

Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C

Enero **2013**

Grupo de trabajo MenCC 2012

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD

GRUPO DE TRABAJO MEN CC 2012:

Aurora Limia Sánchez (DGSPCI, MSSSI)
Rosa Cano Portero (Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII)
Francisco Salmerón García (AEMPS, MSSSI)
José María Arteagotia Axpe (País Vasco)
Ismael Huerta González (Asturias)
Aurelio Barricarte Gurea (Navarra)
Arturo Caballero Carmona (C. La Mancha)
Manuel Méndez Díaz (Aragón)
Flora Martínez Pecino (Andalucía)
Antonio Portero Alonso (C. Valenciana)
Victoria Nartallo Penas (Galicia)
Joan Batalla Clavell (Cataluña)

OTROS PARTICIPANTES QUE HAN COLABORADO:

Julio Vázquez Moreno (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII)
José Antonio Navarro Alonso (Murcia)
Susana López Hernández (AEMPS, MSSSI)
Isabel Delicado Gálvez (C. La Mancha)

COORDINACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO Y DEL DOCUMENTO:

Aurora Limia Sánchez (Subdirección de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Documento aprobado por la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones el día 22 de enero de 2013.

Referencia sugerida de este documento:

Grupo de Trabajo MenCC 2012, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. *Revisión de la pauta de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013.

Contenido

	<u>Página</u>
Acrónimos utilizados	4
Resumen ejecutivo	5
1. Introducción	6
2. Justificación y objetivo	6
3. Política de vacunación en España	7
3.1 Calendario de vacunación	7
3.2 Campañas de captación (<i>catch-up</i>)	8
4. Epidemiología de la enfermedad meningocócica en España	11
5. Estudios de seroprevalencia	26
6. Vacunas disponibles en España	31
7. Estrategias y su impacto en la enfermedad	36
8. Conclusiones	38
9. Recomendaciones	40
10. Bibliografía	41

Acrónimos utilizados

CA	Comunidad autónoma
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades de Ceuta y Melilla
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
MenCC	Vacuna(s) conjugada(s) monovalente(s) frente a <i>N. meningitidis</i> de serogrupo C
MenCC-TT	Vacuna MenCC (conjugada) con toxoide tetánico
MenCC-CRM	Vacuna MenCC (conjugada) con proteína diftérica CRM ₁₉₇
SBA	Actividad bactericida del suero / anticuerpos bactericidas del suero
SBAh	Anticuerpos bactericidas con complemento de suero humano
SBAr	Anticuerpos bactericidas con complemento de suero de conejo
UE	Unión Europea

Resumen ejecutivo

Este documento presenta la revisión del programa de vacunación con vacunas conjugadas y su impacto en la epidemiología de la enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* de serogrupo C en España, así como de la evidencia disponible sobre la protección conferida por las vacunas y su persistencia.

El objetivo de la revisión realizada es consensuar el programa de vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo C.

La evidencia disponible muestra que la persistencia de anticuerpos y la inmunidad comunitaria son la clave para el control de la enfermedad meningocócica a largo plazo. En España, la introducción de las vacunas conjugadas frente a meningococo C ha tenido un impacto paulatino en el descenso de la incidencia de enfermedad invasora por este microorganismo, pero la instauración de una inmunidad comunitaria es difícil de constatar con la información disponible.

Con la finalidad de mantener la inmunidad comunitaria por interrupción de la transmisión se recomienda la introducción de una dosis de vacuna en la adolescencia a la vez que se retira una dosis en los lactantes. El calendario de vacunación quedará: una dosis a los 2 meses, una dosis a los 12 meses y una dosis a los 11-12 años de edad.

Este esquema de vacunación se incorporará a partir del 1 de enero de 2014 como se establece en las recomendaciones de este documento.

Executive Summary

*This document reviews the meningococcal serogroup C conjugate vaccination programme and its impact in the invasive disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* epidemiology in Spain. The current evidence available about protection offered by conjugated vaccines and its persistence has been taken into account.*

The objective of the present review is to reach a consensus on the vaccination schedule against serogroup C meningococcal disease.

The evidence available shows that persistence of sera antibodies and herd immunity are key to long-term control of meningococcal disease. In Spain, the introduction of meningococcal conjugate vaccines has had a gradual drop effect in the incidence of invasive disease by this microorganism, but it is difficult to know the actual state of herd immunity with the available information.

In order to maintain the herd immunity and the interruption in transmission the introduction of a dose in the adolescence at the same time of removal of a dose in infancy is recommended. The vaccination scheme will be as follows: one dose at 2 months, one dose at 12 months and one dose at 11-12 years of age.

This new vaccination schedule will be implemented starting on 1 January 2014 as stated in the Recommendations section of this document.

1. Introducción

El pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), reunido el 18 de marzo de 2010, estableció una serie de acuerdos con la finalidad de garantizar la sostenibilidad y la cohesión del Sistema Nacional de Salud en el marco del Pacto por la Sanidad. Entre los acuerdos que se prevé adoptar a corto plazo figuraba la aprobación de un nuevo calendario único de vacunación para España.

En su reunión del 29 de febrero de 2012, el CISNS aprobó un calendario en el que se mostraba la convergencia de algunas de las bandas del calendario sistemático de vacunación infantil. Previamente, en la reunión de la Comisión de Salud Pública el 22 de febrero de 2012, se aprobó la propuesta de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones que recomendaba realizar una evaluación de algunos programas específicos antes de establecer una pauta homogénea. Uno de estos programas a evaluar es el programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C que se aborda en este documento elaborado por un grupo de trabajo de la Ponencia.

En este documento se realiza una revisión de la epidemiología de la enfermedad y del impacto de vacunación, así como de las vacunas y de la evidencia disponible sobre diferentes estrategias y su impacto.

2. Justificación y objetivo

Antes de establecer el esquema de vacunación frente a meningococo de serogrupo C se considera necesario revisar la situación epidemiológica de la enfermedad y las nuevas evidencias sobre diferentes estrategias utilizando vacunas conjugadas.

El **objetivo** es consensuar el programa de vacunación frente a la enfermedad meningocócica por *N. meningitidis* de serogrupo C.

3. Política de vacunación en España

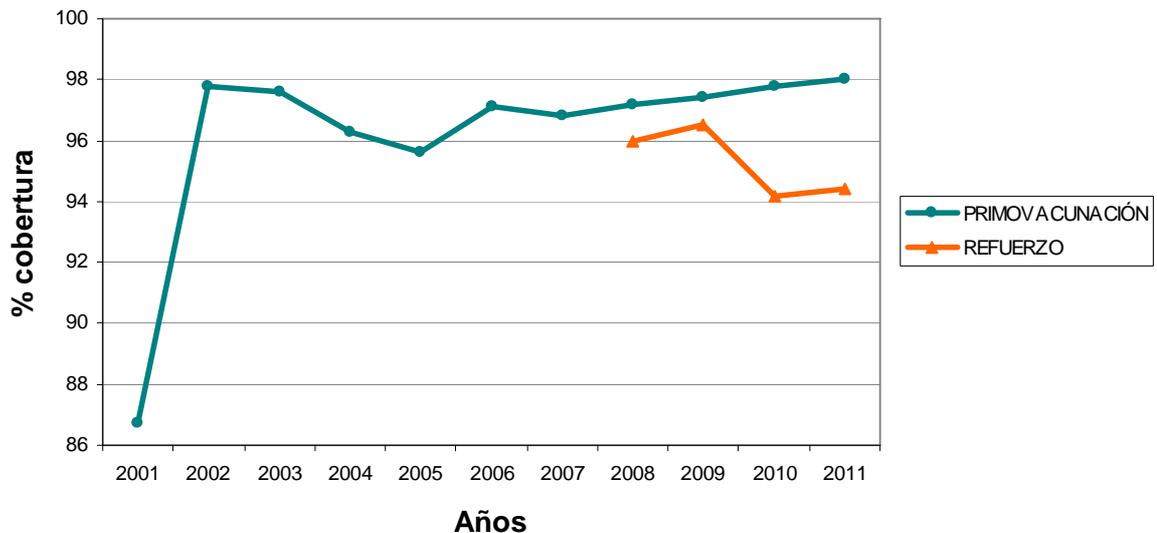
3.1 CALENDARIO DE VACUNACIÓN

En diciembre del año 2000, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó la recomendación de inclusión de vacunas conjugadas frente a meningitis C (MenCC) en el calendario sistemático de vacunación con una pauta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad¹.

En el año 2005 se revisó el programa en el seno del CISNS y, en base a la evidencia disponible y el estudio de efectividad realizado en España², se modificó la pauta de vacunación en España, recomendando la administración de dos dosis de vacuna MenCC entre los 2 y 6 meses de vida y una dosis de recuerdo a partir de los 12 meses de edad en los niños nacidos a partir del año 2006^{3,4}.

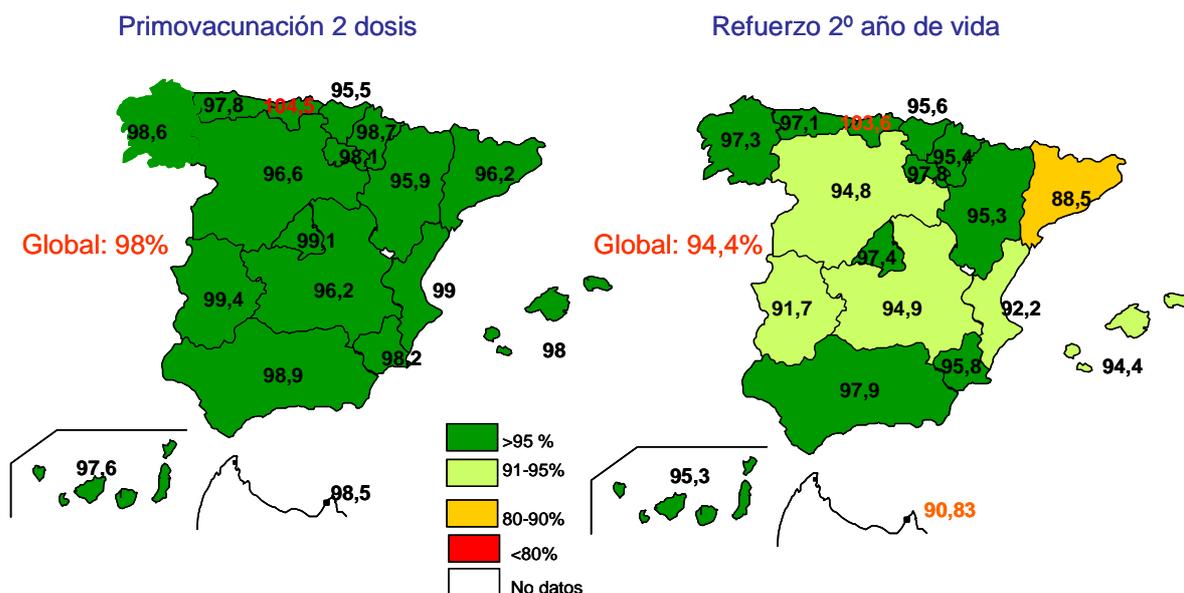
Las coberturas de vacunación han sido altas desde la implementación de MenCC en el calendario sistemático infantil, superando el 95% en todo el Estado desde el año 2002. La vacunación de refuerzo presenta una cobertura un poco más baja, situándose por encima del 94% desde el año 2008 (figura 1). En el año 2011, la cobertura en España fue del 98% en primovacuna (intervalo CCAA entre 95,5% y 104,5%) y del 94,4% en dosis de refuerzo (intervalo CCAA entre 90,8% y 103,6%). En la figura 2 se presenta la cobertura por CCAA.

Figura 1. Evolución de coberturas de vacunación frente a meningococo C en España



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Figura 2. Coberturas de vacunación frente a meningococo C en España y CCAA, año 2011



Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

3.2 CAMPAÑAS DE CAPTACIÓN (CATCH-UP)

Las vacunas MenCC, a diferencia de las de polisacáridos libres, protegen frente a la colonización nasofaríngea y contribuyen a establecer una protección indirecta (inmunidad comunitaria) que se extiende al conjunto de la población, incluyendo a los no vacunados, por interrupción de la transmisión del microorganismo y disminución de las probabilidades de infección (ver más adelante en apartado 6.4 Inmunidad comunitaria).

Cuando se introdujo la vacuna conjugada en el calendario de vacunación, se realizaron campañas de captación en los menores de 6 años en todas las CCAA, a excepción de Canarias que vacunó a los menores de 18 meses de edad y la ciudad de Melilla. De manera progresiva, algunas CCAA fueron ampliando la campaña de captación a los adolescentes y adultos jóvenes, la mayoría hasta los 16-25 años de edad (15 de las 19 CCAA), tal y como se aparece reflejado en las tablas 1 y 2.

La cobertura de vacunación en las campañas realizadas en adolescentes y adultos jóvenes se conoce en 15 CCAA (tabla 1), observándose mejores coberturas a menor edad de los adolescentes en las CCAA que obtienen la información desagregada por grupos de edad. Adicionalmente, tres CCAA han realizado campañas de captación en niños vacunados por calendario que no recibieron una dosis siendo mayores de 12 meses y en Asturias, desde el año 2006, se ha incluido en el calendario de vacunación la administración de una dosis de MenCC a los 13 años en niños que no hayan recibido ninguna dosis con más de 12 meses de edad.

