

Vacuna del meningococo, ¿necesidad de revacunaciones?

MARÍA GARCÉS-SÁNCHEZ^a Y JAVIER DÍEZ-DOMINGO^b

^aCentro de Salud Torrent-2. Instituto de Vacunas de Valencia (VIVA). Valencia.

^bCentro de Salud Nazaret. Instituto de Vacunas de Valencia (VIVA). Valencia. España.

El impacto a corto plazo en nuestro país de la vacunación sistemática con la vacuna conjugada de polisacáridos (VPSC) frente a meningococo C (MCC) ha sido espectacular. Ya en el primer cuatrimestre del año 2001, se observó un descenso del 90% de la tasa de incidencia en los niños vacunados, sobre todo en aquellos grupos que presentaban mayor tasa de ataque, como los menores de un año, en los que se pasó de una incidencia de 12,6 casos por 100.000 niños menores de un año, en el primer cuatrimestre de 1999/2000, a 1,4 casos en el mismo período de 2001/2002. En la actualidad, la tasa global de incidencia en la población es de 2,75 casos por 100.000 habitantes al año^{1,2} (tabla 1). Por el contrario, se ha apreciado una tendencia creciente de las tasas de ataque en los grupos de mayor edad, los cuales recibieron la vacuna polisacárida (VPS) en la primera campaña vacunal. En teoría, si la vacuna conjugada puede incidir en el estado del portador en nasofaringe, consigue interrumpir la

transmisión del microorganismo y tiene, por tanto, efecto protector², éste debería verse reflejado en las tasas de incidencia de los grupos no vacunados, como los adolescentes. El escaso impacto de este efecto en nuestro país podría explicarse porque los niños menores de 6 años, que son la cohorte que ha recibido la vacunación sistemática, presentan tasas de portadores muy bajas, motivo por el cual la disminución de la transmisión es menor. Por otro lado, la VPS que fue aplicada sobre los adolescentes españoles, a pesar de la disminución drástica de incidencia que produjo en un primer momento³⁻⁷, tiene un pico máximo, al mes de haber recibido la vacunación, del número de anticuerpos y de la actividad bactericida y declina rápidamente durante los 2 años siguientes a ésta, ya que es poco inmunógena, puesto que sólo produce estimulación timoindependiente, sin generar memoria inmunológica⁸. Además, está demostrado el fenómeno de la tolerancia inmunológica o hiporrespuesta tras la revacunación con nuevas dosis de la misma vacuna^{9,10}. Por ello, es recomendable el uso de VPSC cuando sea necesaria la revacunación^{6,11}. Estas observaciones han hecho que algunas comunidades autónomas hayan ampliado la edad de vacunación hasta los 19 años¹².

Puntos clave

- El impacto epidemiológico inicial de la vacuna de polisacáridos conjugada (VPSC) contra meningococo C (MCC), tras su inclusión en el calendario oficial de vacunaciones en octubre del año 2000, ha sido espectacular.
- Existen varias lagunas de conocimiento respecto a esta vacuna: ¿va a ocurrir un recambio del nicho ecológico por otros serogrupos no vacunales?, ¿de qué forma se va a modificar la epidemiología de las infecciones por meningococo C?, ¿será necesario revacunar, en algún momento, a los niños que están recibiendo la vacuna durante la lactancia?
- La duración de la eficacia de la vacuna frente a las infecciones por meningococo C (MCC) no está definida. Se trata de una nueva vacuna y no hay experiencias a largo plazo con ella.
- Serán los sistemas de vigilancia epidemiológicos los que controlen la evolución de la enfermedad, de manera que se puedan adoptar medidas extraordinarias de revacunación en grupos de edad, si se demuestra una pérdida de la efectividad con el paso del tiempo.

