

ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA EN ESPAÑA: DE LA EPIDEMIOLOGÍA A LAS ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

¹ Raúl Ayala Velasco

² Alejandro García Pérez

³ Irene Montoro Montero

³ Elisa Cisneros Leralta

³ Natalia González Quero

³ Elisa Salamanca Postigo

¹ Enfermero. Centro Salud el Sardinero. Santander, Cantabria (España).

² Enfermero. Centro Salud La Mejostilla. Cáceres (España).

³ Departamento Médico, GSK, Tres Cantos. Madrid (España).

Dirección de contacto: raul30373@hotmail.com

Cómo citar este artículo:

Ayala Velasco R, García Pérez A, Montoro Montero I, Cisneros Leralta E, González Quero N, Salamanca Postigo E. Enfermedad meningocócica invasiva en España: de la epidemiología a las estrategias de vacunación. *RIdEC* 2022; 15(2):49-61.

Fecha de recepción: 22 de marzo de 2022.

Aceptada su publicación: 18 de octubre de 2022.

Resumen

Objetivo: ofrecer a los profesionales de enfermería la evidencia científica más reciente sobre la enfermedad meningocócica invasiva (EMI), para responder a sus desafíos como comunicadores de primera línea sobre salud e inmunización de la ciudadanía.

Métodos: revisión no sistemática, búsqueda bibliográfica en PubMed sobre epidemiología, presentación clínica, factores de riesgo de la EMI y vacunación frente a meningococo, con análisis narrativo. Se examinaron datos epidemiológicos sobre la EMI en España/Europa y recomendaciones de vacunación en España.

Resultados: en España y Europa, el serogrupo meningocócico B (MenB) causa la mayoría de los casos de EMI y afecta principalmente a lactantes (< 1 año) y niños de 1-4 años. Durante muchos años, MenC ha sido el segundo serogrupo más frecuente en España. Sin embargo, el número de casos de MenC fue disminuyendo gracias a la vacunación. Actualmente, MenB se mantiene como el serogrupo predominante, seguido de MenW y MenY. El desarrollo de una vacuna efectiva frente a MenB ha supuesto un reto, pero los avances científicos recientes han permitido el desarrollo de dos vacunas efectivas frente a MenB. Solo una de ellas está indicada en lactantes y niños pequeños.

Conclusiones: esta revisión proporciona a los profesionales de enfermería información actualizada sobre la EMI y la vacunación antimeningocócica, que puede serles de ayuda en su labor de informar a padres y pacientes. Además, complementa los conocimientos sobre la administración y gestión de estas vacunas en la práctica diaria para prestar unos cuidados de calidad, eficaces y eficientes.

Palabras clave: infección meningocócica; enfermedad meningocócica invasiva; *Neisseria meningitidis*; serogrupo; vacuna antimeningocócica; pandemias.

Abstract

Invasive Meningococcal Disease in Spain: from epidemiology to vaccination strategies

Objective: to offer nursing professionals the most recent scientific evidence about Invasive Meningococcal Disease (IMD), in order to give an answer to their challenges as first line communicators regarding health and immunization in the community.

Methods: a non-systemic review, bibliographic search in PubMed on epidemiology, clinical presentation, risk factors for IMD and vaccination against meningococcus, with narrative analysis. Epidemiological data on IMD in Spain / Europe was examined, as well as recommendations for vaccination in Spain.

Results: in Spain and Europe, meningococcal serogroup B (MenB) causes the majority of IMD cases, and it affects mainly infants (< 1-year-old) and 1-to-4-year-old children. For many years, MenC has been the second most frequent serogroup in Spain; however, the number of MenC cases has been reduced due to vaccination. Currently, MenB is still the prevailing serogroup, followed by MenW and MenY. Developing an effective vaccine against MenB has represented a challenge, but recent scientific advances have led to the creation of two effective vaccines against MenB. Only one of them has the indication for infants and small children.

Conclusions: this review provides updated information on IMD and antimeningococcal vaccination to nursing professionals, which can be helpful for their task of informing parents and patients. Besides, it complements their knowledge on administration and management of these vaccines in daily practice, in order to offer good-quality care which is effective and efficient.

Key words: meningococcal infection; invasive meningococcal disease; *Neisseria meningitidis*; serogroup; antimeningococcal vaccine; pandemics.

Introducción

La meningitis es una inflamación de las meninges (membranas que protegen y cubren el cerebro y la médula espinal) que progresa rápidamente. Constituye un problema importante de salud pública, afectando a casi tres millones de personas en el mundo y causando más de 300.000 muertes anuales (1). La meningitis puede estar causada por virus, bacterias, hongos y, rara vez, medicamentos. La etiología más común es la viral y el tipo más grave, la meningitis bacteriana (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha elaborado un plan de acción para la erradicación de la meningitis en 2030. El primer pilar de este plan consiste en prevenir la meningitis bacteriana mediante vacunación (3). Entre las bacterias causales se encuentran *Neisseria meningitidis* o meningococo, *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib); *Streptococcus agalactiae* o estreptococo del grupo B, *Listeria monocytogenes* y *Escherichia coli*. La introducción de vacunas frente a algunos de estos patógenos ha modificado el perfil epidemiológico de la meningitis bacteriana (3). Así, la meningitis por Hib, anteriormente la más frecuente en niños menores de 5 años, ahora, en la era posvacunal, es la más infrecuente; ha disminuido un 50% en el mundo (3) y aún más ($\geq 90\%$) en los países desarrollados (4).

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI), cuya presentación clínica principal es la meningitis meningocócica, cursa como epidemia con brotes de tamaño diverso y como endemia con casos esporádicos (5). La EMI se da en todas las edades, pero sobre todo entre lactantes (niños menores de 1 año), niños de 1 a 4 años, seguidos de adolescentes y adultos jóvenes (3,5-7). La prevalencia de la EMI y la distribución de serogrupos varían según la región (3). La mayor carga de EMI se da en las epidemias de estaciones secas en el llamado "cinturón de la meningitis": regiones del África subsahariana de Senegal a Etiopía (3). Los serogrupos meningocócicos (Men) responsables de la mayoría de los casos de EMI son A, B, C, W, X e Y (3). En España y el resto de Europa, MenB produce la mayoría de los casos (6-9).