Se observa heterogeneidad en cuanto al momento de realización de las campañas, la edad de administración de las vacunas y la vacuna utilizada.

Tabla 1. Campañas de captación con MenCC realizadas en CCAA[&]: años de realización, grupos de edad y coberturas.

CCAA	NIÑOS			ADOLESCENTES Y ADULTOS		
	Año vacunación	Edad en campaña	Cobertura	Año vacunación	Edad en campaña	Cobertura
Andalucía	2006	1 año	72,69	2001-2005	10-19 años	-
				2012	8-12 años	77,28*
Aragón				2005-2012	11-19 años	69,7
Asturias						
Baleares				2008	14-18 años	46,29
Canarias						
Cantabria	2006-2007	< 6 años**	95,4	2003-2004	8,5-14 años	94,7
					15-19 años	53,3
Castilla y León				2004	10-17 años	86,55
Castilla-La Mancha				2003-2004	>9 - <19 años	76,42
Cataluña				2001	6-14 años	22,8-61,3
					15-19 años	2,9-11,2
C. Valenciana				2002-2006	< 20 años	25,7-100***
Extremadura				2003	10-13 años	90,67
				2004	15-19 años	78,89
Galicia				2006	13-17 años	94,38
					18-25 años	76,25
Madrid				2004	10-19 años	79,08
Murcia	2009-2013	< 6 años**	-	2004	10-20 años	79,73
Navarra				2004	10-16 años	95,8
País Vasco				2005	12-20 años	84,7
La Rioja				2001-2002	9-16 años	96,1
Ceuta						
Melilla				2011	11 y 16-18 años	-
				2012	13 y 17-18 años	-
				2013	15-17 años	-

* datos provisionales hasta noviembre 2012; ** Niños con vacuna administrada solamente en el primer año de vida

*** Información cobertura de año 2012 (13 a 25 años de edad)

[&]No figuran en la tabla las campañas de captación realizadas hasta los 6-7 años en el momento de introducción de MenCC en el calendario de vacunación en 2000-2001

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 2. Campañas de captación con MenCC en CCAA: Cohortes vacunadas, años de realización de la campaña y vacuna utilizada.

CCAA	COHORTES VACUNADAS EN CAMPAÑA. AÑO DE NACIMIENTO																																
	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007						
Andalucía						Campaña 2003-2005 (Meningitec)					Cpña 2001 (Meningitec)											Campaña 2012 (NeisVac-C)					*						
Aragón					Campaña 2005 y continúa (Menjugate)																												
Asturias																																	
Baleares										Campaña 2008 (Meningitec)																							
Canarias																																	
Cantabria					Campaña 2003-2004 y continúa (Menjugate/NeisVac-C)																	Campaña 2006-2007 (NeisVac-C)											
Castilla y León						Campaña 2004 (Menjugate)																											
Castilla-La Mancha					Campaña 2003-2004 (Meningitec)																												
Cataluña												Campaña 2001 (Meningitec)																					
C. Valenciana		Oferta voluntaria vacunación 2002-2006 (Menjugate)																															
Extremadura					Campaña 2004					Campaña 2003 (Menjugate)																							
Galicia	Campaña 2006 (NeisVac-C)																																
Madrid					Campaña 2004 (Meningitec)																												
Murcia					Campaña 2004 (NeisVac-C)																				Campaña 2009-13 (**NeisVac-C)								
Navarra						Campaña 2004 (Meninvact)																											
País vasco					Campaña 2005 (NeisVac-C)																												
La Rioja					Campaña 2001-02 (Meningitec)												***																
Ceuta																																	
Melilla											Campañas 2011-12 (NeisVac-C)					Campaña 2013			2011-12														

* Campaña 2006 (NeisVac-C)

** Niños no vacunados a edad >12meses

*** Campaña 2001-02 (Meningitec)

 Cohortes captadas en años en 2000-2001. Todas las CCAA, excepto Canarias que captó a los menores de 18 meses y la ciudad de Melilla, vacunaron con una dosis a los menores de 6-7 años de edad cuando se introdujo MenCC en el calendario de vacunación.

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

4. Epidemiología de la enfermedad meningocócica en España

La vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica se realiza a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mediante la notificación al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). Los casos se notifican de manera individualizada con periodicidad semanal y con una serie de datos epidemiológicos, de acuerdo con el protocolo de vigilancia acordado en el seno del CISNS. Existen registros de enfermedad meningocócica en nuestro país desde el año 1901. La vigilancia actual de la enfermedad meningocócica se inició en el año 1996.

4.1 MÉTODOS

Se presentan los resultados de la vigilancia de la enfermedad meningocócica por serogrupo C en la temporada 2010-2011, última de la que se dispone de información completa. Además, se ha hecho el análisis de la evolución de la enfermedad en las temporadas previas divididas en tres periodos:

- El primer periodo (temporadas 1996-1997 a 2000-2001) incluye los años previos a la introducción de la vacuna conjugada y el primero de su uso.
- El segundo periodo (temporadas 2001-2002 a 2005-2006) incluye los años en que las CCAA llevaron a cabo campañas de vacunación en diferentes cohortes de nacimiento.
- Finalmente, el tercer periodo (temporadas 2006-2007 a 2010-2011) se corresponde con los años en que se introdujo el cambio de pauta con vacuna conjugada de tres dosis en el primer año de edad a dos dosis en el primer año más una tercera dosis en el segundo año de edad.

Se han calculado las tasas de incidencia específicas por edad y sexo, distribución geográfica para la temporada estudiada y las anteriores. Se han utilizado como denominadores las estimaciones de la población proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística. Se han analizado la mortalidad general y específica a partir de las defunciones notificadas de acuerdo con las variables relevantes y se ha calculado la letalidad de la enfermedad con los mismos criterios. Se analizan los fallos vacunales observados desde la introducción de la vacuna hasta enero de 2012, en personas que recibieron MenCC tanto en campañas de vacunación como en los programas de vacunación de rutina.

En el momento actual se ha cambiado el esquema de caracterización fenotípica por uno basado en la amplificación y secuenciación del gen *porA* que codifica para la proteína 1. Estos métodos permiten asignar el genosubtipo mediante la determinación de la secuencia de nucleótidos de las regiones variables mayores VR1 y VR2. Estas secuencias se designan de acuerdo con la nomenclatura estandarizada que se puede consultar en la página: <http://neisseria.org/nm/typing/>.

4.2 RESULTADOS

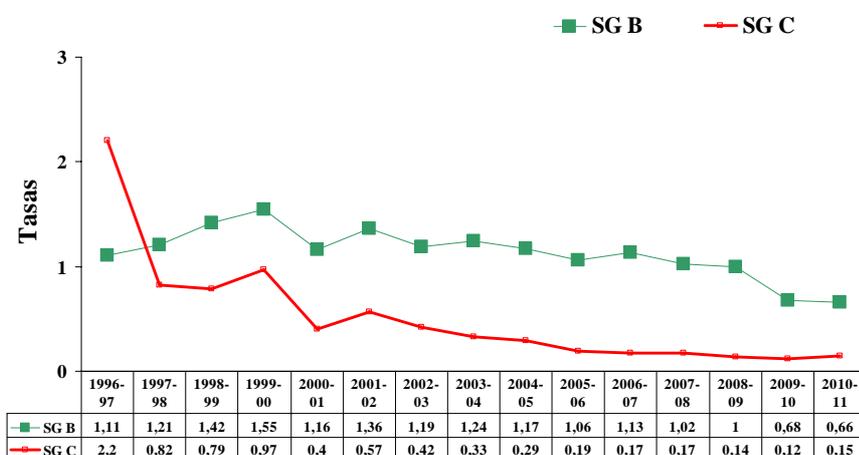
4.2.1 Descripción general de la presentación de la enfermedad

El número total de casos declarados de enfermedad meningocócica a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica durante la temporada 2010-2011 fue de 537, de los que se confirmaron 425 (79%) y la tasa de incidencia fue de 0,92 por 100.000 habitantes. Esta cifra fue un 4% inferior a la correspondiente a la temporada anterior (442 casos confirmados y tasa de 0,96).

Ocho CCAA confirmaron más del 85% de los casos en sus territorios en la temporada 2010-2011. Fueron Andalucía, Baleares, Canarias, Cantabria, Cataluña, Navarra, País Vasco, La Rioja y la ciudad de Melilla que, en conjunto, declararon el 54% de todos los casos notificados.

Se declararon 304 casos por serogrupo B (71,4% del total de casos confirmados) y la tasa fue de 0,66 por 100.000. La incidencia por este serogrupo descendió una media de un 4,6% anual en el periodo 1996 a 2011. (Figura 3). Sesenta y siete casos se debieron al serogrupo C, tasa de 0,15 por 100.000. La incidencia por este serogrupo descendió una media de un 15,6% anual en el periodo 1996-2011. En esta temporada se declararon 11 casos más que en la temporada 2009-2010. Se produjeron 14 casos por otros serogrupos (0,03 por 100.000), 22 casos por cepas no grupables (0,05 por 100.000) y se confirmaron 19 casos sin llegar a identificar el serogrupo (0,04 por 100.000). Entre los 14 casos de otros serogrupos, 8 casos se debieron al serogrupo W₁₃₅, 4 al serogrupo Y, y 2 al serogrupo A. El número de casos sospechosos fue de 111 (0,24 por 100.000) cifra 11% inferior a la de la temporada anterior. Este grupo de casos, en los que sólo se logró un diagnóstico clínico y por pruebas bioquímicas, representa el 21% del total de casos declarados (Tabla 3).

Figura 3. Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia para los dos principales serogrupos. Temporadas 1996-1997 a 2010-2011.



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Tabla 3. Enfermedad meningocócica en España. Casos y tasas por 100.000 según el diagnóstico microbiológico. Temporadas 2005-2006 a 2010-2011

Resultado microbiológico	2005-2006		2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011	
	Casos	Tasas										
Sg B	464	1,06	498	1,13	458	1,02	455	1,00	313	0,68	304	0,66
Sg C	85	0,19	78	0,17	77	0,17	64	0,14	56	0,12	67	0,15
No grupables	23	0,05	13	0,03	22	0,05	29	0,06	28	0,06	22	0,05
Otros serogrupos	18	0,04	9	0,02	16	0,04	20	0,04	23	0,05	14	0,03
Serogrupo desconocido	15	0,03	13	0,03	19	0,04	4	0,01	17	0,04	19	0,04
Total confirmados	605	1,38	611	1,36	592	1,30	572	1,25	437	0,95	426	0,92
Total sospechosos	216	0,49	186	0,41	173	0,38	167	0,36	123	0,27	111	0,24
Total	821	1,88	794	1,77	765	1,68	739	1,61	560	1,22	537	1,16

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

La mitad de las CCAA confirmaron el 84% o más de los casos que se declararon en sus territorios. Entre las que se sitúan por debajo de esta cifra, hubo cuatro CCAA que confirmaron alrededor del 70% y dos CCAA que confirmaron menos del 50% de los casos notificados. En la tabla 4 se recoge la incidencia de la enfermedad para los casos confirmados por las CCAA para los últimos cinco años. En la temporada 2010-2011 las tasas por 100.000 más altas correspondieron a Melilla (2,71), Navarra (2,26), Asturias (1,51) y País Vasco (1,40). Las más bajas La Rioja (0,32), Extremadura (0,55), Madrid (0,55) y Murcia (0,55).

Tabla 4. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas de casos confirmados según la comunidad autónoma. Temporadas 2006-2007 a 2010-2011

Comunidad autónoma	2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011	
	casos	tasa								
Andalucía	111	1,41	120	1,50	121	1,49	106	1,30	99	1,20
Aragón	4	0,32	16	1,24	7	0,54	4	0,30	8	0,61
Asturias	11	1,04	19	1,79	13	1,23	8	0,76	16	1,51
Baleares	15	1,50	17	1,65	13	1,23	12	1,12	10	0,93
Canarias	23	1,17	12	0,59	34	1,65	16	0,77	22	1,05
Cantabria	22	3,93	12	2,12	17	2,96	7	1,21	7	1,21
C. La Mancha	19	1,00	17	0,87	17	0,85	10	0,49	14	0,69
C. y León	30	1,21	26	1,04	13	0,52	15	0,60	16	0,64
Cataluña	70	1,00	110	1,54	98	1,35	72	0,99	75	1,02
C. Valenciana	84	1,79	52	1,08	55	1,11	37	0,74	30	0,60
Extremadura	7	0,65	5	0,46	7	0,65	14	1,30	6	0,55
Galicia	38	1,40	36	1,32	33	1,21	28	1,02	31	1,13
Madrid	78	1,30	64	1,05	44	0,70	43	0,68	35	0,55
Murcia	19	1,41	8	0,57	14	0,98	12	0,83	8	0,55
Navarra	26	4,39	19	3,16	29	4,75	12	1,95	14	2,26
País Vasco	53	2,50	57	2,68	53	2,48	41	1,92	30	1,40
Rioja (La)	1	0,33	1	0,32	4	1,27	3	0,95	1	0,32
Ceuta	0	0,00	1	1,39	1	1,38	2	2,75	1	1,33
Melilla	0	0,00	1	1,46	1	1,44	0	0,00	2	2,71
Total	611	1,39	593	1,32	574	1,26	442	0,96	425	0,92

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Se produjeron un total 64 defunciones, 59 en casos confirmados. La letalidad global fue 12,0% y 13,9% para los casos confirmados (Tabla 5).