Características de la vacuna

Esta vacuna conjugada se autorizó en España en agosto del año 2000². Utiliza como antígeno un oligosacárido de la cápsula al que se une, de forma covalente, una fracción proteínica (proteína transportadora) que transforma el comportamiento timoindependiente del polisacárido (PS) en timodependiente, lo que cambia las propiedades antigénicas, como se indica en la tabla 2. Destacamos que genera una elevada respuesta inmunógena desde los 2 meses de edad y que estimula el desarrollo de inmunidad de mucosas, con lo cual disminuye el número de portadores sanos y puede provocar un efecto comunitario. La vacuna fue autorizada por su capacidad de producir una seroconversión con elevados valores de anticuerpos y de gran avidez, y se hizo incluso con ausencia de estudios de eficacia, extrapolando que su comportamiento sería igual al de otras vacunas conjugadas^{13,14}. Fue de gran importancia el programa de vigilancia epidemiológica para supervisar el impacto de la vacunación en la incidencia de la enfermedad¹⁵. La inmunogenia estimada a corto plazo para todos los grupos de edad fue superior al 90%^{16,17}, con excelentes datos de seguridad y con un porcentaje de reducción de la enfermedad,

Tabla 1. Evolución de la tasa de incidencia (por 100.000 habitantes) de la enfermedad meningocócica en el quinquenio 1997-2002 (por comunidades autónomas y en el total del Estado español)

| | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 |
|----------------------|-------|------|------|------|------|------|
| Andalucía* | 5,10 | 3,67 | 4,75 | 4,62 | 2,09 | 2,71 |
| Aragón | 4,33 | 3,06 | 2,73 | 2,99 | 1,63 | 1,80 |
| Asturias | 6,30 | 2,83 | 3,13 | 3,62 | 1,34 | 2,99 |
| Baleares | 5,86 | 4,75 | 5,81 | 2,42 | 1,74 | 3,59 |
| Canarias* | 1,82 | 2,20 | 2,68 | 1,98 | 2,64 | 1,64 |
| Cantabria | 10,33 | 2,28 | 5,32 | 9,88 | 7,61 | 5,71 |
| Castilla-La Mancha | 4,70 | 2,11 | 3,03 | 2,09 | 1,56 | 2,60 |
| Castilla y León | 5,67 | 1,68 | 1,77 | 2,58 | 1,21 | 1,26 |
| Cataluña | 5,14 | 1,98 | 1,80 | 2,21 | 1,44 | 2,55 |
| Comunidad Valenciana | 4,77 | 3,10 | 3,53 | 3,87 | 2,70 | 2,47 |
| Extremadura | 4,13 | 1,67 | 2,22 | 2,58 | 2,11 | 1,19 |
| Galicia | 10,33 | 4,42 | 3,69 | 4,91 | 3,62 | 3,29 |
| Madrid | 5,46 | 2,19 | 3,50 | 3,93 | 2,70 | 2,97 |
| Murcia | 7,50 | 3,19 | 4,62 | 3,33 | 2,51 | 1,87 |
| Navarra* | 3,26 | 2,84 | 3,40 | 2,26 | 1,88 | 3,00 |
| País Vasco | 4,62 | 3,94 | 3,62 | 4,22 | 3,55 | 6,53 |
| La Rioja | 6,98 | 0,39 | 0,77 | 0,39 | 1,94 | 1,16 |
| Ceuta | 1,36 | 0,00 | 4,11 | 1,36 | 2,70 | 0,00 |
| Melilla | 6,84 | 0,00 | 1,55 | 0,00 | 3,02 | 4,47 |
| Total estatal | 5,45 | 2,82 | 3,34 | 3,53 | 2,30 | 2,75 |

*Comunidades que no aplicaron la vacuna de polisacáridos bivalente A+C en el período 1996-1997.
 Fuente: EDO (centro nacional de epidemiología).