El ser humano es el único reservorio del meningococo (10%-35% de las personas) (10,11). Los adolescentes muestran las tasas más altas de portación; los jóvenes de 19 años son los portadores más habituales (portación media: 23,7%), seguidos por personas de 30 (13,1%) y 50 años (7,8%), niños de 10 años (7,7%) y bebés (4,5%) (12). La nasofaringe es el único

reservorio natural, donde sobrevive como comensal inocuo, transmitiéndose a través de gotículas de las secreciones respiratorias de enfermos y portadores asintomáticos (10,13). En pocos casos, por razones no totalmente esclarecidas, algunas bacterias superan las defensas del organismo y escapan de la nasofaringe hacia la sangre causando EMI (10). Al alcanzar el torrente sanguíneo, el meningococo se reproduce, causando sepsis y fallo orgánico y/o atraviesa la barrera hematoencefálica hasta alcanzar el epitelio meníngeo (14).

Durante muchos años se dispuso de vacunas frente a MenA, MenC, MenW y MenY y las recomendaciones correspondientes de vacunación se incorporaron a los Programas Nacionales de Inmunización (PNI) de todo el mundo (3), también en España (15). Sin embargo, el desarrollo de una vacuna efectiva frente a MenB supuso un enorme reto para los investigadores durante muchos años. Solo los avances recientes en vacunología inversa han permitido alcanzar este objetivo (16).

La pandemia por COVID-19 ha sometido a los sistemas sanitarios de todo el mundo a una presión extrema. Paradójicamente, aunque esta pandemia subrayara los beneficios de las vacunas para la humanidad, también interrumpió programas de inmunización que salvan vidas (17). Uno de los aprendizajes tras la primera ola de pandemia por COVID-19 y la reanudación de las vacunaciones que fueron interrumpidas es la importancia de que el personal sanitario siga informando a la población sobre la vacunación (17). Los profesionales de enfermería constituyen un eslabón fundamental para resolver las preocupaciones, informar y dar respuesta a las dudas que se les plantean diariamente sobre vacunas, con un lenguaje comprensible. Su papel es esencial en la reanudación de los programas, la gestión de las campañas de vacunación y, en última instancia, la "derrota" de la meningitis, algo complejo y que implica una buena coordinación entre los programas de vacunación y su implementación (18,19). Por todo ello, se ofrece una actualización sobre la prevención de la EMI en la práctica diaria de enfermería, con énfasis en el MenB, causante de la mayoría de los casos en España.

Métodos

Diseño

Entre febrero de 2020 y octubre de 2022 se efectuó una revisión no sistemática de la bibliografía y de la evidencia científica publicadas.

Estrategia de búsqueda

La revisión se llevó a cabo buscando los términos y las combinaciones siguientes en PubMed: *epidemiology, clinical presentation, pathology, risk factors, invasive meningococcal disease, meningococcal vaccines, Neisseria meningitidis*. La búsqueda bibliográfica y la extracción de información fue realizada por seis personas. También se seleccionaron artículos, documentos técnicos y científicos, bases de datos y sitios web de organizaciones y organismos oficiales de salud que contuvieran datos epidemiológicos de Europa y España sobre EMI, presentación clínica, factores de riesgo, información sobre vacunas antimeningocócicas y recomendaciones de vacunación.

También se seleccionaron artículos científicos, además de los encontrados en PubMed, en guías de práctica clínica, informes de organismos de salud internacionales, ministerios de sanidad, consejerías de salud e información de producto de agencias de medicamentos. Para minimizar el número de referencias bibliográficas se han escogido algunas referencias entre varias con la misma información.

No se aplicó ningún límite temporal para la recuperación de documentos.

Análisis de datos

Se extrajeron los datos cuantitativos y cualitativos de interés para este artículo y en línea con el objetivo del mismo. Se ha realizado una revisión narrativa.

Resultados

Búsqueda bibliográfica

En la búsqueda bibliográfica se seleccionaron artículos científicos encontrados en PubMed (51), guías de práctica clínica (2), informes de organismos de salud internacionales (15), ministerios de sanidad (12), consejerías de salud (10) e información

de producto de agencias de medicamentos (8). Para minimizar el número de referencias bibliográficas en este artículo se han escogido algunas referencias entre varias que contienen la misma información.

En la Figura 1 se resume el contexto, los resultados y el impacto de esta revisión bibliográfica para los profesionales sanitarios.