Tabla 5. Enfermedad meningocócica. Defunciones y letalidad según el resultado microbiológico. Temporadas 2006-2007 a 2010-2011

Resultado microbiológico	Defunciones					Letalidad (%)				
	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011
Sg B	46	40	44	22	24	9,3	8,8	9,6	7,0	7,9
Sg C	19	16	9	14	27	24,7	20,8	14,1	25,0	40,3
No grupables	3	0	2	6	2	23,1	NC	6,9	17,6	9,5
Otros serogrupos	3	2	1	3	3	33,3	12,5	5,0	13,0	21,4
Serogrupo desconocido	0	0	1	0	3	NC	NC	25,0	NC	15,8
Total confirmados	71	58	57	45	59	11,7	9,8	9,9	10,0	13,9
Total sospechosos	12	11	6	4	5	6,4	6,4	3,6	3,4	4,6
Total	83	69	63	49	64	10,5	9,1	8,5	8,7	12,0

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

4.2.2 Análisis de la presentación de la enfermedad debida a serogrupo C

En la temporada 2010-2011 se notificaron 67 casos de enfermedad meningocócica por el serogrupo C, siendo la tasa de 0,15 por 100.000 habitantes. Las tasas fueron muy bajas en todas las CCAA. Ocho CCAA (Aragón, Asturias, Islas Baleares, Cantabria, Castilla y León, Extremadura, Navarra y La Rioja) y la ciudad de Melilla no declararon casos. Las tasas más altas correspondieron a Ceuta (1,33), Andalucía (0,51) y Canarias (0,29). En Andalucía se notificaron 42 casos, el 63% del total de casos declarados por serogrupo C en esta temporada y 14 casos más que la temporada previa (Tablas 7.a y 7.b).

Tabla 6. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Tasas de incidencia por grupos de edad. Temporadas 2006-2007 a 2010-2011

Grupos de edad	2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011	
	Casos	Tasas								
< 1	0	0	3	0,61	2	0,40	2	0,40	2	0,41
1 - 4	11	0,59	8	0,42	5	0,26	3	0,15	5	0,25
5 - 9	4	0,19	6	0,27	7	0,31	8	0,35	6	0,26
10 - 14	1	0,05	2	0,10	3	0,14	0	0,00	5	0,23
15 - 19	7	0,31	5	0,22	8	0,35	0	0,00	4	0,18
20 - 24	11	0,39	8	0,29	11	0,41	6	0,23	5	0,20
25 - 44	20	0,13	27	0,18	13	0,09	15	0,10	23	0,16
45 - 64	10	0,09	10	0,09	8	0,07	12	0,10	11	0,09
> 65	13	0,17	8	0,11	7	0,09	9	0,12	6	0,08
Total	77	0,17	77	0,17	64	0,14	56	0,12	67	0,15

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Se notificaron 32 casos en hombres, tasa de 0,14 por 100.000 habitantes y 35 casos en mujeres, tasa de 0,15. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la media de edad entre hombres (30,50 años; DT de 22,08) y mujeres (34,05; DT de 22,14).

En la última temporada ha habido un aumento de las tasas en grupos de edad de cohortes en las que se realizaron campañas de vacunación: 1 a 4, 10 a 14 y 15 a 19 años. También se ha producido un aumento de la incidencia en las edades de 25 a 44 años de edad (Tabla 6).

En las tablas 7.a y 7.b se han recogido las tasas medias para los tres periodos en los que se ha dividido el análisis. Se observa un descenso generalizado en las tasas en prácticamente todas las CCAA. Sin embargo, en la última temporada 2010-2011 se ha producido un aumento de los casos declarados por serogrupo C en comparación con la temporada anterior en las CCAA de Andalucía, Canarias, Castilla La Mancha, Comunidad Valenciana, País Vasco y la Ciudad de Ceuta. En la figura 4 se observa la evolución de las tasas según la edad. En la figura 5 se presentan las gráficas para una selección de CCAA y en la figura 6 la comparación de las tasas de incidencia por grupos de edad de la última temporada con la mediana del quinquenio anterior.

Tabla 7.a. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Casos y tasas para 2010-2011. Tasa media y desviación típica (DT) por grupos de edad por comunidad autónoma y total nacional en tres periodos desde 1996 a 2011.

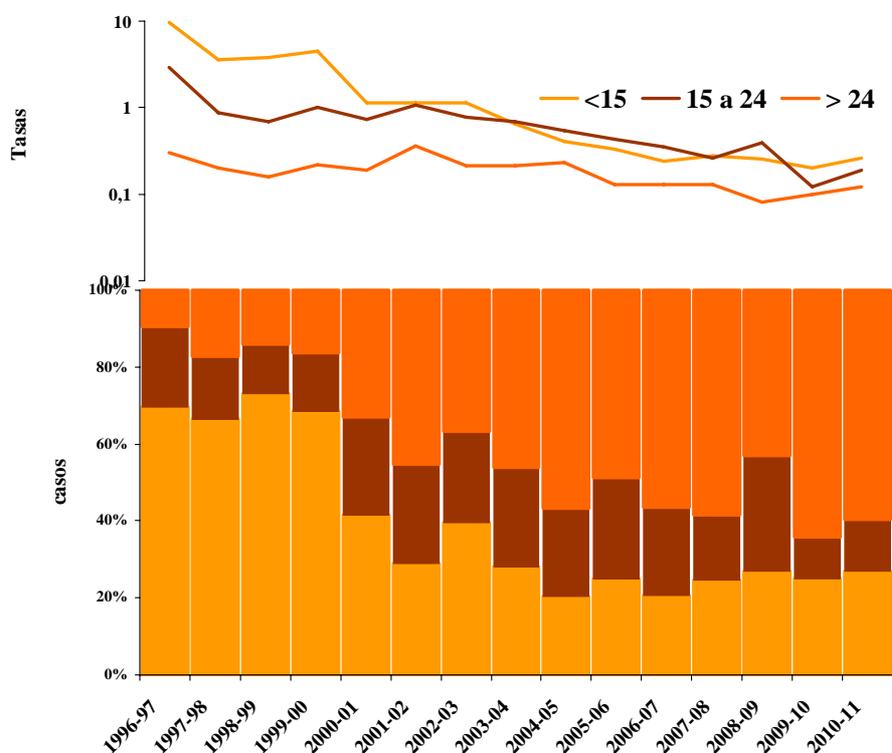
Comunidad autónoma	Grupos de edad	1996-97 a 2000-01		2001-02 a 2005-06		2006-07 a 2010-11		2010-2011	
		Tasa media	DT	Tasa media	DT	Tasa media	DT	Casos	Tasas
Andalucía	<15	6,93	3,39	0,88	0,52	0,33	0,18	8	0,58
	15 a 24	1,57	0,29	0,82	0,50	0,54	0,22	8	0,84
	25 y más	0,19	0,07	0,17	0,12	0,20	0,16	26	0,44
Total Andalucía		1,66	0,65	0,39	0,23	0,27	0,16	42	0,51
Aragón	<15	3,20	2,89	0,26	0,36	0,00	0,00	0	0,00
	15 a 24	0,24	0,53	0,15	0,33	0,15	0,34	0	0,00
	25 y más	0,07	0,10	0,04	0,06	0,04	0,06	0	0,00
Total Aragón		0,50	0,48	0,08	0,06	0,05	0,04	0	0,00
Asturias	<15	5,98	6,66	0,00	0,00	0,18	0,36	0	0,00
	15 a 24	0,33	0,43	0,00	0,00	0,02	0,05	0	0,00
	25 y más	1,63	0,53	1,01	0,83	1,26	1,25	0	0,00
Total Asturias		1,15	1,27	0,11	0,12	0,15	0,11	0	0,00
Islas Baleares	<15	4,16	2,99	0,55	0,75	0,12	0,27	0	0,00
	15 a 24	2,00	2,16	0,68	0,38	0,17	0,37	0	0,00
	25 y más	0,18	0,18	0,21	0,14	0,03	0,06	0	0,00
Total I. Baleares		1,19	0,86	0,33	0,23	0,06	0,05	0	0,00
Islas Canarias	<15	3,65	0,51	0,67	0,86	0,50	0,56	3	0,93
	15 a 24	1,62	0,93	0,47	0,51	0,90	0,66	1	0,43
	25 y más	0,17	0,17	0,18	0,14	0,16	0,03	2	0,13
Total I. Canarias		1,04	0,12	0,31	0,19	0,30	0,14	6	0,29
Cantabria	<15	7,93	7,64	0,30	0,67	0,28	0,62	0	0,00
	15 a 24	1,99	3,20	0,29	0,65	0,36	0,80	0	0,00
	25 y más	0,53	0,63	0,09	0,13	0,13	0,20	0	0,00
Total Cantabria		1,89	2,29	0,15	0,15	0,18	0,21	0	0,00
Castilla La Mancha	<15	3,90	2,70	0,85	0,70	0,13	0,16	1	0,32
	15 a 24	0,10	0,14	0,14	0,11	0,00	0,00	0	0,00
	25 y más	0,41	0,26	1,61	1,24	0,17	0,21	1	0,07
Total Castilla La Mancha		0,78	0,60	0,45	0,35	0,04	0,04	2	0,1
Castilla y León	<15	4,72	7,03	0,97	0,51	0,27	0,29	0	0,00
	15 a 24	0,80	1,46	0,64	0,32	0,15	0,35	0	0,00
	25 y más	0,15	0,07	0,11	0,08	0,09	0,10	0	0,00
Total Castilla y León		0,84	1,19	0,27	0,06	0,12	0,14	0	0,00
Cataluña	<15	2,33	1,98	0,28	0,23	0,13	0,11	0	0,00
	15 a 24	0,86	0,43	0,48	0,37	0,14	0,17	0	0,00
	25 y más	0,20	0,06	0,19	0,06	0,10	0,08	3	0,06
Total Cataluña		0,68	0,40	0,24	0,11	0,11	0,06	3	0,04
Comunidad Valenciana	<15	2,86	2,29	0,58	0,29	0,27	0,10	2	0,26
	15 a 24	1,02	0,84	0,46	0,38	0,37	0,52	0	0,00
	25 y más	0,24	0,07	0,16	0,08	0,15	0,12	2	0,05
Total C. Valenciana		0,77	0,47	0,27	0,12	0,20	0,15	4	0,08

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Tabla 7.b. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Casos y tasas para 2010-2011. Tasa media y desviación típica (DT) por grupos de edad por comunidad autónoma y total nacional en tres periodos desde 1996 a 2011.

Comunidad autónoma	Grupos de edad	1996-97 a 2000-01		2001-02 a 2005-06		2006-07 a 2010-11		2010-2011	
		Tasa media	DT	Tasa media	DT	Tasa media	DT	Casos	Tasas
Extremadura	<15	2,89	3,53	0,47	0,76	0,13	0,28	0	0,00
	15 a 24	0,89	1,64	0,14	0,31	0,00	0,00	0	0,00
	25 y más	0,03	0,06	0,03	0,06	0,00	0,00	0	0,00
Total Extremadura		0,66	0,91	0,11	0,12	0,02	0,04	0	0,00
Galicia	<15	7,16	7,80	1,03	0,58	0,64	0,51	2	0,62
	15 a 24	1,23	1,89	1,51	0,94	0,07	0,16	0	0,00
	25 y más	0,30	0,43	0,34	0,17	0,07	0,12	0	0,00
Total Galicia		1,34	1,64	0,55	0,25	0,14	0,12	2	0,07
Madrid	<15	3,34	2,75	0,90	0,72	0,12	0,11	1	0,10
	15 a 24	1,35	1,45	0,81	0,63	0,06	0,08	0	0,00
	25 y más	0,31	0,14	0,34	0,19	0,08	0,05	2	0,04
Total Madrid		1,08	0,76	0,49	0,31	0,08	0,04	3	0,05
Murcia	<15	3,19	2,80	0,55	0,60	0,08	0,17	0	0,00
	15 a 24	1,66	1,79	0,99	0,90	0,00	0,00	0	0,00
	25 y más	0,08	0,13	0,25	0,05	0,04	0,05	1	0,10
Total Murcia		0,99	0,89	0,42	0,25	0,04	0,04	1	0,07
Navarra	<15	5,85	4,59	1,51	1,68	0,43	0,59	0	0,00
	15 a 24	0,80	1,18	0,30	0,67	0,66	0,91	0	0,00
	25 y más	0,15	0,14	0,32	0,12	0,13	0,12	0	0,00
Total Navarra		1,04	0,73	0,50	0,34	0,23	0,22	0	0,00
País Vasco	<15	6,85	8,71	1,74	1,08	0,58	0,49	1	0,35
	15 a 24	1,94	3,35	1,28	0,89	0,11	0,24	0	0,00
	25 y más	0,31	0,08	0,56	0,32	0,13	0,12	2	0,12
Total País Vasco		1,38	1,62	0,79	0,40	0,19	0,12	3	0,14
La Rioja	<15	3,86	6,02	0,55	1,23	0,00	0,00	0	0,00
	15 a 24	1,07	1,47	1,17	1,60	0,00	0,00	0	0,00
	25 y más	0,32	0,71	0,46	0,32	0,00	0,00	0	0,00
Total La Rioja		0,91	1,44	0,57	0,32	0,00	0,00	0	0,00
Ceuta	<15	0,00	0,00	1,38	3,08	0,00	0,00	0	0,00
	15 a 24	0,00	0,00	3,83	5,25	0,00	0,00	0	0,00
	25 y más	0,00	0,00	0,00	0,00	0,39	0,87	1	1,96
Total Ceuta		0,00	0,00	0,84	0,77	0,27	0,59	1	1,33
Melilla	<15	3,98	8,91	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00
	15 a 24	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00
	25 y más	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00
Total Melilla		0,97	2,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0	0,00
Total	<15	4,55	3,16	0,73	0,38	0,25	0,03	18	0,26
	15 a 24	1,24	0,94	0,70	0,25	0,26	0,11	9	0,19
	25 y más	0,21	0,05	0,23	0,08	0,11	0,02	40	0,12
Total nacional		1,08	0,71	0,37	0,15	0,15	0,02	67	0,15

