), que están siendo estudiados en la actualidad, aumentará de forma considerable el grado de protección, particularmente en nuestro país, en donde ambos tienen una notable implicación en la producción de casos de meningitis¹¹. No obstante, con la composición actual de 7 serotipos, teóricamente se prevendría algo más del 80% de los casos de enfermedad invasora en niños menores de 2 años.

De las tres especies bacterianas más frecuentemente aisladas en este tipo de enfermedades, sin duda alguna *N. meningitidis* constituye el microorganismo que produce una mayor ansiedad e impacto social. Y esto es debido a un buen número de causas que son características de la epidemiología global de la enfermedad meningocócica: el germe se transmite con facilidad de persona a persona, produciendo frecuentemente brotes de intensidad variable, y se constata siempre una elevada morbilidad, a veces incluso en presencia de tratamientos antimicrobianos adecuados¹². La meningitis meningocócica constituye la forma más frecuente de meningitis bacteriana antes de los 5 años de edad en nuestro medio, por lo que aún sigue produciendo un cierto «ruido de fondo», incluso en ausencia de situaciones epidémicas. Y precisamente por esas características que han sido mencionadas, a intervalos irregulares, el meningococo produce ondas epidémicas, de dura-

TABLA 1 Ideas principales

1. La estrategia de conjugación de polisacárido con proteínas transportadoras ha dado como resultado vacunas eficaces frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* serogrupos C y *Streptococcus pneumoniae* serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F
2. Estas vacunas conjugadas, a diferencia de las conocidas como polisacáridicas, son de aplicación en niños ya a partir de los 2 meses de edad, produciendo adicionalmente memoria inmunológica, o lo que es lo mismo, protección de larga duración
3. Las vacunas conjugadas parecen impedir la transmisión de estos microorganismos, además de prevenir los casos de enfermedad, lo que debe ser tenido en cuenta para evaluar su impacto de forma global
4. Aunque aún no se dispone de herramientas adecuadas para prevenir los casos de meningitis y enfermedad invasora por meningococo de serogrupo B, el desarrollo de vacunas eficaces frente a éste, así como la futura disponibilidad de vacunas combinadas frente a «meningitis bacteriana», parece que podría ser una realidad a medio plazo
5. Debe mantenerse una estrecha vigilancia de la evolución de estos complejos microorganismos en la era posvacunal, por su clara tendencia a provocar variantes producto de la recombinación genética

ción variable, que originan un gran revuelo social, con un amplio seguimiento de los medios de comunicación, etc. La última vez que asistimos a una situación parecida fue en el bienio 1996-1997, período en el que se produjo una onda epidémica por serogrupo C¹³. En el caso de *N. meningitidis*, la especie se ha diferenciado en 13 serogrupos basados en el polisacárido capsular (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z), aunque clásicamente sólo los tres primeros han sido, en general, los responsables de la gran mayoría de los casos; no obstante, hay que señalar la creciente importancia del serogrupo W135, y muy especialmente del Y, en la producción de casos de enfermedad invasora meningocócica.

En España, en torno al 80% de los casos de enfermedad invasora han sido producidos por cepas de serogrupo B, hasta mediados de la década de los noventa. Justamente a principios de esa década se había observado una clara tendencia al incremento de la prevalencia de cepas de serogrupo C, que se confirma en 1996, cuando las cepas de serogrupo C por primera vez superaron en frecuencia a las de serogrupo B. Ese incremento en la prevalencia de cepas de grupo C tuvo su origen en la circulación de un nuevo tipo de cepa caracterizado como C:2b:P1.2, 5 en función de sus proteínas de membrana, y vino acompañado por un incremento en la letalidad, así como un ligero ascenso en el número de pacientes infectados en edad adolescente¹³. Se alcanzaron tasas de 4,5 por 100.000 habitantes durante 1996, y de 5,8 en 1997 en la población general para la enfermedad invasora por meningococo, lo que hizo que se tomara la decisión de aplicar la vacuna polisacáridica A+C, entonces disponible, en la mayoría de las comunidades autónomas en toda la población entre 18 meses y 19 años de edad. No obstante, algunas comunidades autónomas decidieron utilizar la estrategia de aplicar dicha vacuna sólo en contactos y en zonas concretas afectadas por «agrupamientos» de casos¹⁴. De todos modos, y a pesar de las limitaciones repetidamente mencionadas de este tipo de vacunas polisacáridicas, la incidencia de cepas de serogrupo C presentó un significativo descenso en el año 1998, inmediatamente después de la intervención, aunque, de una forma