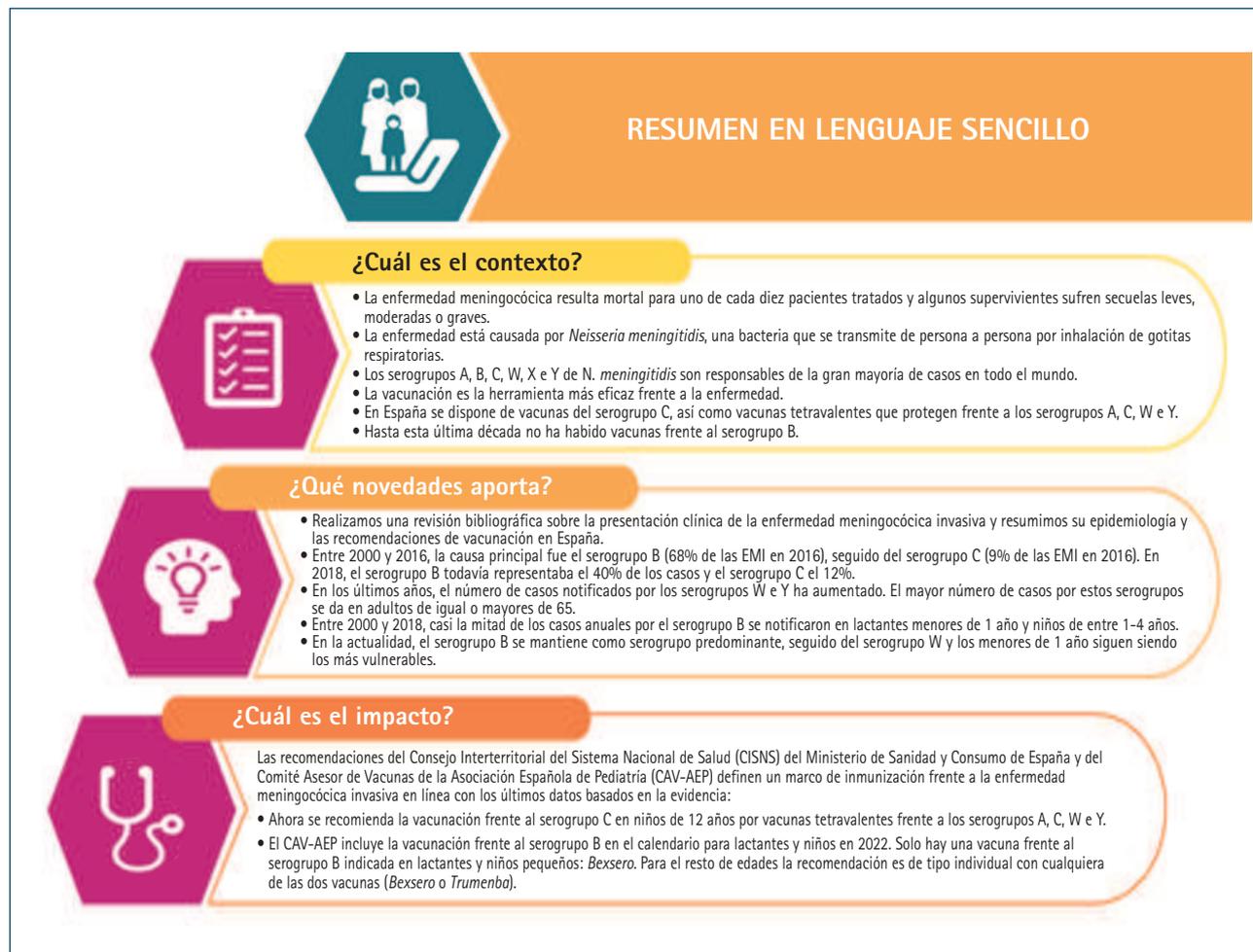


Figura 1. Resumen en lenguaje sencillo

Factores de riesgo y presentación clínica

La EMI, cuyos factores de riesgo dependen del huésped, el microorganismo y el ambiente (Figura 2), es una urgencia médica que requiere tratamiento clínico inmediato (19). Desde que aparecen los síntomas, causa la muerte de la mitad de los pacientes no tratados y del 10% de la totalidad en solo 48 horas. Además, puede producir secuelas neurológicas, cognitivas y motoras en el 20% de los pacientes (3). El 10% de los niños que sobrevive a MenB sufre una discapacidad importante y al menos un tercio experimenta déficits de la función física, cognitiva y ejecutiva (crisis epilépticas, amputaciones de miembros, sordera y alteraciones visuales) (20). Los síntomas fulminantes pueden instaurarse rápidamente tras un cuadro clínico inicial leve. El fallo multiorgánico y la muerte ocurren en horas (21). El periodo medio de incubación entre la invasión sanguínea del meningococo y los síntomas es de cuatro días, pero varía desde dos hasta diez días (3).

Los síntomas característicos de la EMI son rigidez de cuello, fiebre, confusión, fotofobia, cefalea y vómitos; los síntomas tempranos pueden confundirse con los de la gripe o el resfriado común. En niños mayores de 5 años a menudo se observa también fiebre, irritabilidad y agitación. Algunos bebés lloran sin consuelo y a veces muestran una fontanela abultada 12-15 horas después del comienzo de los síntomas. Las crisis epilépticas suceden en bebés y pacientes mayores en las primeras 24 horas. La sepsis ocurre en las primeras 12 horas y el síntoma característico es la erupción purpúrica; cursa también con



Figura 2. Factores de riesgo para la EMI

colapso circulatorio, dolor en miembros inferiores, frialdad periférica y palidez cutánea. La inflamación meníngea ocasiona asimismo edema, aumento de la presión intracraneal, herniación cerebral y muerte (3,22).

Por último, los adolescentes pueden sufrir en ocasiones síntomas gastrointestinales atípicos causados por una cepa hipervirulenta MenW, asociada a una alta letalidad. Por esto, es importante que los profesionales sanitarios de primera línea conozcan esta presentación clínica inusual pero grave, para poder garantizar un diagnóstico y un tratamiento tempranos (22).

Epidemiología de la EMI en España

En España, la enfermedad meningocócica está incluida en la lista de enfermedades de declaración obligatoria, lo que significa que "los casos que cumplen los criterios de declaración de acuerdo con el protocolo de vigilancia se notifican a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)", que los analiza por temporada epidemiológica (desde la semana 41 de un año hasta la semana 40 del año siguiente) (6). La incidencia de la EMI en España ha seguido una tendencia ascendente desde la temporada 2014-2015, aumentando en 2017-2018 un 27,6% frente a la temporada anterior (6,15). Respecto a los grupos de edad, el perfil epidemiológico en España no ha variado en los últimos años: lactantes y niños de 1-4 años siguen siendo el principal grupo afectado por la EMI (6,7,9,15) (Gráfico 1).