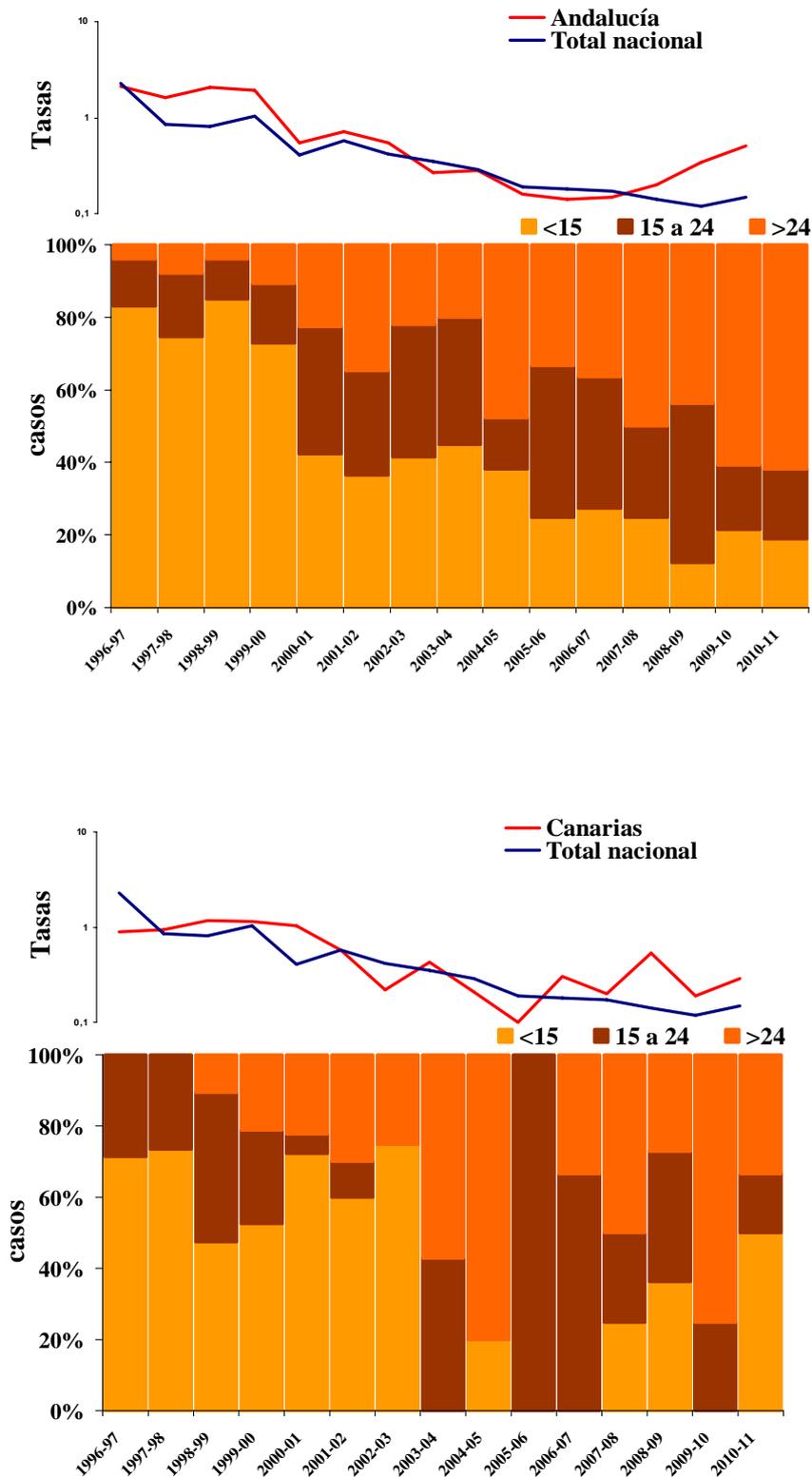
Figura 4. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas de casos por serogrupo C para el total nacional y grupos de edad. Temporadas 1996-1997 a 2010-2011

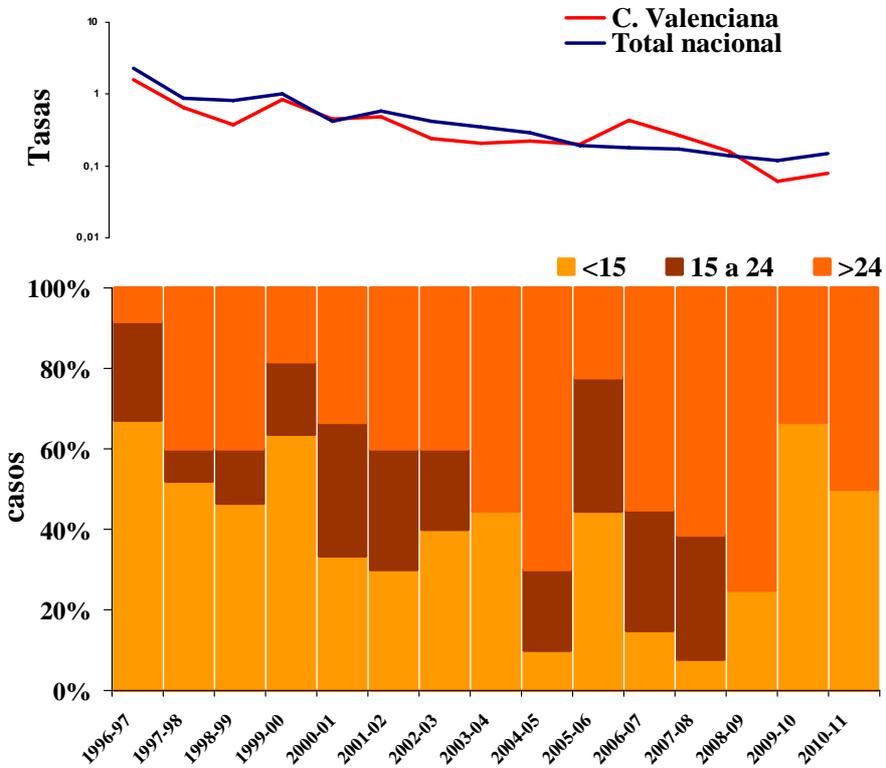
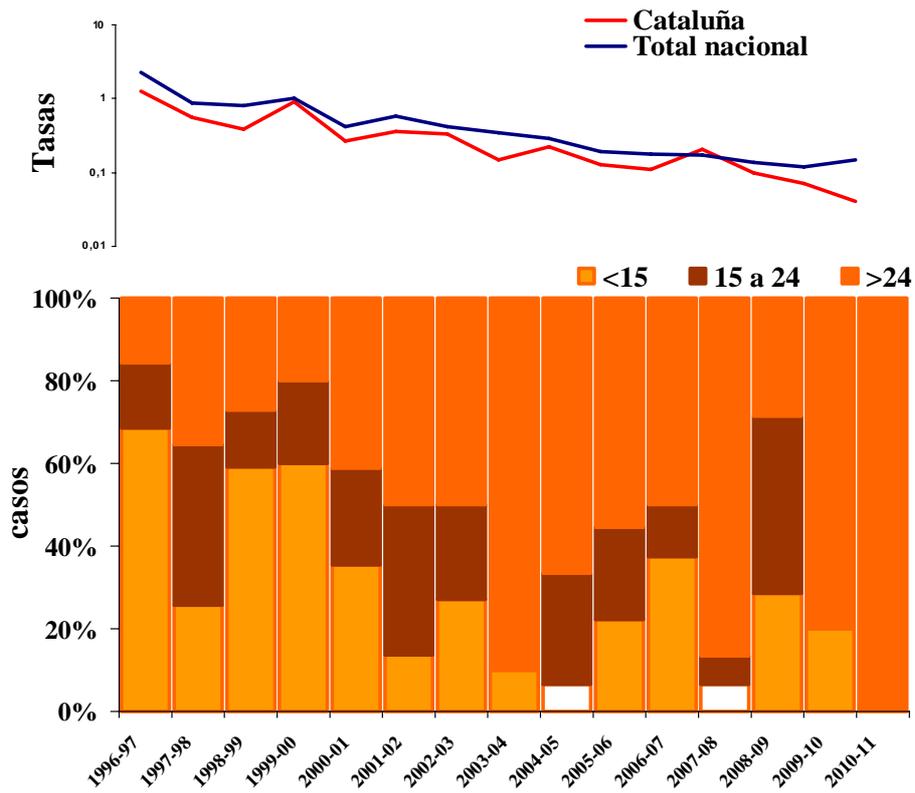


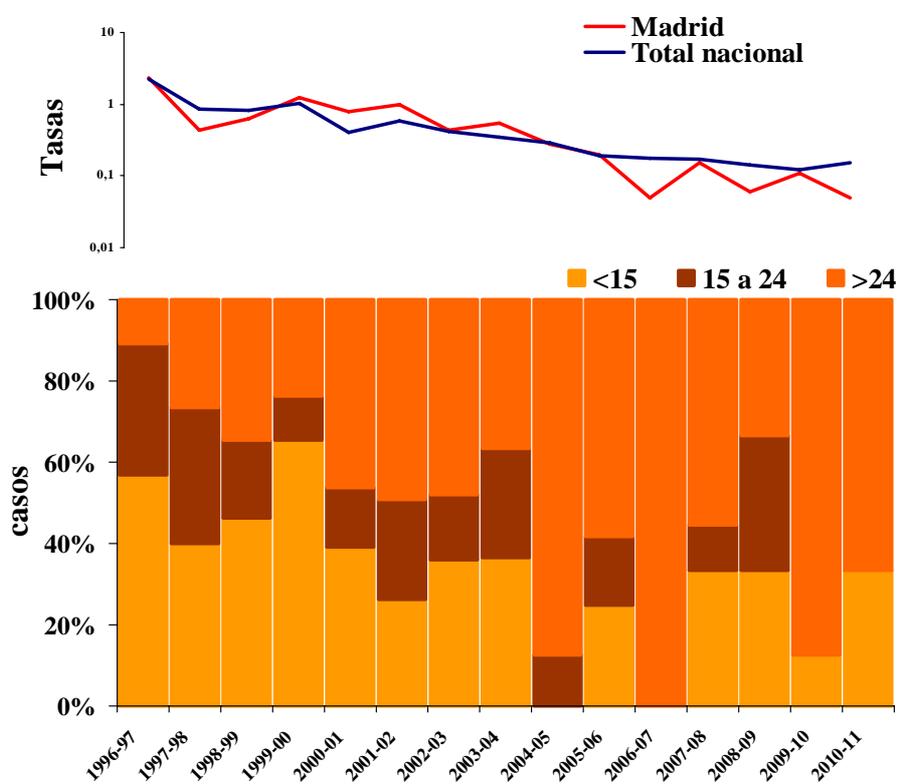
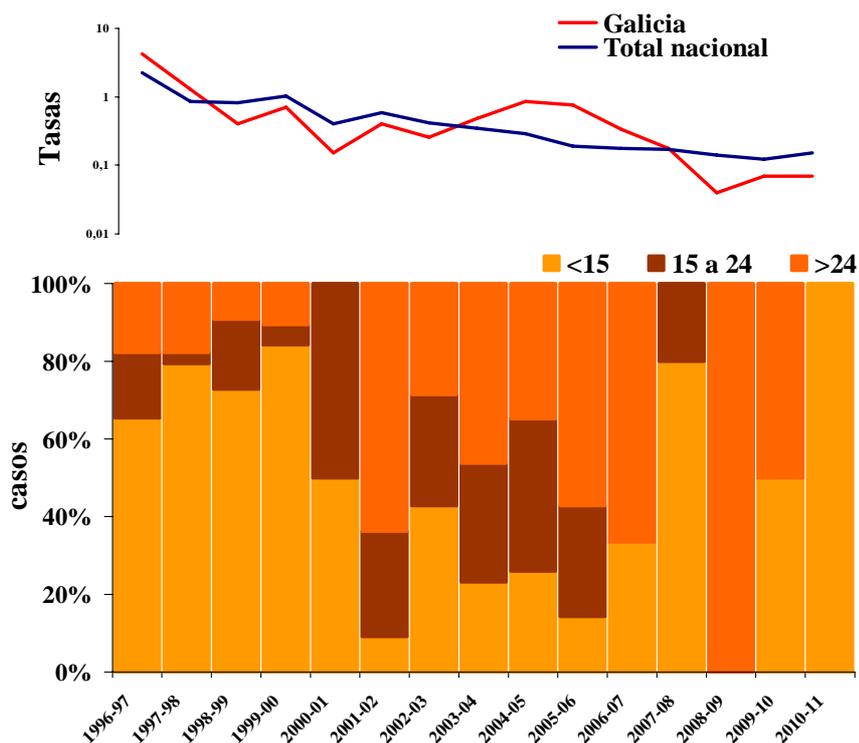
Fuente: **RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.**