Tabla 2. Diferencias entre las características inmunológicas de los estímulos timoindependientes (vacunas de polisacáridos simples) y los estímulos timodependientes (vacunas de polisacáridos conjugados)

| | Inmunidad timoindependiente | Inmunidad timodependiente |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| Inmunogenia en menores de 2 años | No | Sí |
| Cantidad de anticuerpos | Bajo | Elevada |
| Eficacia protectora en menores de 2 años | No | Sí |
| Memoria inmunológica | No | Sí |
| Duración de la protección | Limitada | A largo plazo |
| Inmunidad de mucosas | No | Sí |
| Tolerancia inmunológica | Posible | No |

para el intervalo etario de 0 a 19 años, del 86,7%. Además, se ha observado una reducción del 66% en portadores del serogrupo C, de edades comprendidas entre 15 y 17 años, un año después de la introducción de la vacuna, con un porcentaje de reducción de la tasa de ataque en no vacunados del 67% (IC del 95%; 52-77)¹⁸. La efectividad protectora de la vacuna ha sido estimada en un 93% (IC del 95%; 39-99)¹⁹.

En nuestro país, su inclusión en el calendario oficial de vacunaciones, en octubre del año 2000, tuvo por objeto proteger al grupo diana (la cohorte de 0 a 6 años de edad)^{20,21} que, por su edad inferior a 2 años en el momento de la anterior vacunación, no recibió la vacuna, y si la había recibido iba a tener valores serológicos muy bajos de protección. Posteriormente, se vacunó hasta los 19 años en algunas comunidades autónomas.

Controversias

Existen varias lagunas de conocimiento respecto a esta vacuna: ¿va a ocurrir un recambio del nicho ecológico por otros serogrupos no vacunales?, ¿de qué forma se va a modificar la epidemiología de las infecciones por MCC?, ¿será necesario revacunar, en algún momento, a los niños que están recibiendo la vacuna durante la lactancia? Nos centraremos en esta última cuestión.

¿Será necesaria la revacunación de las cohortes de niños vacunados a partir del año 2000 con la vacuna conjugada de polisacáridos?

La duración de la eficacia de la vacuna frente a las infecciones por MCC no está definida. Se trata de una nueva vacuna y no hay experiencias a largo plazo con ella.

El efecto protector de la VPSC depende, en gran parte, de la memoria inmunológica de los linfocitos T. Esta memoria se estimula con la vacuna conjugada y se puede demostrar por la respuesta inmunitaria que provoca una dosis de vacuna de polisacáridos simples, a los 18 meses, en niños que han sido vacunados previamente con VPSC: elevación rápida de gran cantidad de anticuerpos, fundamentalmente de tipo IgG, con gran avidéz y capacidad opsofagocítica. Estudios realizados en Reino Unido y Gambia demuestran la persistencia de anticuerpos y de memoria inmunológica a los 4 y 5 años de haber recibido diferentes pautas de VPSC, con valores medios geométricos protectores^{22,23}.

A pesar de ello, la duración de la memoria inmunológica con capacidad protectora está poco clara y sobre ella puede influir el efecto revacunación de contactos repetidos con MCC, cuando el microorganismo circula por la población entre portadores sanos, como se objetiva en los niños gambianos vacunados que presentan unos valores medios geométricos 10 veces superiores a los niños ingleses, por una mayor exposición a MCC al residir en una zona muy endémica²².

La vacunación tiene un importante efecto de disminución del estado de portador nasofaríngeo¹⁸, al provocar una buena respuesta inmunitaria local. Por tanto, tras la vacunación universal, el microorganismo puede dejar de circular y los contactos repetidos con éste desaparecer, lo que puede conllevar a una pérdida de la inmunidad con el avance de la edad en los sujetos que se vacunaron en los primeros meses de vida. Si esto ocurriera, podría aumentar el número de casos en sujetos vacunados hace tiempo. Podría también ocurrir que los contactos repetidos con *Neisseria lactamica*, que provoca una reacción inmunitaria cruzada con MCC, mantuvieran un estado de inmunidad permanente y no se produjera este incremento de casos o que los contactos repetidos con MCC no fueran imprescindibles para mantener un buen grado inmunológico protector.