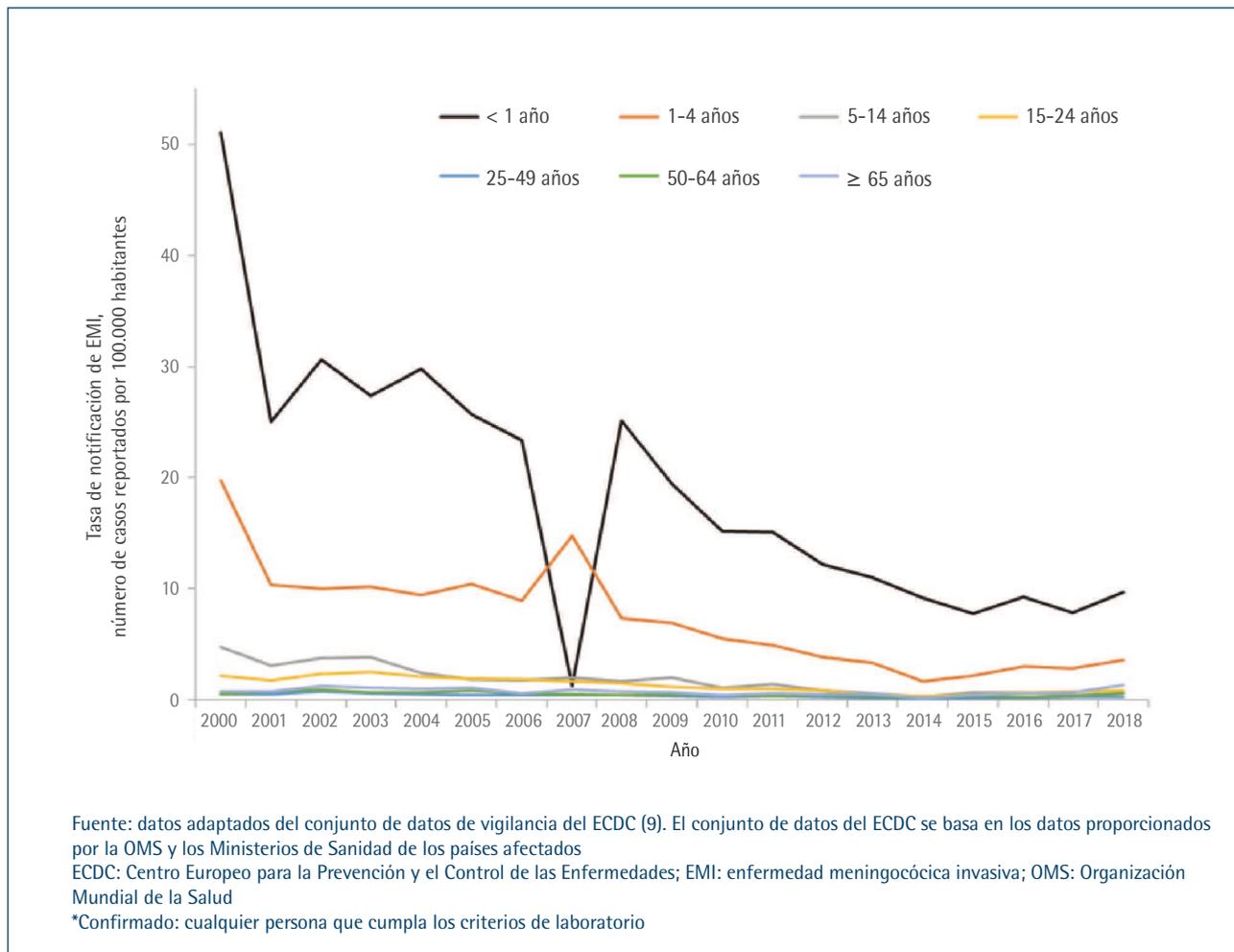


Gráfico 1. Tasa de notificación de EMI (número de casos notificados y confirmados* por 100.000 habitantes) por grupos de edad en España, 2000-2018

En España, desde hace unos veinte años, MenB ha causado la mayoría de los casos (6,9,15) (Gráfico 2), mientras que MenC era el segundo serogrupo más frecuente.

Vacunación frente al meningococo: vacunas disponibles y recomendaciones de vacunación en España

Vacunas frente a MenC y MenACWY

Se dispone de tres vacunas MenC, dos de ellas conjugadas con un mutante no tóxico de la toxina diftérica (MenC-CRM, *Menjugate*, GSK y *Meningitec*, Nuron Biotech) y otra con el toxoide tetánico (MenC-TT, *NeisVac-C*, Pfizer) (23,24) (Tabla 1). Por otra parte, existen tres vacunas tetravalentes MenACWY (MenACWY-TT, *Nimenrix*, Pfizer; MenACWY-TT, *MenQuadfi*, Sanofi; y MenACWY-CRM, *Menveo*, GSK) (Tabla 1), indicadas para la inmunización activa frente a los serogrupos incluidos en la vacuna (23,24).

La vacuna MenACWY-CRM se administra en una sola dosis. Para garantizar niveles óptimos de anticuerpos frente a los serogrupos vacunales, el programa de vacunación primaria debe terminarse un mes antes de la posible exposición a MenACWY (Tabla 1; *Menveo*-Ficha técnica). Las tres vacunas MenACWY se pueden administrar concomitantemente con las vacunas propias de la edad en lugares de inyección separados y lados opuestos. Las inyectadas en una misma extremidad deben distanciarse 2,5 cm como mínimo, para individualizar las posibles reacciones locales (23). Además, MenACWY-CRM se puede coadministrar con vacunas para viajeros (fiebre amarilla, encefalitis japonesa, fiebre tifoidea y rabia) (Tabla 1; *Menveo*-Ficha técnica).