suave y sostenida, la prevalencia de aislados de grupo C volvió a incrementarse en los años 1999 y 2000. Coincidiendo con este período, se desarrolla una vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupo C, utilizando una proteína mutante de la toxina diftérica o bien un toxoide tetánico como «proteína transportadora», que fue inmediatamente autorizada y aplicada en el Reino Unido en 1999, en donde se estaba sufriendo un brote epidémico por meningococos de este serogrupo. Esta vacuna rápidamente demostró un alto grado de eficacia¹⁵, por lo que las autoridades sanitarias españolas la incluyeron en el calendario vacunal a finales del año 2000. Muchas de las comunidades autónomas han ampliado hasta los niños menores de 6 años el grupo a vacunar, fundamentalmente porque la respuesta que se obtenía con la vacuna polisacáridica tenía una duración dependiente de la edad, y se estima que ésta se sitúa entre 12 y 36 meses en los niños de hasta 5 años de edad. Tras un año de aplicación de este nuevo tipo de vacuna conjugada frente a meningococo de serogrupo C, se observa una importante reducción de más del 80% en el número de casos en el grupo de edad vacunado (menores de 6 años). En el resto de los grupos etarios no se observan tendencias crecientes a excepción de las edades de 7 y 8 años, en las que se observan pequeños incrementos en las tasas por este serogrupo. Una estrecha vigilancia de la distribución de tasas en los diferentes grupos de edad permitirá poder ir replanteando la estrategia vacunal utilizada en función de las características epidemiológicas de la enfermedad, como de hecho ya viene sucediendo en algunas comunidades autónomas que están ampliando las edades de los grupos diana de esta vacuna. Si bien es un hecho constatado que la utilización de esta vacuna conjugada en individuos que han recibido previamente vacuna no conjugada (hecho muy frecuente en España) induce una respuesta inferior a la que se obtiene en personas que no han recibido vacuna antimeningocócica previa, dicha respuesta sigue siendo muy potente, con unos niveles de actividad bactericida y una concentración de anticuerpos totales superiores a los considerados protectores¹⁶; los datos de eficacia clínica en España, tras un año

de aplicación de la vacuna conjugada están, en línea con estos datos de eficacia serológica.

Es muy interesante señalar que la expresión de la cápsula no es una característica estable, ya que al ser *N. meningitidis* una bacteria naturalmente transformable, los procesos de intercambio genético pueden provocar modificaciones en el tipo de cápsula que se expresa¹⁷, con la consiguiente aparición de variantes genéticas de cepas de serogrupo C que expresen cápsula de grupo B y que evadan la respuesta inmunológica generada por la vacunación. Es importante decir que este tipo de procesos, que podrían producirse igualmente en *S. pneumoniae*, no son producto de la aplicación de campañas masivas de vacunación pero, al menos teóricamente, podrían ser seleccionados de forma positiva por las mismas¹⁸. Esta hipótesis de trabajo no debería interpretarse como un aspecto negativo para considerar la utilización de este tipo de vacunas, sino más bien como una llamada a la vigilancia en la evolución de estas enfermedades provocadas por bacterias complejas, en la era posvacunal (tabla 1).

Es muy importante recordar el hecho de que los tres microorganismos mencionados, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, son colonizadores del tracto respiratorio superior, realizándose la transmisión de persona a persona por un contacto mediante aerosoles de secreciones nasofaringeas. Las antiguas vacunas no conjugadas no producían una respuesta protectora sobre las mucosas o, si lo hacían, su intensidad era muy limitada. Por el contrario, la respuesta que se obtiene con vacuna conjugada sobre las mucosas parece ser protectora, por lo que el efecto en impedir la transmisión de la enfermedad deberá sumarse a la prevención de los propios casos clínicos, al evaluar el impacto global de estas vacunas conjugadas en la evolución de la enfermedad (tabla 1).

Finalmente, no podemos olvidar el microorganismo que tal vez va a seguir produciendo casos de meningitis y enfermedad invasora, aún por un tiempo indeterminado: el meningococo de serogrupo B. Es muy probable que en el futuro inmediato se desarrolle vacunas conjugadas frente a los serogrupos A, Y y W135, siguiendo para ello la misma estrategia que ha dado lugar a la vacuna conjugada frente a serogrupo C. Sin embargo, es más difícil llegar a conseguir una vacuna eficaz frente a serogrupo B, sobre todo por dos razones importantes: el polisacárido de grupo B es escasamente inmunógeno, y además es química e inmunológicamente idéntico a un polisacárido expresado en tejido fetal neuronal¹⁹. Así pues, se han descrito algunas estrategias alternativas²⁰ con objeto de desarrollar vacunas eficaces (generalmente de formulación proteica) frente a este tipo de microorganismos. No es fácil aventurar cuándo alguna de estas nuevas vacunas podrá estar disponible, aunque el futuro aparece hoy más cercano.