Serán los sistemas de vigilancia epidemiológicos los que vayan controlando la evolución de la enfermedad, de manera que se puedan adoptar medidas extraordinarias de revacunación en grupos de edad si se demuestra una pérdida de la efectividad vacunal con el paso del tiempo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. ● Salleras L, Domínguez A, Cardenosa N. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine. *Vaccine* 2003;21:729-33.
2. ● Zhang Q, Pettitt E, Burkinshaw R, Race G, Shaw L, Finn A. Mucosal immune responses to meningococcal conjugate polysaccharide vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:209-13.
3. ● Pereiro I, Díez-Domingo J, Morant A, Gimeno C, Lerma M, San-Martín M, et al. Epidemiological pattern of meningococcal disease in Valencia, Spain. Impact of a mass immunization campaign with meningococcal C polysaccharide vaccine. *Scand J Infect Dis* 2001;33:581-4.
4. González de Aledo A, García Merino J. Seroprevalencia de anticuerpos bactericidas frente al meningococo C en Cantabria después de la campaña de vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 1998;72:365-74.
5. Delgado E, Vázquez J, García J, González J, Martínez F, Berron S, et al. Niveles de anticuerpos bactericidas contra meningococo C después de la vacunación a niños entre 2 y 6 años en Andalucía. *Rev Esp Salud Pública* 2000;74:433-44.
6. ● Alcalá B, Vázquez J. Situación de la cepa epidémica de *Neisseria Meningitidis* C:2b:P1.2,5 después de la vacunación A+C. *Rev Esp Salud Pública* 2000;74:377-9.
7. Goicoechea M, Fullana A, Momparler P, Redondo MJ, Brines J, Bueno F. Evolución de la enfermedad meningocócica en la población infantil de la Comunidad Valenciana (1996-2000). Efectividad de la vacunación meningocócica A+B. *Rev Esp Salud Pública* 2003;77:125-42.
8. Skull SA, Butler JR. Meningococcal vaccination for adolescents? An economic evaluation in Victoria. *J Pediatr Child Health* 2001;37:28S-33S.
9. ●● Zhang Q, Lakshman R, Burkinshaw R, Choo S, Everard J, Akhtar S, et al. Primary and booster mucosal immune responses to meningococcal group A and C conjugate and polysaccharide vaccines administered to University students in the United Kingdom. *Infect Immun* 2001;69:4337-41.
10. ● Richmond P, Keczmariski 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;181:761-4.
11. ●● Pollard AJ, Levin M. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:333-45.
12. Vázquez JA. Evaluación de la campaña de inmunización frente a meningococo de serogrupo C en España. *An Esp Pediatr* 2002;57:3-6.
13. Balmer P, Borrow R, Millar E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol* 2002;51:717-22.
14. Peter G. Update on meningococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:311-2.
15. Trotter CL, Ramsay ME, Kaczmariski EB. Meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England and Wales: coverage and initial impact of the campaign. *Commun Dis Public Health* 2002;5:220-5.
16. ● McLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:2795-801.
17. ● Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001;183:160-3.
18. ● Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmariski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003;326:365-6.
19. ● Bose A, Coen P, Tully J, Viner R, Booy R. Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine in teenagers in England. *Lancet* 2003;361:675-6.
20. Salleras L, Domínguez A, Cardenosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine* 2003;21:725-8.
21. Generalitat Valenciana. Vacuna conjugada contra el meningococo serogrupo C. Monografía sanitaria, serie E, n.º 32. Valencia: Generalitat Valenciana, 2000.
22. ● McLennan J, Obaro S, Deeks J, Lake D, Elie C, Carlone G, et al. Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy. *J Infect Dis* 2001;183:97-104.
23. ● Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton J, Deane S, et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002;186:1353-7.