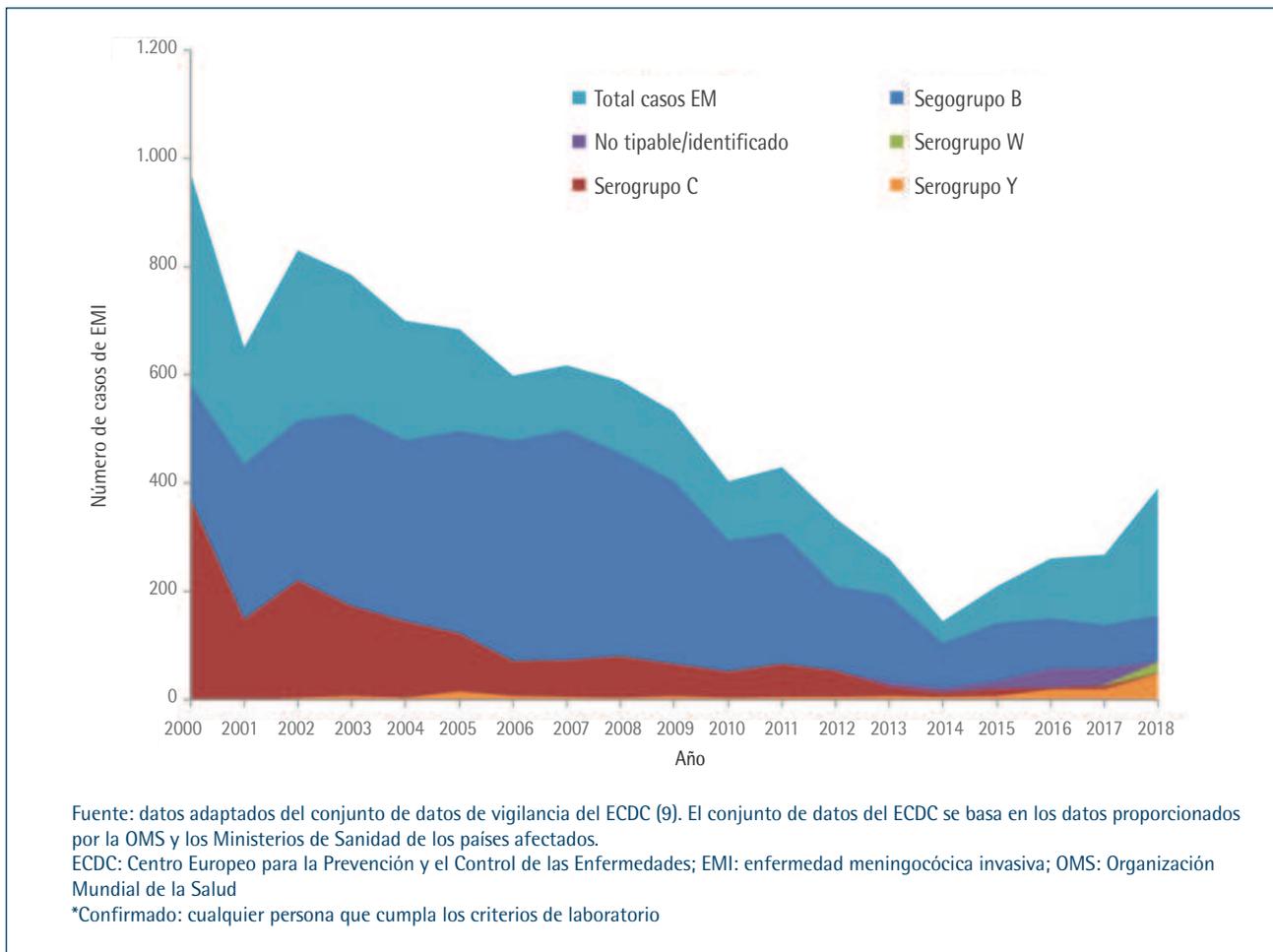


Gráfico 2. Distribución de casos notificados y confirmados* de EMI por serogrupo, 2000-2018

Tabla 1. Vacunas antimeningocócicas disponibles en España			
	Laboratorio	Ficha técnica del producto	Edad en la que está indicada
Vacunas MenC			
MenC-CRM, <i>Menjugate</i>	GSK	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/79867/FT_79867.pdf	Individuos a partir de 2 meses de edad
MenC-CRM, <i>Meningitec</i>	Nuron Biotech	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69333/FT_69333.pdf	Individuos a partir de 2 meses de edad
MenC-TT, <i>NeisVac-C</i>	Pfizer	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64096/FT_64096.pdf	Individuos a partir de 2 meses de edad
Vacunas MenACWY			
MenACWY-TT, <i>Nimenrix</i>	Pfizer	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/12767004/FT_12767004.pdf	Individuos a partir de 6 semanas de edad
MenACWY-TT, <i>MenQuadfi</i>	Sanofi	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201483001/FT_1201483001.pdf	Individuos a partir de 12 meses de edad

Tabla 1. Vacunas antimeningocócicas disponibles en España (continuación)

	Laboratorio	Ficha técnica del producto	Edad en la que está indicada
MenACWY-CRM, Menveo	GSK	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/10614003/FT_10614003.pdf	Individuos a partir de 2 años de edad
Vacunas MenB			
4CMenB, Bexsero	GSK	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/112812001/FT_112812001.pdf	Individuos a partir de 2 meses de edad
MenB-FHbp, Trumenba	Pfizer	https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171187001/FT_1171187001.pdf	Individuos a partir de 10 años de edad
4CMenB: vacuna de 4 componentes frente al serogrupo meningocócico B; CRM: mutante no tóxico de la toxina diftérica; MenACWY: meningococo (serogrupo) A, C, W e Y; MenB-FHbp: vacuna de dos componentes frente al serogrupo meningocócico B; MenC: meningococo (serogrupo) C; TT: toxoide tetánico			

En España, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) incluyó la vacuna conjugada MenC en su programa de inmunización pediátrica en el año 2000. Tras varias actualizaciones, la última recomendación (una dosis a los 4 meses y una dosis a los 12 meses con vacuna conjugada frente a MenC y una dosis de vacuna frente a MenACWY a los 12 años de edad, con un rescate progresivo hasta los 18 años de los nacidos entre 2001 y 2006) se publicó en marzo de 2019 (15).

Actualmente, el CISNS recomienda la vacuna antimeningocócica MenC a los 4 y 12 meses de edad y no contempla la vacunación frente a MenACWY en población infantil más allá de la dosis comentada de la adolescencia (25), quedando sujeta su inclusión a la potencial existencia de aumentos en la incidencia de MenW y MenY en la infancia (15,23). Andalucía, Castilla y León, Melilla, Murcia y Baleares son las únicas regiones que incluyen la vacuna MenACWY a los 12 meses en sustitución de la vacuna frente a MenC (Tabla 2).

Tabla 2. Programas de vacunación frente a meningococo en algunas comunidades autónomas españolas

Programas de vacunación con MenACWY	Comunidad autónoma española	Enlaces de información
Vacunación con MenACWY a los 12 años	Nacional	https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf
Vacunación con MenACWY a los 12 meses, en sustitución de la vacuna frente a MenC	Andalucía	https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/csafaCalendarioVacunacion2020.pdf https://www.andavac.es/calendario-vacunaciones/
	Castilla y León	https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/calendario-vacunal-toda-vida.ficheros/1349333-ORDEN%20SAN_386_2019%20Calendario%20oficial%20vacunaci%C3%B3n%20toda%20la%20vida%20Castilla%20y%20Le%C3%B3n%20.pdf
	Melilla	https://www.melilla.es/melillaportal/RecursosWeb/DOCUMENTOS/1/0_26083_1.pdf
	Murcia	https://www.borm.es/services/boletin/ano/2022/numero/45/pdf
	Baleares	https://www.caib.es/sites/vacunacions/es/meningococo/

Tabla 2. Programas de vacunación frente a meningococo en algunas comunidades autónomas españolas (continuación)

Programas de vacunación con 4CMenB	Comunidad autónoma española	Enlaces de información
Vacunación con 4CMenB	Castilla y León	https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/calendario-vacunal-toda-vida.ficheros/1349333-ORDEN%20SAN_386_2019%20Calendario%20oficial%20vacunaci%C3%B3n%20toda%20la%20vida%20Castilla%20y%20Le%C3%B3n%20.pdf
	Canarias	http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2019/126/001.html
	Andalucía	https://www.andavac.es/calendario-vacunaciones/
	Cataluña	https://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/vacunacions/02protocols_i_recomanacions/novetats-recomanacions-vacunacio.pdf
	Galicia	https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/6871/CARTEL_CALEDARIO_DE_VACINACION_AO_LONGO_DE_TODA_A_VIDA_(galego).pdf
	Castilla-La Mancha	https://www.castillalamancha.es/actualidad/notasdeprensa/castilla-la-mancha-continuar%C3%A1-en-2023-su-puesta-por-la-prevenci%C3%B3n-de-las-enfermedades-incrementando

Por su parte, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) recomienda en 2022 una dosis de la vacuna MenC-TT a los 4 meses más dos dosis de la vacuna MenACWY, a los 12 meses y a los 12 años, con un rescate progresivo hasta los 18 años (24).