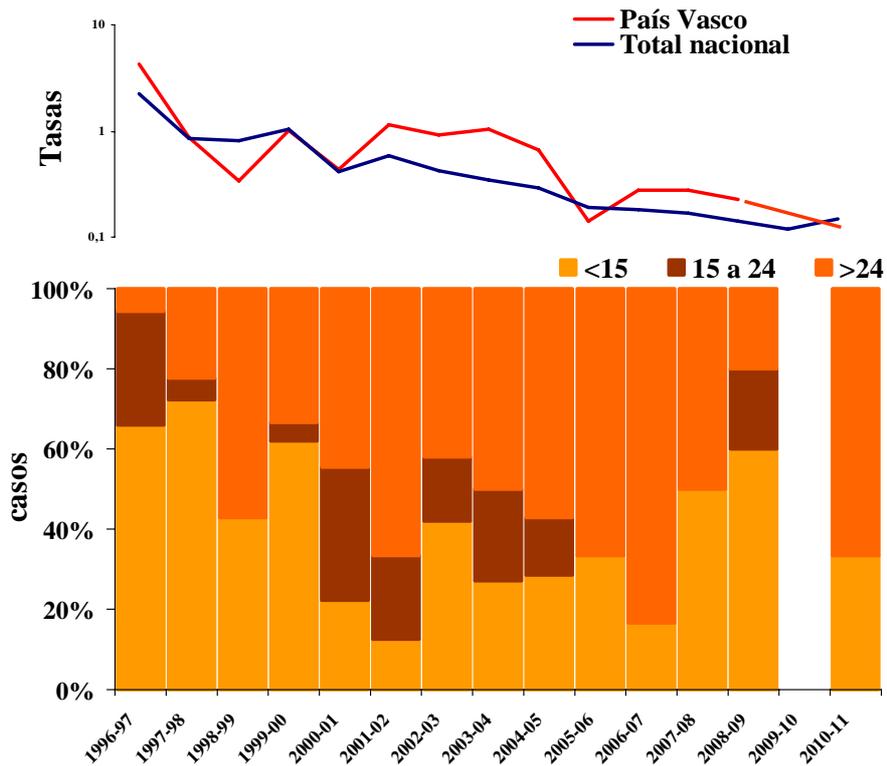
En la temporada 2010-2011 se notificaron 27 casos con edades inferiores a 25 años. De acuerdo con el estado de vacunación de los casos se observa que cuatro casos de 1 año o menores no habían recibido la pauta completa de vacunación. Nueve recibieron la pauta de tres dosis (cuatro en el primer año de vida y 5 según la pauta actual de dos dosis en el primer año y la tercera en el segundo año de vida). Cuatro recibieron una dosis en las campañas de 2000 y 2001. No habían sido vacunados cuatro casos (dos con 14 años, uno con 19 y uno con 23 años). En seis casos se desconoce esta información.

Figura 5. Enfermedad meningocócica. Casos y tasas de casos por serogrupo C. Evolución temporal y distribución porcentual de los casos por grupos de edad para una selección de comunidades autónomas. Temporadas 1996-1997 a 2010-2011



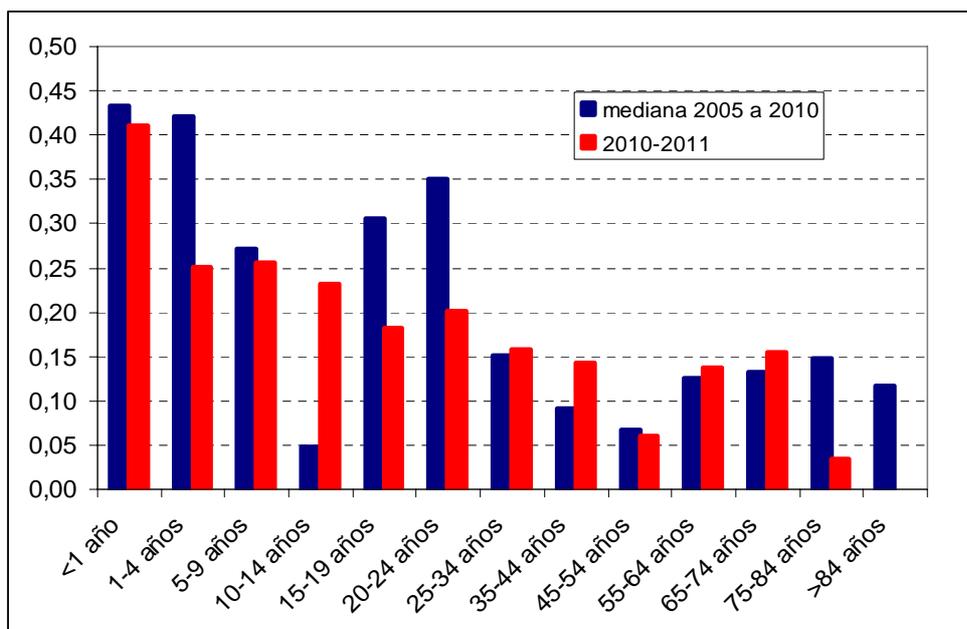






Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Figura 6. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Tasas de incidencia por grupos de edad. Comparación de la temporada 2010-2011 con la mediana del quinquenio 2005-2006 a 2009-2010



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

4.2.3 Mortalidad, letalidad y presentación clínica de la enfermedad

En la temporada 2010-2011 se notificaron un total de 64 defunciones en pacientes con enfermedad meningocócica. La cifra de fallecidos por serogrupo C fue de 27, 13 más que la temporada anterior (Tabla 8), la letalidad fue del 40,3% (27/67). La letalidad fue superior en las mujeres (48,6%) que en los hombres (31,3%), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Destaca el hecho de que 23 de los fallecidos se produjeran en Andalucía. La letalidad en esta comunidad fue del 55%.

No hubo ningún fallecido menor de cuatro años. Ocho de los fallecidos tenían menos de 20 años y cuatro de estos casos estaban completamente vacunados (6, 7, 15 y 17 años de edad) y en el resto se desconoce la información (Tabla 8).

En los casos en que se conoce la presentación clínica, la enfermedad cursó con más frecuencia en forma de sepsis (con o sin meningitis) en el 67,7% (44/65) de los casos.

Tabla 8. Enfermedad meningocócica. Defunciones y letalidad según el grupo de edad para el serogrupo C. Temporadas 2006-2007 a 2010-2011

Grupos de edad	Defunciones					Letalidad (%)				
	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011
< 1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-
1 - 4	0	1	0	0	0	-	12,5	-	-	-
5 - 9	0	1	1	1	2	-	16,7	14,3	11,1	33,3
10 - 14	0	1	0	0	2	-	50,0	-	-	40,0
15 - 19	3	0	1	0	4	42,9	-	12,5	-	100,0
20 - 24	3	1	2	1	2	27,3	12,5	18,2	16,7	40,0
25 - 44	8	3	3	4	11	40,0	11,1	23,1	26,7	47,8
45 - 64	3	7	2	4	3	30,0	70,0	25,0	33,3	27,3
≥ 65	2	2	0	4	3	15,4	25,0	-	44,4	50,0
Total	19	16	9	14	27	24,7	20,8	14,1	25,0	40,3

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Fue más grave la enfermedad que cursó con sepsis que la que cursó sólo con meningitis (letalidad de 52,3% y 20,0% respectivamente, la diferencia fue estadísticamente significativa).

4.2.4 Fallos vacunales

Desde la introducción de MenCC hasta enero de 2012 se han notificado 126 fallos vacunales en pacientes en los que se confirmó enfermedad meningocócica por serogrupo C. Cuarenta y uno (32,5%) ocurrieron en personas vacunadas en las campañas de vacunación y 85 (67,5%) vacunados según el calendario de vacunación infantil. En la tabla 9 se recoge la distribución de los fallos según la temporada de inicio de síntomas y el año de vacunación. El 69% (59/85) de los fallos tuvo lugar durante los cuatro primeros años de vida de los casos. Todas las CCAA excepto Baleares, La Rioja y las ciudades de Ceuta y Melilla han declarado fallos vacunales (Tabla 10).

En la temporada 2010-2011 se notificaron 27 casos que por su edad pertenecían a cohortes que deberían haber recibido la vacuna, bien según el calendario de vacunación infantil, bien en campañas de captación. Cuatro de estos casos estaban vacunados de manera incompleta, dos eran menores de 7 meses y otros dos no recibieron la dosis de recuerdo en el segundo año de vida. Entre los 9 casos con edad de recibir la vacuna según calendario infantil, 8 estaban vacunados correctamente y en uno se desconoce esta información. El resto son 14 casos con 25 o menos años en el momento de enfermar, en tres consta que fueron vacunados en campañas de captación, dos no habían recibido la vacuna y en 9 se desconoce esta información.

Tabla 9. Fallos de la vacuna antimeningocócica C conjugada según el programa de vacunación y la temporada de inicio de síntomas.

Año de vacunación	Temporada de inicio de síntomas												Total
	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012*	
Intervenciones de catch up y brotes													
2000	2	1	8	6	2	3	1	2		2	1		28
2001					2		1	1	2		1		7
2002			1										1
2003				1		1							2
2004							1	1					2
2008									1				1
Total catch up y brotes	2	1	9	7	4	4	2	3	5		3	1	41
Vacunación según calendario infantil													
2000					1			1					2
2001		1	6	2	3	1	2	1	2				18
2002			1	3	2	6	3	2	1	4			22
2003				2	1	3	1	4	1	1	2		15
2004					1	2	4	1	2	1	2		13
2005						1	2	2	1	1			7
2006										1	1		2
2007									1		1		2
2008											1		1
2009										1	1		2
Desconocido											1		1
Total calendario infantil		1	7	7	8	13	12	11	8	10	8		85

* Datos provisionales

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

Tabla 10. Fallos vacunales de MenCC según el programa de vacunación y la comunidad autónoma

Comunidades Autónomas	Vacunados en rutina	Vacunados en campañas	Total
Andalucía	20	6	27
Aragón	-	1	1
Asturias	1	-	1
Baleares	-	-	-
Canarias	4	1	5
Cantabria	1	1	2
C. La Mancha	-	2	2
C. y León	8	4	12
Cataluña	8	-	8
C. Valenciana	13	3	16
Extremadura	1	-	1
Galicia	9	6	15
Madrid	8	9	17
Murcia	1	-	1
Navarra	1	1	2
País Vasco	9	7	16
La Rioja	-	-	-
Ceuta	-	-	-
Melilla	-	-	-
Total	85	41	126

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica ha recibido fichas de investigación de fallos de 107 de los 126 fallos de la vacuna registrados hasta la fecha. Se produjeron 15 defunciones, 5 en niños vacunados en campañas (letalidad de 12,2%) y 10 en los niños vacunados según el calendario infantil (letalidad de 11,8%).

De los 8 casos nacidos en 2006 o en años posteriores, 4 casos recibieron la pauta actual de 2 dosis en el primer año de vida más una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, 3 casos recibieron 3 dosis en el primer año de vida y un caso recibió 2 dosis y enfermó antes de recibir la dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

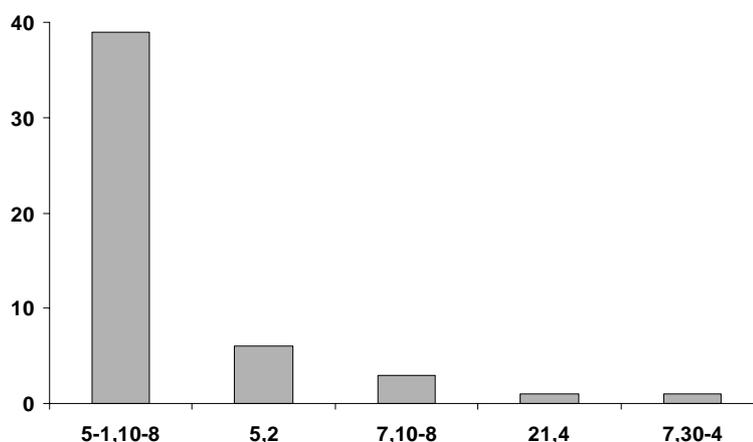
4.2.5 Resultados de laboratorio

En la temporada analizada se introdujeron técnicas de tipado molecular para la caracterización de los aislados que han reemplazado a las técnicas de caracterización fenotípica con anticuerpos monoclonales. El tipado se basa en la proteína de clase 1 ó porina A que nos indica el genosubtipo.