Conclusiones

Tras todo lo expuesto, podemos concluir que están disponibles en este momento vacunas de eficacia contrastada

frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis* serogrupo C y *Streptococcus pneumoniae* serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, y que ofrecen una excelente protección frente a los casos de enfermedad invasora en general, y de meningitis en particular, producidos por estos microorganismos. Sin embargo, aunque los esfuerzos que se están realizando son enormes, aún no se atisba en el horizonte inmediato el desarrollo de vacunas frente a alguno de los tipos no incluidos de momento, muy especialmente el meningococo de serogrupo B. Esto, unido a algunos interrogantes aún no suficientemente contestados sobre la evolución futura de cada una de las tres bacterias, hace que no se deba bajar la guardia en el control de este tipo de microorganismos.

Bibliografía

1. Campos J. Enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* serotipo B. Med Clin (Barc) 1999;112:16-7.
2. Hausdorff WP, Siber G, Paradiso PR. Geographical differences in invasive pneumococcal disease rates and serotype frequency in young children. Lancet 2001;357:950-2.
3. Domínguez A, Ciruela P, Martínez A, Carmona G, Torner N, Cardeñosa N, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in infants in Catalonia (Spain). Abstract book of the 19th annual meeting of the European Society for paediatric infectious diseases 2001;109.
4. Wenger JD, Pierce R, Deaver K, Franklin R, Bosley G, Pigott N, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease: a population based evaluation of the role of capsular polysaccharide serotype. J Infect Dis 1992;165:34-5.
5. Stein KE. Thymus independent and thymus dependent responses to polysaccharide antigens. J Infect Dis 1992;165:49-52.
6. Fry AM, Lurie P, Gidley M, Schmink S, Lingappa J, Fischer M, Rosenstein N. *Haemophilus influenzae* type b disease among amish children in Pennsylvania: reasons for persistent disease. Pediatrics 2001;108:E60.
7. Musser JM, Kroll JS, Moxon ER, Selander RK. Clonal population structure of encapsulated *Haemophilus influenzae*. Infect Immun 1988;56:1837-45.
8. Peter G, Klein JO. Pneumococcal vaccine. Pediatr Rev 1996; 17:335-41.
9. García Martín F, Ruiz Contreras J. Vacunas neumocócicas: ¿una solución a diferentes problemas? An Esp Pediatr 2000;52: 207-11.
10. Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al, and the Northern California Kaiser permanent vaccine study Center Group. Efficacy, safety and immunogenicity of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:187-95.
11. Fenoll A, Jado I, Vicioso D, Berrón S, Yuste JE, Casal J. *Streptococcus pneumoniae* in children in Spain: 1990-1999. Acta Paediatr 2000;89:44-50.
12. Maiden MCJ. Population structure of *Neisseria meningitidis*. En: Ferreirós C, Criado MT, Vázquez J, editors. Emerging strategies in the fight against meningitis: molecular and cellular aspects. Norfolk: Horizon Scientific press, 2002; p. 151-69.
13. Berrón S, De la Fuente L, Martín E, Vázquez JA. Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17:85-99.

14. Salleras L, Domínguez A. Estrategias de vacunación frente al meningococo del serogrupo C en España. Vacunas 2001;2(Supl 2):10-7.
15. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet 2000;357:195-6.
16. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Richmond P, Southern J, Miller E. Influence of prior meningococcal C polysaccharide vaccination on the response and generation of memory after meningococcal C conjugate vaccination in young children. J Infect Dis 2001;184:377-80.
17. Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B, Wenger JD, Stephens D. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:271-6.
18. Maiden MCJ, Spratt BG. Meningococcal conjugate vaccines: new opportunities and new challenges. Lancet 354:615-6.
19. Finne J, Leinonen M, Makela PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis: implications for vaccine development and pathogenesis. Lancet 1983;2:355-7.
20. Poolman JT, Feron C, Desquene G, Denoël PA, Dessoy S, Goraj KK, et al. Outer membrane vesicles and other options for a meningococcal B vaccine. En: Ferreirós C, Criado MT, Vázquez J, editors. Emerging strategies in the fight against meningitis: molecular and cellular aspects. Norfolk: Horizon Scientific press, 2002; p. 133-49.