Vacunas frente a MenB

Existen dos vacunas frente a MenB, la de cuatro componentes (4CMenB, *Bexsero*, GSK) y la de dos componentes (MenB-FHbp, *Trumenba*, Pfizer) (23,24) (Tabla 1). En España, la vacunación MenB no está incluida en el Calendario Común a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2022, elaborado por el CISNS (25), salvo para los siguientes grupos de riesgo: asplenia anatómica o disfunción esplénica grave, deficiencias del sistema del complemento, trasplantes de progenitores hematopoyéticos, tratamiento con eculizumab, padecimiento anterior de EMI, personal de laboratorio expuesto a meningococo y, en caso de brotes u otras situaciones, si las autoridades sanitarias lo considerasen necesario (15).

Castilla y León, Canarias, Andalucía, Cataluña y Galicia (Tabla 2), así como varios países y regiones del mundo (Reino Unido, República Checa, Portugal, Irlanda, Andorra, Lituania, San Marino, Italia, Malta, EE.UU. -decisión clínica compartida o condiciones especiales- y Australia Meridional) han introducido 4CMenB en sus programas de inmunización financiados con fondos públicos (26). Recientemente, Castilla-La Mancha ha anunciado que incluirá la vacunación frente a MenB en su calendario vacunal a partir del 1 de marzo del año 2023 (Tabla 2).

El CAV-AEP 2022 recomienda la inmunización frente a MenB en lactantes con una pauta de tres dosis de 4CMenB a partir del 2º mes de edad (2+1). Para el resto de las edades, incluido adolescentes, la recomendación es de tipo individual con cualquiera de las dos vacunas (4CMenB o MenB-FHbp) (24).

Indicaciones

De las dos vacunas MenB disponibles (Tabla 1), 4CMenB está indicada para su uso en niños de 2 meses o mayores y MenB-FHbp en niños de 10 años o mayores.

4CMenB se puede administrar en un rango etario más amplio a partir de los dos meses, pudiéndose terminar la pauta completa de inmunización en los mayores de 2 años en solo un mes. Esto, unido a la mayor flexibilidad de pauta, podría

facilitar el cumplimiento y la adherencia entre adolescentes y adultos jóvenes. Según un estudio reciente, estos grupos de edad tenían más probabilidades de completar la vacunación con 4CMenB que con MenB-FHbp (27).

Interacciones y precauciones

4CMenB se debe almacenar en su envase original a 2-8 °C para protegerla de la luz (Tabla 1; *Bexsero*-Ficha técnica). Es posible su administración concomitante en inyecciones intramusculares separadas, con vacunas que contengan los siguientes antígenos (monovalentes o combinados): difteria, tétanos, tosferina acelular, Hib, poliomielitis inactivada, hepatitis B, neumocócica heptavalente conjugada; sarampión, parotiditis, rubéola, varicela; y MenA, MenC, MenW y MenY conjugada. MenB-FHbp (Tabla 1; *Trumenba*-Ficha técnica) se puede administrar concomitantemente con las vacunas tetravalentes del virus del papiloma humano; toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tosferina acelular y polio inactivada; y vacuna conjugada antimeningocócica de los serogrupos A, C, W e Y.

Perfil de seguridad

Los datos de seguridad de MenB-FHbp en la práctica clínica real son limitados (Tabla 1; *Trumenba*-Ficha técnica). Sin embargo, los datos de seguridad de ensayos clínicos con más de 15.000 personas vacunadas de 10 años o más revelaron que los síntomas más frecuentes eran reacciones en el lugar de inyección, fatiga, cefalea, escalofríos, diarrea, dolor muscular, dolor articular y náuseas (Tabla 1; *Trumenba*-Ficha técnica).

En cuanto a 4CMenB, según los resultados de 17 ensayos clínicos, 10 de ellos aleatorizados, con 10.565 participantes, las reacciones adversas más frecuentes fueron las del lugar de inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón, etc.) en lactantes, niños, adolescentes y adultos. Los síntomas más habituales también comprenden malestar y cefalea en adolescentes y adultos y fiebre (≥ 38 °C) en lactantes, más frecuente cuando 4CMenB se coadministraba con otras vacunas. A este respecto, el uso de paracetamol como profilaxis reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin disminuir la inmunogenicidad (Tabla 1; *Bexsero*-Ficha técnica).

Además, este perfil de seguridad se ha confirmado a partir de los datos obtenidos tras la utilización de 4CMenB en condiciones de vida real, fuera de los ensayos clínicos. En el Reino Unido, de 2015 a 2017, se administraron tres millones de dosis de 4CMenB a 1,29 millones de bebés de 2 a 18 meses con una pauta 2+1 concomitantemente con otras vacunaciones sistemáticas y no se notificaron problemas importantes de seguridad (28). Durante este periodo se notificaron menos de la mitad de las tarjetas amarillas que con la vacuna MenC conjugada introducida en 1999, aunque las importantes mejoras en el sistema de notificación hacían prever lo contrario (28). Esta experiencia del Reino Unido reveló una relación beneficio-riesgo favorable de la vacuna. Las reacciones adversas principales fueron locales, reacciones en el lugar de inyección (41%) y fiebre (40%). La gran mayoría (80%) de las notificaciones de fiebre indicó su resolución, pero no se dio información suficiente sobre el uso del paracetamol (28). No obstante, en un estudio aleatorizado y controlado de fase 2 se describió que la coadministración con las vacunas de rutina aumentaban la incidencia de fiebre y que la profilaxis con paracetamol la reducía, al igual que la de las reacciones locales (29). Asimismo, la profilaxis con paracetamol permitió reducir la incidencia de fiebre entre más de 59.000 participantes (de dos meses a 20 años de edad) en una campaña de vacunación en Quebec (30). Durante esta campaña, la fiebre resultó más común en los niños pequeños menores de 2 años, duró de uno a dos días y muy pocos niños (0,6%) tuvieron ≥ 40 °C (30).