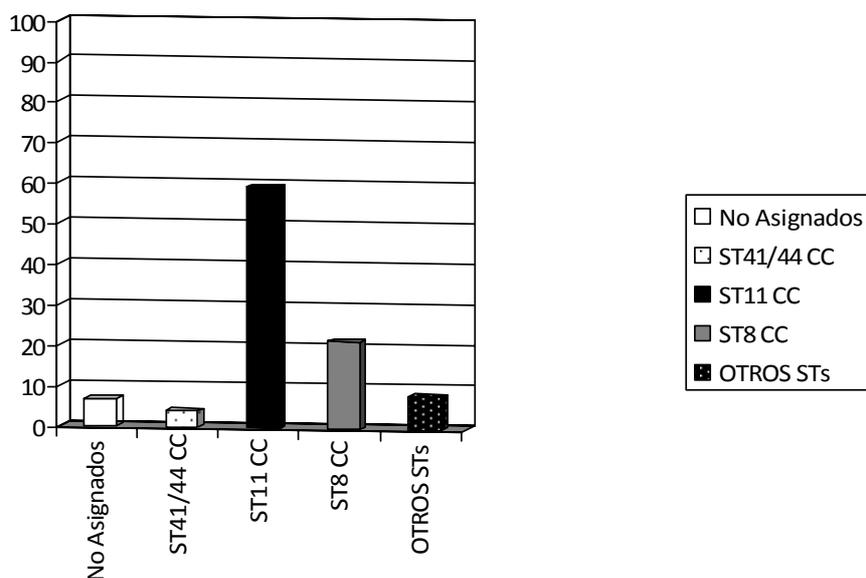
En el laboratorio de referencia para *Neisseria* del Centro Nacional de Microbiología se genotiparon 50 cepas de *N. meningitidis* del serogrupo C. El genosubtipo más frecuente (39 cepas de 50) fue el 5-1,10-8, que anteriormente se definía como P1.5 por serosubtipado con anticuerpos monoclonales, seguido a gran distancia por el 5,2 (definidas anteriormente como P1.5,2), como aparece en la figura 7.

Las cepas caracterizadas como 5-1,10-8 pertenecen a la línea clonal ST-11 CC, mientras que las 5,2 son del complejo ST-8 CC (figura 8). Es decir, el perfil de cepas de serogrupo C residualmente produciendo casos clínicos en España se define como C : P1.5 (P1.5-1,10-8) : ST-11 CC, que es mayoritario también en otros países de nuestro entorno europeo. Un análisis más exhaustivo de las características de las cepas de serogrupo C aisladas en Andalucía muestra que no tienen una especial caracterización molecular diferente de las aisladas en otras CCAA, con un alelo fetA 3-6 homogéneamente presente en el 95% de las cepas, y no presentan mecanismos genéticos para resistencia a la actividad bactericida del suero (lo que podría suponer potencialmente una ventaja para producir enfermedad).

Figura 7. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Principales variantes porA. Temporada 2010-2011.



Fuente: Laboratorio de Neisserias. Centro Nacional de Microbiología. ISCIII.

Figura 8. Distribución de los complejos clonales.

Fuente: Laboratorio de Neisserias. Centro Nacional de Microbiología. ISCIII.

4.3 CONCLUSIONES

La incidencia de enfermedad meningocócica presenta una tendencia descendente. En la temporada 2010-2011 se registraron las tasas más bajas de los últimos 15 años. El descenso se debió tanto a la disminución de los casos debidos al serogrupo C como al B. En Europa las tasas notificadas al ECDC se han mantenido estables en las últimas temporadas alrededor de 0,90 casos por 100.000 habitantes.

En el momento actual el serogrupo B causa el 71,4% de los casos confirmados por enfermedad meningocócica en España. Este serogrupo causa el 51% de los casos de enfermedad en menores de 5 años. La tendencia descendente se debe, probablemente, a los cambios cíclicos que afectan a la evolución de la enfermedad a largo plazo.

Desde la introducción de la vacuna conjugada, las tasas por serogrupo C han descendido paulatinamente, especialmente a medida que se realizaron campañas de vacunación en adolescentes en las comunidades autónomas.

La tasa de incidencia para el serogrupo C descendió de 0,58/100.000 y 235 casos en 2001-2002 a 0,15/100.000 y 67 casos en 2010-2011. Esta última temporada se interrumpió la tendencia descendente en el número de casos declarado por serogrupo C debido al incremento de casos notificados en Andalucía que fue de 42 de los 67 casos (63%) totales declarados.

El mayor incremento se observó en los niños de 10 a 14 años y en adultos de 35 a 44 años.

El número de fallos vacunales se mantuvo constante en las 5 últimas temporadas con un rango entre 8 y 12. Se han producido fallos en niños vacunados con la pauta de 2 dosis en el primer año de vida y una de recuerdo en el segundo.

En la temporada 2010-2011 se ha observado un importante aumento en la letalidad en todos los grupos de edad con excepción de los menores de cinco años.

5. Estudios de seroprevalencia frente a *N. meningitidis* serogrupo C

Se han revisado los estudios de seroprevalencia realizados en España y en países de nuestro entorno. En este apartado se resume la información más relevante sobre los resultados de estos estudios.

En España solamente se ha encontrado un estudio que, desde la introducción de estas vacunas en el calendario de vacunación, incluye la determinación de anticuerpos neutralizantes frente a meningococo C. Este estudio es el realizado en la comunidad autónoma del País Vasco (CAPV) y publicado recientemente, en el año 2011.

Además, se resume información sobre varios estudios de seroprevalencia realizados en el Reino Unido y Holanda.

5.1 COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO

El estudio de seroprevalencia realizado en el País Vasco⁵ incluía a la población con edades comprendidas entre los 2 y los 59 años, ambos inclusive. Se incluyeron un total de 1.702 personas de las que se recogieron sueros entre enero y mayo de 2009. En la tabla 10 se presenta la distribución por sexo y edad de la población del País Vasco y de la muestra del estudio.

Tabla 11. Tamaño muestral y población de la CAPV según edad y sexo. País Vasco, año 2009.

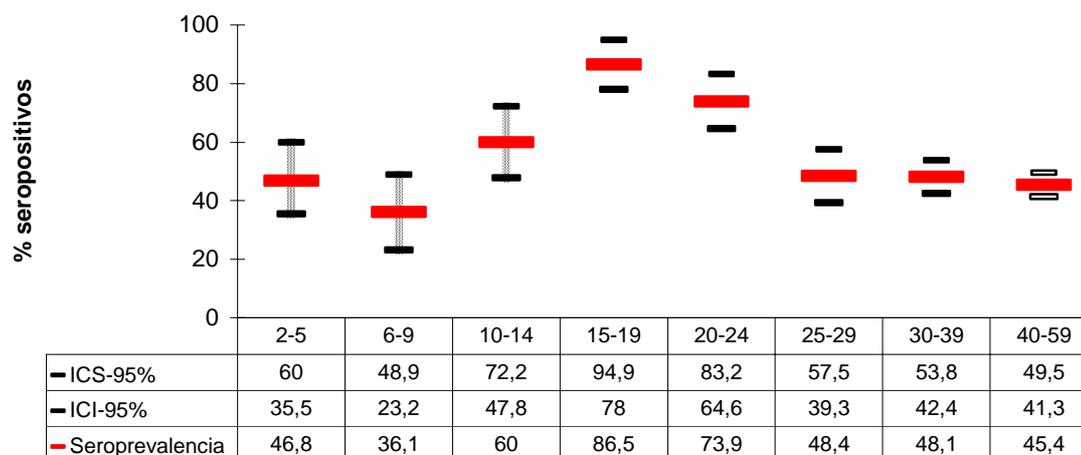
Grupos de edad	Tamaño muestral			Población CAPV		
	Hombres	Mujeres	Total (%)	Hombres	Mujeres	Total (%)
2-5	100	106	206 (12,1)	41.596	39.531	81.127 (5,1)
6-9	99	109	208 (12,2)	38.009	36.214	74.223 (4,7)
10-14	102	125	227 (13,3)	43.420	40.900	84.320 (5,3)
15-19	88	129	217 (12,7)	45.104	42.201	87.305 (5,5)
20-24	91	125	216 (12,7)	55.656	53.248	108.904 (6,9)
25-29	82	127	219 (12,3)	75.287	71.321	146.608 (9,2)
30-39	95	115	210 (12,3)	187.600	176.067	363.667 (22,9)
40-59	98	111	209 (12,3)	318.949	322.826	641.775 (40,4)
TOTAL	755	947	1702 (100)	805.621	782.308	1.587.929 (100)

Fuente: I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco⁵.

Se determinaron los anticuerpos neutralizantes frente al meningococo C mediante actividad bactericida del suero utilizando suero de conejo (SBA_r) como fuente de complemento. El título de anticuerpos se expresó como el valor recíproco de la dilución que es capaz de lisar a $\geq 50\%$ de las bacterias. Se utilizaron dos puntos de corte para establecer la protección ($\geq 1/8$ ó $\geq 1/128$).

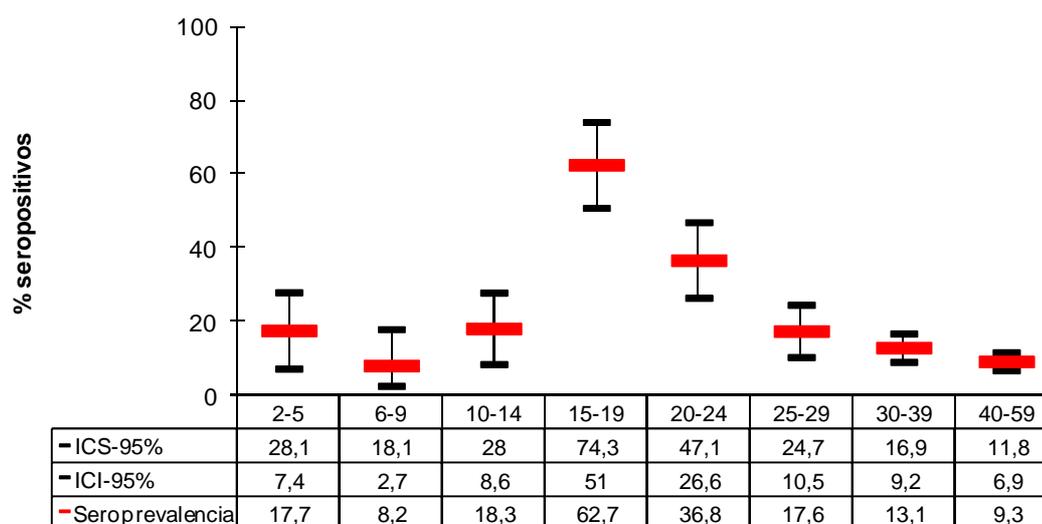
El nivel de seroprotección (títulos $\geq 1/8$) en el grupo de 2-5 años de edad fue del 46,8%. El menor nivel de seroprotección (36,1%) se observó en el grupo de 6-9 años (figura 9). A partir de los 10 y hasta los 24 años de edad la tasa de seroprotección fue mayor, concretamente 60,0%, 86,5% y 73,9% en los grupos de 10-14, 15-19 y 20-24 años respectivamente. A partir de los 25 años se mantiene estable en torno al 45-48%. Un patrón similar, pero con valores de seroprotección más bajos, se observó al tomar como referencia títulos de anticuerpos protectores con valor $\geq 1/128$ (figura 10).

Figura 9. Prevalencia de anticuerpos frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C por grupos de edad. Poder bactericida del suero, título $\geq 1/8$. País Vasco, año 2009.



Fuente: I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco⁵

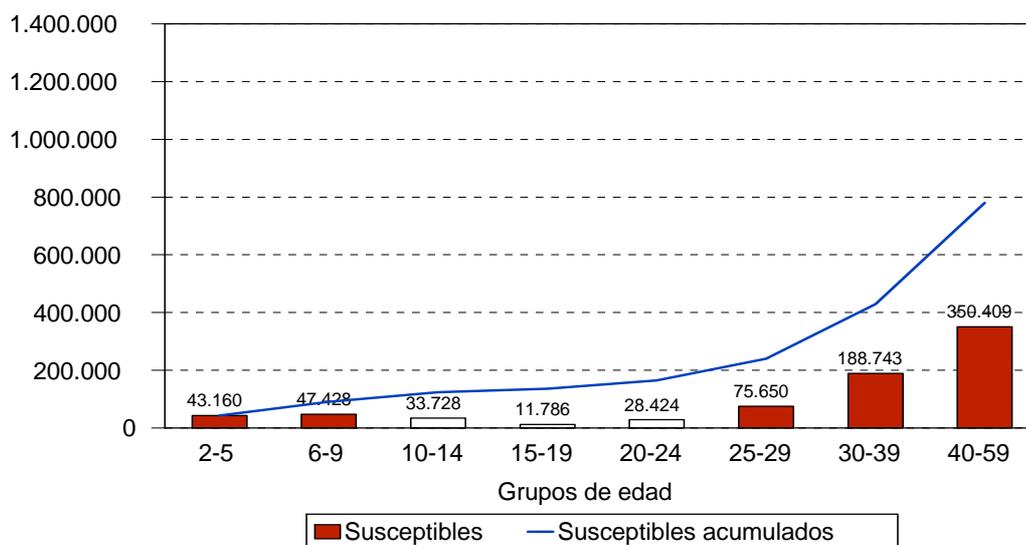
Figura 10. Prevalencia de anticuerpos frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C por grupos de edad. Poder bactericida del suero, título $\geq 1/128$. País Vasco, año 2009.