Discusión

Gracias a la vacunación, entre otros factores, la incidencia de EMI se ha reducido en las últimas décadas. La EMI por MenC se ha reducido de forma continua desde el año 2000 y ha alcanzado los niveles de MenY y MenW, siendo incluso inferior a MenW en 2018 (6,9,15). El número de casos de MenW y MenY en España pasó del 3,3% del total de EMI en 2014-2015 al 12,9% (MenW) y al 9,9% (MenY) en 2017-2018 (6,15). Durante la temporada 2017-2018 se atribuyeron a la EMI 44 muertes en España, más del doble de las registradas en 2013-2014 (6,15). La mortalidad total en 2017-2018 fue del 12,7% (6,15), siendo más elevada en los grupos de mayor edad (6,9,15). Al cierre de la temporada epidemiológica 2018-2019, la EMI en España continuó con la tendencia ascendente de los últimos años registrando un total de 400 casos confirmados (7). Sin embargo, en las dos últimas temporadas epidemiológicas 2019-2020 y 2020-2021, tanto el total como el número de casos por serogrupo ha disminuido considerablemente respecto a la temporada 2018-2019, notificándose un total de 265 y 57 casos confirmados de EMI, respectivamente (7,8). MenB se mantiene como el predominante, seguido del MenW (7,8) y los menores de 1 año de edad siguen siendo los más vulnerables (7). El último informe oficial de datos epidemiológicos publicado es el de la temporada 2017-2018 (6); los datos de las temporadas epidemiológicas

2018-2019, 2019-2020 y 2020-2021 son datos provisionales (7,8). Además, hay que tener en cuenta que las temporadas de 2019-2020 y 2020-2021 han coincidido con periodos de la pandemia por COVID-19, por ello, el Instituto de Salud Carlos III ha ido informando en sus boletines semanales de RENAVE que: *“debido a la especial situación derivada de la pandemia de SARS-CoV-2, los datos relativos a la vigilancia de todas las enfermedades incluidas en este informe semanal se considerarán provisionales, pudiendo ocurrir que los cero casos se deban a falta de notificación o retraso en algunas de las comunidades autónomas”* (7,8).

En cuanto a la EMI por MenW y MenY, se observa que la incidencia de casos ha aumentado de manera exponencial desde 2015 hasta la temporada 2018-2019, especialmente en personas de 15 años o mayores (6-8). Por eso, en marzo de 2019, el Ministerio de Sanidad español recomendó sustituir la dosis de la vacuna MenC de los 12 años por una dosis de la vacuna MenACWY, incluyendo un rescate hasta los 18 años (nacidos entre 2001 y 2006) (15). Así, se espera obtener protección directa en la cohorte vacunada (población con mayores tasas de portación) y protección comunitaria frente a MenW y MenY, a la vez que se mantiene la protección frente a MenC (15).

El desarrollo de una vacuna MenB supuso un hito de la vacunología en la primera década del siglo XXI. Los problemas para su desarrollo se relacionaban con la escasa inmunogenicidad de sus polisacáridos capsulares (31). De hecho, el desarrollo de vacunas frente a MenA, MenC, MenW y MenY se basó en el polisacárido capsular de cada uno de ellos. Sin embargo, esta técnica no pudo ser utilizada para el desarrollo de vacunas frente a MenB. La cápsula de MenB es poco inmunógena y debido a que es químicamente idéntica a un ácido polisialílico de 2-8 enlaces presente en muchos de nuestros tejidos, podría ser causa potencial de efectos autoinmunes (31,32). Los avances científicos posibilitaron el desarrollo de dos vacunas frente a MenB: 4CMenB, mediante vacunología inversa, siendo la primera vacuna MenB registrada y MenB-FHbp desarrollada con el enfoque clásico. Ambas vacunas basadas en proteínas se han utilizado con éxito para contener brotes (33). Además, dado que 4CMenB se ha introducido ya en varios PNI, existe evidencia relevante en la práctica clínica real de su efectividad y seguridad en diferentes entornos sanitarios y grupos de edad (26,28,30,33).

La meningitis es una enfermedad grave pero muy poco frecuente, por lo que la protección individual prima sobre la colectiva. Debido a que en España las vacunas frente a MenB y MenACWY no están incluidas en los calendarios de vacunación sistemática en algunas comunidades autónomas o llevan poco tiempo incluidas, el efecto de la vacunación, hasta llegar a alcanzar la inmunidad de rebaño, podrá evidenciarse con el transcurso de los años, tras una mayor implementación.

Conclusiones

La EMI es una enfermedad grave que constituye un problema importante de salud pública en el mundo por su tasa de letalidad y las posibles secuelas graves. La vacunación se presenta como la herramienta más eficaz de prevención. Las vacunas clásicas frente a MenA, MenC, MenW y MenY se desarrollaron a partir de polisacáridos capsulares. Sin embargo, el desarrollo de una vacuna efectiva frente a MenB, principal responsable de los casos de EMI en Europa y España, suponía un reto, debido a la semejanza del polisacárido capsular de MenB con un ácido polisialílico presente en muchos de nuestros tejidos. Pero los avances de la vacunología moderna han llevado al desarrollo de las dos vacunas disponibles actualmente: 4CMenB y MenB-FHbp. 4CMenB ha sido ampliamente utilizada y está incluida en varios programas de inmunización tanto regionales como nacionales. Los datos procedentes de su uso en vida real demuestran que esta vacuna es efectiva y bien tolerada en todas las edades.

En el contexto de la pandemia de COVID-19, donde las vacunaciones sistemáticas se han visto en ocasiones interrumpidas, se hacen más necesarias que nunca la educación y la información a la ciudadanía por parte de los profesionales sanitarios, para evitar un impacto negativo en las coberturas de vacunación que pueda ocasionar la aparición de brotes de enfermedades inmunoprevenibles que estaban controladas y contribuyan a la sobrecarga del sistema sanitario. En todo este engranaje, el profesional de enfermería tiene un papel fundamental.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a Amir Diab Cáceres (GSK, Tres Cantos, Madrid, España), Sheila González Corchado (Centro de Salud Talayuela, Cáceres, España) y Ana Corrales Fernández (Centro de Salud Nueva Montaña, Santander, España) por el apoyo científico durante el desarrollo de este manuscrito. Los autores también desean agradecer la asistencia editorial y la coordinación del manuscrito por parte de la plataforma *Business Et Decision Life Sciences*, en nombre de GSK, la asistencia editorial y la coordinación del manuscrito. Athanasia Benekou proporcionó ayuda para la redacción.

Financiación

GlaxoSmithKline Biologicals SA financió este trabajo y se hizo cargo de todos los costes asociados con el desarrollo y la publicación de este manuscrito.

Conflictos de intereses

IMM, ECL, NGQ y ESP son empleadas de GSK. ECL tiene acciones en GSK. IMM y ECL, NGQ y ESP no declaran ninguna otra relación o actividad financiera o no financiera. RAV y AGP declaran no tener ninguna relación o actividad financiera o no financiera ni conflictos de interés.

Bibliografía

- [1] GBD 2016 Meningitis Collaborators. Global, regional, and national burden of meningitis, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018; 17(12):1061–82. Doi: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30387-9](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30387-9)
- [2] Centers for Disease Control and Prevention (CDCP). Meningitis. CDCP [internet] 2022 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/meningitis/index.html>.
- [3] World Health Organization (WHO). Meningitis. Key facts [internet] 2021 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>.
- [4] Oordt-Speets AM, Bolijn R, van Hoorn RC, Bhavsar A, Kyaw MH. Global etiology of bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13(6):e0198772. Doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0198772>.
- [5] Dwilow R, Fanella S. Invasive meningococcal disease in the 21st century—an update for the clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15(3):2. Doi: <http://doi.org/10.1007/s11910-015-0524-6>.
- [6] Instituto de Salud Carlos III. Enfermedad meningocócica. Vigilancia de la temporada 2017–2018. Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades [internet] 2019 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfer_Meningoc%C3%B3cica/RENAVE_EMI-2017-18.pdf.
- [7] Instituto de Salud Carlos III. Informe Semanal de Vigilancia epidemiológica N°42 del año 2020. Boletín Epidemiológico Semanal en RED. Boletín n° 42, semana 40 [internet] 2020 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Boletines/Documents/Boletin_Epidemiologico_en_red/boletines%20en%20red%202020/IS_N%C2%BA42-201013-WEB.pdf
- [8] Instituto de Salud Carlos III. Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica en España N°44 del año 2021. Boletín Epidemiológico Semanal en RED [internet] 2021 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Boletines/Documents/Boletin_Epidemiologico_en_red/boletines%20en%20red%202021/IS_N%C2%BA44-211102_WEB.pdf.
- [9] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. ECDC [internet] 2020 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=36>.
- [10] Caugant DA, Brynildsrud OB. *Neisseria meningitidis*: using genomics to understand diversity, evolution and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2020; 18(2):84–96. Doi: <http://doi.org/10.1038/s41579-019-0282-6>
- [11] Read RC. *Neisseria meningitidis*; clones, carriage, and disease. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(5):391–5. Doi: <http://doi.org/10.1111/1469-0691.12647>
- [12] Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(12):853–61. Doi: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70251-6](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70251-6)
- [13] Caugant DA, Høiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune G, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol.* 1994; 32(2):323–30. Doi: <http://doi.org/10.1128/JCM.32.2.323-330.1994>
- [14] Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child.* 2003; 88(7):601–7. Doi: <http://doi.org/10.1136/ad.88.7.601>

- [15] Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, Marzo 2019 [internet] 2019 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf.
- [16] Dretler AW, Roupael 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(5):1146-60. Doi: <http://doi.org/10.1080/21645515.2018.1451810>
- [17] GAVI. At least 80 million children at risk of disease as COVID-19 disrupts vaccination efforts, warn Gavi, WHO and UNICEF [internet] 2020 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: <https://www.gavi.org/news/media-room/least-80-million-children-risk-disease-covid-19-disrupts-vaccination-efforts>.
- [18] World Health Organization (WHO). Maintaining essential health services: operational guidance for the COVID-19 context interim guidance [internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-essential_health_services-2020.2.
- [19] Boulton J. Meningitis immunisation: challenges, successes and new developments. *Br J Nurs*. 2013; 22(1):20-5. Doi: <http://doi.org/10.12968/bjon.2013.22.1.20>
- [20] Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012; 11(9):774-83. Doi: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70180-1](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70180-1)
- [21] Principi N, Esposito S. Bacterial meningitis: new treatment options to reduce the risk of brain damage. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(1):97-105. Doi: <http://doi.org/10.1080/14656566.2019.1685497>
- [22] Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012; 30 Suppl 2:B3-9. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.062>
- [23] Manual de vacunas en línea de la AEP. 30. Meningococos. Comité Asesor de Vacunas [internet] 2022 [citado 18 oct 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-30>.
- [24] Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrio de Arce A, et al. Immunization schedule of the Pediatric Spanish Association: 2022 recommendations. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2022; 96(1):59.e1-59.e10. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.anpede.2021.11.002>
- [25] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunas y Programa de Vacunación. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida 2022 [internet] 2022 [citado 18 oct 2022] Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
- [26] Sohn WY, Tahrat H, Novy P, Bekkat-Berkani R. Real-world implementation of 4-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): implications for clinical practices. *Expert Rev Vaccines*. 2022; 21(3):325-35. Doi: <http://doi.org/10.1080/14760584.2022.2021881>
- [27] Packnett E, Irwin DE, Novy P, Watson PS, Whelan J, Moore-Schiltz L, et al. Meningococcal-group B (MenB) vaccine series completion and adherence to dosing schedule in the United States: A retrospective analysis by vaccine and payer type. *Vaccine*. 2019; 37(39):5899-908. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.065>
- [28] Bryan P, Seabroke S, Wong J, Donegan K, Webb E, Goldsmith C, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018; 2(6):395-403. Doi: [http://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30103-2](http://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30103-2)
- [29] Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(7):1993-2004. Doi: <http://doi.org/10.4161/hv.28666>
- [30] De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine*. 2018; 36(52):8039-46. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.095>
- [31] Abad R, Martín-Torres F, Santolaya ME, Banzhoff A, González-Inchausti C, Graña MG, et al. From a pathogen's genome to an effective vaccine: the four-component meningococcal serogroup B vaccine. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32(3):208-16.
- [32] Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine*. 2001; 19(17-19):2688-91. Doi: [http://doi.org/10.1016/s0264-410x\(00\)00554-5](http://doi.org/10.1016/s0264-410x(00)00554-5)
- [33] Martín-Torres F, Banzhoff A, Azzari C, de Wals P, Marlowe R, Marshall H, et al. Recent advances in the prevention of meningococcal B disease: real evidence from 4CMenB vaccination. *Vacunas*. 2021; 22(3):189-202. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.vacun.2021.07.002>