Fuente: I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco⁵

Considerando este último punto de corte ($\geq 1/128$), el número de personas susceptibles en la CAPV ascendió a 779.328. Hay que destacar que el número de personas susceptibles en el grupo de edad de 15-19 años fue muy inferior al del resto (figura 10).

Figura 11. Estimación de población susceptible a *Neisseria meningitidis* serogrupo C. (sin anticuerpos bactericidas a título $\geq 1/8$). País Vasco, año 2009.



Fuente: I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco⁵

En el porcentaje de probables susceptibles frente al meningococo C de la figura 11 debe tenerse en cuenta que en la actualidad se desconoce si hay otros determinantes inmunológicos (otros anticuerpos, linfocitos T, etc.) que confieran inmunidad, por lo que estos datos deben valorarse con cautela y representan el escenario más desfavorable.

En conjunto, el 55,4% de la población de la CAPV mostró títulos protectores $\geq 1/8$ y si tenemos en cuenta el nivel de $\geq 1/128$ el porcentaje de población protegida fue del 23,6%. La presencia de títulos protectores frente al meningococo C depende de dos factores. Por un lado, del efecto de la vacunación con vacuna conjugada y por otro, de la inmunidad natural adquirida por el contacto con el meningococo C en aquellas personas que son portadoras en su faringe. La población de la CAPV nacida a partir de 1984 (<24 años en el momento de la encuesta) ha sido objeto de vacunación con vacuna conjugada frente al meningococo C desde el año 2000. Desde ese año se realiza vacunación sistemática en el primer año de vida. Además se realizaron dos campañas de captación (*catch-up*). La primera fue en el año 2000, dirigida a los menores de 7 años (cobertura 95%), y la segunda en el año 2005 dirigida a las personas de 12 a 20 años (cobertura 84,7%). Este estudio parece indicar que los títulos protectores descienden a lo largo del tiempo tras la vacunación. En la caída de los títulos protectores influye la edad de primovacunación, de manera que las personas vacunadas a partir de los 7 años de edad conservan títulos protectores durante más tiempo que los vacunados en el primer año de vida. Datos similares se han obtenido en el Reino Unido.

Por otra parte, la incidencia registrada de la enfermedad meningocócica por el serogrupo C ha venido descendiendo en la última década en la CAPV, pasando de tasas >1 caso por 100.000 habitantes en el año 2000 que se han situado en <0,1 casos por 100.000 habitantes en 2010.

5.2 REINO UNIDO

El Reino Unido introdujo MenCC en el calendario infantil en 1999 con una pauta de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad y realizó simultáneamente una campaña de *catch-up* hasta los 18 años, que posteriormente se amplió hasta los 24 años de edad. En el año 2006 se revisó el calendario de vacunación cambiando la pauta a los 3, 4 y 12 meses.

Un estudio comparó la seroprevalencia de títulos de anticuerpos bactericidas (SBAr) $\geq 1/8$ tras la introducción de la vacunación MenCC (años 2000 a 2004) con los títulos obtenidos en un estudio

realizado antes de la introducción de la vacuna, concluyendo que la prevalencia de títulos de anticuerpos protectores fue significativamente mayor en el periodo tras la introducción de la vacuna en el calendario. El 75% de la población infantil que fue vacunada de forma rutinaria mostró títulos protectores, pero caían hasta el 36% tras 18 meses después de la vacunación. En las cohortes captadas en la campaña de *catch-up* el porcentaje de SBA $\geq 1/8$ fue más alto entre los vacunados a los 5-17 años que entre aquellos vacunados con 1-4 años de edad, indicando una mayor respuesta cuando la vacunación se realiza en edades más avanzadas⁶.

En un estudio de la persistencia de los títulos de anticuerpos bactericidas en 987 adolescentes de 11 a 20 años que habían sido previamente vacunados a los 6-15 años con MenCC, se encontraron títulos $\geq 1/8$ en el 84,1% (IC 95%: 81,6%-86,3%) tras cinco años desde la vacunación, observándose títulos SBA más elevados en aquéllos que recibieron la vacunación después de los 10 años de edad con respecto a los que la recibieron a una edad menor⁷.

Se estudió la seroprotección por edad a partir de un depósito anónimo de sueros residuales de test diagnósticos de rutina, comparando los datos del año 2009 con datos prevacunación (1996-1999) y postvacunación temprana (2000-2004). En general, en 2009 el 35% (IC95% 33%-38%) presentaban títulos $\geq 1/8$. Como en otros estudios^{8,9}, se encuentra una disminución de la prevalencia de anticuerpos protectores en todas las cohortes vacunadas desde el momento de la vacunación. La proporción de niveles protectores de anticuerpos se mantuvo mucho más alta en las cohortes que en el momento del *catch-up* tenían 5 años o más que en las que tenían entre 1 y 4 años. Por otro lado, los vacunados según el esquema del calendario actual muestran un bajo nivel de protección después de 3 años. No hay evidencia de que el calendario actual tenga un impacto sustancial en el mantenimiento de la protección (excepto a corto plazo), con una proporción de protegidos similar en las cohortes vacunadas con el calendario actual y las vacunadas con el calendario anterior de 3 dosis en el primer año de vida; similar a su vez al de las cohortes que recibieron únicamente una dosis en el segundo año de vida en el *catch-up*¹⁰. En base a ello, los autores recomiendan una vacunación de recuerdo en adolescentes o pre-adolescentes para los vacunados en edades preescolares, estimando como edad más conveniente los 12 años en base a una mejor respuesta a la vacunación de refuerzo con la edad⁹.

5.3 HOLANDA

En Holanda, se introdujo MenCC-TT en el año 2002, con una pauta de una sola dosis a los 14 meses de edad, y un *catch-up* dirigido a la población entre 14 meses y 18 años de edad, con una cobertura de vacunación total de un 94%. Un estudio seroepidemiológico utilizó muestras de suero recogidas en dos períodos, 1995-1996 (n=8.539) y 2006-2007 (n=6.386), para determinar los títulos de anticuerpos bactericidas (SBA) tras la vacunación rutinaria, 4-5 años tras recibir vacunación por *catch-up* y por inmunidad natural. Se observó incremento en los títulos de SBA $\geq 1/8$ para el conjunto de cohortes estudiadas, del 19,7% en la muestra anterior a la introducción de la vacunación a un 43,0% en la postvacunal, aunque el aumento no fue significativo en las cohortes de adultos no vacunados. La respuesta de anticuerpos y su persistencia tuvieron una relación directa con la edad, con mayor respuesta y más persistencia en las cohortes de mayor edad, mientras que en los vacunados en el segundo año de vida hay un rápido descenso de los niveles de anticuerpos. Los autores recomiendan aplicar una dosis de refuerzo en la adolescencia para mantener la inmunidad a largo plazo¹¹.

5.4 CONCLUSIÓN

Tras la vacunación con MenCC, la gran mayoría de la población presenta anticuerpos protectores, pero el título de anticuerpos va decreciendo a lo largo del tiempo. La velocidad de descenso de anticuerpos depende de la edad de vacunación, siendo más rápida en los vacunados en el primer año de vida. La administración de una dosis en el segundo año de vida no asegura la persistencia a largo plazo de un título protector de anticuerpos. La mejor respuesta a la vacunación y la mayor persistencia de los anticuerpos en pre-adolescentes y adolescentes, tanto en vacunación primaria (*catch-up*) como de refuerzo, sugiere la conveniencia de aplicar una dosis de recuerdo en esas edades.

6. Vacunas disponibles en España y desarrollo de inmunidad

En la tabla 12 se presenta la composición de las tres vacunas conjugadas monovalentes frente al meningococo del serogrupo C (MenCC) que actualmente están autorizadas y comercializadas en España.

Tabla 12. Vacunas conjugadas monovalentes frente a *Neisseria meningitidis* de serogrupo C disponibles en España, año 2012.

Nombre comercial	Composición (principio activo)	Proteína transportadora	Compañía farmacéutica
Menjugate kit	Oligosacárido de <i>N. meningitidis</i> Grupo C (cepa 11)- 10 µg	Proteína CRM ₁₉₇ de <i>C. diphtheriae</i> (12,5-25 µg)	Novartis Vaccines and Diagnostics
NeisVac-C	Polisacárido (de-O.acetilado) de <i>N. meningitidis</i> Grupo C (cepa 11)- 10 µg	Toxoide tetánico (10-20 µg)	Baxter Healthcare Limited.
Meningitec	Oligosacárido de <i>N. meningitidis</i> Grupo C (cepa 11)- 10 µg	Proteína CRM ₁₉₇ de <i>C. diphtheriae</i> (aprox. 15 µg)	Nuron Biotech

Fuente: Fichas técnicas. AEMPS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Las tres vacunas presentan la misma indicación y posología en su ficha técnica, tal y como figura a continuación:

- **Indicación:** Inmunización activa de niños desde los 2 meses de edad, adolescentes y adultos para la prevención de enfermedades invasoras por *Neisseria meningitidis*.
- **Posología:**
 - Primovacunación:
 - niños desde los dos hasta los doce meses de edad: 2 dosis separadas al menos 2 meses entre ambas.
 - niños de un año o mayores, adolescentes, adultos: una dosis única.
 - Dosis de recuerdo:
 - una dosis tras la primovacunación en niños, cuya edad de administración dependerá de las recomendaciones oficiales.

6.1 RESPUESTA INMUNOLÓGICA TRAS LA PRIMOVACUNACIÓN

Los anticuerpos séricos confieren protección frente a la enfermedad meningocócica activando la bacteriolisis mediada por complemento y, posiblemente, aumentando la fagocitosis. Para medir los anticuerpos que causan esta bacteriolisis se utiliza el ensayo de la actividad bactericida del suero (SBA, por sus siglas en inglés). En el primer estudio en el que se demostró la correlación entre actividad bactericida sérica y protección frente a la enfermedad meningocócica se utilizó complemento humano (SBAh). Sin embargo, dada la dificultad de obtención de este suero, hoy en día la mayoría de los laboratorios utilizan suero de conejo como fuente exógena de complemento (SBAr)¹².

En la medida de la respuesta inmunológica conferida por las vacunas MenCC se considera un título protector de anticuerpos bactericidas aquel que es igual o superior a 1:8, es decir, $SBA \geq 1:8$.

6.1.1 MENINGITEC

Los datos de inmunogenicidad en niños menores de un año, 2 meses después de la vacunación con 2 dosis (esquemas de 2 y 3 meses, 3 y 5 meses y 2 y 4 meses), mostraron una respuesta de $SBA_{Ar} \geq 1:8$ en el 98-99,5%. Tras la administración de una dosis de recuerdo se observó que se podía inducir memoria inmunológica.

Tras una dosis única en niños de 1 a 2 años el 91% desarrolló anticuerpos $SBA_{Ar} \geq 1:8$.

Existen datos de una dosis única en adultos (18 a 60 años) que igualmente alcanzan títulos de $SBA_{Ar} \geq 1:8$ en una proporción elevada.

6.1.2 MENJUGATE KIT

Se dispone de datos de inmunogenicidad medida por SBA_h en niños menores de un año, un mes después de la vacunación con dos dosis (a los 2 y 4 meses) observándose una respuesta de $SBA_h \geq 1:8$ en el 98%. Se pudo demostrar la inducción de memoria inmunológica.

Un mes tras la administración de una dosis única en tres grupos de edad: niños de 1 a 2 años, de 3 a 5 años y adolescentes, se observaron títulos de $SBA_h \geq 1:8$ en el 78-84% de los participantes. En el grupo de adultos de 18 a 64 años se observaron títulos protectores en el 90%.

6.1.3 NEISVAC-C

Un mes después de la vacunación con dos dosis (a los 2 y 4 meses) y con una dosis (a los 2 meses) en niños menores de 1 año, se mostraron títulos $SBA_{Ar} \geq 1:8$ en el 100% y el 98,4%, respectivamente. En el segundo año de vida se demostró memoria inmunológica con ambos esquemas de primovacunación.

En niños vacunados con 3 dosis (2, 3 y 4 meses) que recibieron una dosis de recuerdo, el 100% desarrolló una respuesta $SBA_{Ar} \geq 1:32$.

Un mes tras la vacunación con una dosis única en niños de 12 a 18 meses, el 100% de ellos presentó una respuesta de $SBA_{Ar} \geq 1:8$. Este resultado fue similar para los grupos de 3,5 a 6 años y de 13 a 19 años.

Existen datos de una dosis única en adultos de 18 a 64 primovacunados en los que la respuesta fue superior que en los que habían recibido previamente una dosis de vacuna no conjugada. En cualquier caso se alcanzaron títulos de $SBA_{Ar} \geq 1:128$ en más del 90%.

La información relativa a la efectividad tras el uso de las tres vacunas se presenta de manera armonizada en sus fichas técnicas y procede de la vigilancia post-comercialización de la campaña de vacunación en el Reino Unido hasta el año 2007.

Adicionalmente, en la ficha técnica de NeisVac-C figura información específica sobre la efectividad tras su utilización en la campaña de vacunación en Holanda hasta el año 2008, detallando que no se han notificado casos de infección meningocócica por serogrupo C en personas vacunadas con NeisVac-C.

6.2 PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS

En cuanto a la persistencia de anticuerpos tras la vacunación, diversos estudios publicados ponen de manifiesto que aunque los resultados varían según la vacuna utilizada obteniéndose títulos SBA mayores en vacunas que tienen como transportador toxoide tetánico (MenCC-TT)^{13,14}, en general se observa una disminución de la persistencia de anticuerpos bactericidas a medida que transcurre el tiempo desde la vacunación, especialmente si la primovacunación se realizó en el primero o el segundo año de vida. Una respuesta inmune protectora alcanzada tras primovacunación en el primer año de vida se pierde rápidamente, siendo necesaria la administración de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida^{9,11,15}. La primovacunación en el segundo año de vida proporciona una respuesta que se pierde rápidamente en los primeros años postvacunación, no siendo suficiente a largo plazo¹¹. La persistencia de los niveles de anticuerpos bactericidas es mayor cuando se ha administrado una dosis a partir de los 10 años de edad^{13,16,17,18,19,20,21}.

Sobre los datos de persistencia de anticuerpos tras la primovacunación en niños menores de un año que reciben un refuerzo en el segundo año de vida, hay datos limitados que sugieren una mayor duración de los títulos de SBA comparado con la administración de una sola dosis como primovacunación a partir de los 12 meses de vida. Por otra parte, los valores de título de SBA \geq 1:8 son variables^{13,20}.

6.3 INMUNOGENICIDAD TRAS PRIMOVACUNACIÓN CON UNA DOSIS

Respecto a los distintos esquemas de primovacunación con MenCC en menores de un año, existen evidencias de elevado título SBA tras la administración de una sola dosis en este grupo de edad.

En un estudio preliminar a la autorización de MenCC-TT (NeisVac-C) publicado en 2001, se observó que tras la administración de una dosis a los 2 meses de edad el 100% de los niños alcanzaban títulos de SBA \geq 1:8. Una dosis adicional a los 3 meses proporcionaba un incremento en el título inicial. Sin embargo, al administrar la tercera dosis apenas se elevó el título de anticuerpos. El nivel de anticuerpos disminuyó a los 14 meses, pero volvieron a elevarse tras la administración de la dosis de refuerzo con una vacuna de polisacáridos, demostrándose la inducción de memoria inmunológica²².

En otro estudio realizado con 586 niños primovacunados con una sola dosis de MenCC-TT a los 2 meses de edad, se observaron títulos SBA \geq 1:8 en 98,4% de los niños, valor muy similar a los obtenidos tras la administración de 2 ó 3 dosis de primovacunación. Antes de la administración del refuerzo con una vacuna de polisacáridos no conjugada, a los 13 y 14 meses de edad, los títulos de anticuerpos fueron inferiores a los obtenidos con los esquemas de 2 ó 3 dosis. Sin embargo, transcurrido un mes desde la administración del refuerzo, los valores de SBA se elevaron y fueron superiores con respecto a los otros dos esquemas utilizados²³. Los resultados del estudio se incluyen en la ficha técnica de esta vacuna. Cabe destacar que es la única ficha técnica de las tres MenCC que presenta resultados de inmunogenicidad tras la administración de una única dosis como primovacunación en menores de un año.

En una evaluación realizada con las tres MenCC autorizadas se demostró que con dos de ellas, NeisVac-C y Menjugate (MenCC-CRM), la administración de una dosis a los 2 meses de edad podría ser adecuada para proporcionar protección en la infancia¹⁴. Además, se observó un título de anticuerpos protector y una proporción de niños protegidos superior con MenCC-TT que con MenCC-CRM.

Posteriormente se evaluó la inmunogenicidad tras la administración de una única dosis a los 3 meses de edad de cada una de estas dos vacunas, MenCC-TT y MenCC-CRM, y posterior administración de una dosis de refuerzo a los 12 meses con una vacuna conjugada combinada de meningitis C y *Haemophilus influenzae* b (MenC-TT/Hib). Uno y dos meses después de la

administración de la única dosis de primovacuna se obtuvieron valores de $SBA_{\geq 1:8}$ en más del 95%, aunque con diferencias en los títulos de anticuerpos alcanzados con ambas vacunas, observándose mayores títulos de anticuerpos tras vacunación con MenCC-TT²⁴. A los 12 meses de edad, y antes de la vacunación con la dosis de refuerzo, la proporción de sujetos con $SBA_{\geq 1:8}$ disminuyó a niveles similares, siendo 28,4% y 24,2% en vacunados con MenCC-TT y MenCC-CRM, respectivamente. Un mes tras la administración de la dosis de recuerdo se observó que la proporción de niños protegidos fue del 100% y del 95,7% en niños primovacunados con MenCC-TT y MenCC-CRM, respectivamente. En cuanto a los títulos de anticuerpos, se observaron títulos más elevados en niños primovacunados con MenCC-TT (2.251; IC95%: 1.535,3-3.300,3 con MenCC-TT y 355,9; IC95%: 235,4-538,1 con MenCC-CRM)²⁴. Además, los autores observan que la respuesta protectora obtenida tras primovacuna a los 2 meses¹⁴ es menor que la obtenida a los 3 meses²⁴, tanto en cuanto a título de anticuerpos como a proporción de niños protegidos²⁴.

Resultados similares se obtuvieron en otro estudio en el que se midieron títulos $SBA_{\geq 1:8}$ antes de la administración de una dosis de recuerdo a los 12 meses de edad, obteniéndose títulos protectores en el 48% y 21% de los niños primovacunados con dos dosis de MenCC-TT y MenCC-CRM, respectivamente. Los valores se elevaron tras la dosis de refuerzo en una proporción similar a la observada en otros estudios¹⁵.

Un estudio prospectivo realizado en Canadá y publicado recientemente²⁵, ha investigado la respuesta de anticuerpos $SBA_{\geq 1:8}$ en niños sanos vacunados con MenCC-TT utilizando tres esquemas diferentes, cada uno en una región canadiense: 1 dosis a los 12 meses de edad en Nueva Escocia, 2 dosis a los 2 y 12 meses de edad en British Columbia, y 3 dosis a los 2, 4 y 12 meses de edad en Alberta. Se observó que antes de la vacunación a los 12 meses de edad, el título de anticuerpos bactericidas protectores era significativamente diferente entre los grupos. El porcentaje de niños con título $SBA_{\geq 1:8}$ era del 100% (CI95% 97,6-100%), el 84% (CI95% 76,7-89,3%) y el 27,6% (CI95% 21,0-35,4%) en los niños que habían recibido 2 dosis, 1 dosis y ninguna dosis, respectivamente. Todos los participantes estuvieron protegidos tras la vacunación a los 12 meses de edad, pero los títulos de anticuerpos eran más elevados en los niños primovacunados con anterioridad. Los autores concluyen que la administración de una sola dosis en niños menores de 12 meses seguida de una dosis de recuerdo a los 12 meses de edad con MenCC-TT es protectora y puede ser una opción viable para la sustitución de la pauta de 3 dosis en zonas con alta incidencia de enfermedad por meningococo de serogrupo C.

Como conclusión de los estudios descritos en los párrafos anteriores, se observa buena respuesta protectora en la primovacuna con una sola dosis con las vacunas MenCC-TT y MenCC-CRM. Se observan títulos protectores y proporción de niños protegidos ($SBA_{\geq 1:8}$) superiores con MenCC-TT que con MenCC-CRM y una mejor respuesta vacunando a los 3 meses que vacunando a los 2 meses. Antes de la administración de la dosis de recuerdo a los 12 meses, la proporción de niños con títulos protectores es similar en los primovacunados con cualquiera de las vacunas, pero tras la administración de una dosis de recuerdo con MenCC-TT se observa mejor respuesta en los niños primovacunados con la misma vacuna, sobre todo en el título de anticuerpos alcanzado.

6.4 INMUNIDAD COMUNITARIA

El Reino Unido fue el primer país en administrar MenCC y los estudios realizados en este país para vigilar el impacto sobre la enfermedad y los efectos sobre el estado de portador han sido cruciales para la comprensión de las incertidumbres existentes al introducir la vacuna en los calendarios del Reino Unido y España. Los estudios realizados en otros países han corroborado los hallazgos referidos a la inmunidad comunitaria que proporciona MenCC.

Teniendo en cuenta la pérdida de la protección serológica (título de anticuerpos $SBA_{\geq 1:8}$) que se produce en niños vacunados por calendario (menores de 2 años de edad), el control sostenido de la

enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C en Inglaterra y Gales se explica por las campañas de *catch-up* realizadas en el momento de introducir la vacuna en el calendario²⁶.

Estas vacunas proporcionan protección directa a los individuos vacunados, pero también protegen de forma indirecta a las personas no vacunadas por la reducción de la transmisión y el descenso en el riesgo de infección. El efecto de la inmunidad comunitaria se ha demostrado por reducciones en las tasas de ataque en personas no vacunadas y por una disminución de portadores atribuibles a la introducción de vacuna. En el Reino Unido consideraron que la vacunación en adolescentes era crucial para maximizar los efectos indirectos ya que la transmisión del meningococo ocurre mayoritariamente en estas edades. La magnitud de los efectos de la vacunación frente a meningococo C en cuanto a la inmunidad de grupo era en gran parte inesperada y tiene consecuencias importantes para el diseño y la evaluación de nuevas vacunas meningocócicas. Las cuestiones pendientes se centran en la duración de la inmunidad de grupo y las estrategias de vacunación más apropiadas a largo plazo²⁷.

Es probable que la diferente respuesta inmune observada en función de la edad con vacunas MenCC esté relacionada con la maduración inmunológica. Una explicación adicional puede ser la historia de exposición previa de los niños más mayores cuando se administran las vacunas en el *catch-up* inicial realizado al introducir la vacunación sistemática, de manera que las cohortes posteriores con limitada oportunidad de exposición a la infección por meningococo C responderán como completamente naïve^{10, 28}.

En España no tenemos elementos suficientes para sacar conclusiones sobre si se ha generado inmunidad comunitaria suficiente para impedir la transmisión del microorganismo, debido a que la realización de campañas de *catch-up* ha sido heterogénea en las diferentes CCAA (apartado 3) y no se tiene información de seroprevalencia frente a meningococo C, a excepción de la información incluida en el apartado 5 de este documento y referida al País Vasco, ni de estudios de portadores.

Sin embargo, en la información disponible de la vigilancia de enfermedades bacterianas invasoras en la Unión Europea, se observa diferencia entre la tasa de notificación por 100.000 habitantes en el año 2009 de enfermedad invasora por meningococo C en España (0,15) con respecto a la del Reino Unido (0,01) y Holanda (0,04)²⁹. Esta diferencia podría indicar que probablemente la inmunidad comunitaria no es alta en España y que las cepas de serogrupo C deben de seguir circulando, por lo que previsiblemente, con la pérdida del nivel de anticuerpos tras la vacunación en la adolescencia y en adultos jóvenes, el número de casos aumentará, siendo este aumento de casos no necesariamente en estos grupos de población.

7 Estrategias y su impacto en la enfermedad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la utilización de MenCC en función de la tasa de incidencia de enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C³⁰. Países con altas tasas (>10 casos/100.000 hab/año) o tasas intermedias (2-10 casos/100.000 hab/año) y países con epidemias frecuentes deberían incluir programas en su calendario de vacunación o campañas de captación. En países donde la enfermedad tiene una tasa de incidencia <2 casos/100.000 hab/año recomienda la vacunación en grupos de riesgo. Cuando se implementan, se recomienda iniciar la vacunación de niños y adolescentes desde los 9 meses hasta los 18 años de edad además de incluir la vacuna en el calendario sistemático de vacunación.

En el entorno de la Unión Europea se utilizan actualmente tres estrategias^{31,32}:

- Vacunación en el primer año de vida. Se comenzó vacunando con 3 dosis, cambiando con posterioridad a 2 dosis más un refuerzo en el segundo año de vida (2+1):
Reino Unido, Irlanda, España, Andorra, Grecia
- Vacunación en el segundo año de vida (0+1). Administración de una dosis única en el segundo año de vida:
Bélgica, Chipre, Francia, Holanda, Alemania, Luxemburgo, Mónaco, Italia, Portugal
- Administración de una dosis en la adolescencia (0+1+1): algunos países, además de vacunar a niños mayores de 12 meses, administran una dosis de refuerzo en la adolescencia:
Austria, Suiza

En general, los países con tasas de incidencia más elevadas en la edad infantil introdujeron la vacunación en el primer año de vida, mientras que países con tasas de incidencia más bajas introdujeron la vacunación en niños mayores de 12 meses de edad y más tarde en el tiempo, algunos de ellos por razones económicas además de epidemiológicas y programáticas¹¹. El cambio de esquema en los países que vacunaban en el primer año de vida (de 3 dosis a pauta 2+1) se produjo como consecuencia de estudios de vigilancia postvacunación realizados fundamentalmente en el Reino Unido y corroborados en otros países, que mostraban que aunque las vacunas generaban memoria inmunológica, la respuesta secundaria producida tras una infección en un niño vacunado no se producía con la suficiente rapidez en el tiempo como para evitar las consecuencias graves de la enfermedad. Por esta razón, se notificaban fallos vacunales más frecuentemente en niños vacunados a menor edad como consecuencia de la pérdida de los anticuerpos circulantes³.

La implementación de un programa de vacunación con MenCC ha cambiado la epidemiología de la enfermedad, sobre todo en aquellos países en los que además de introducir las vacunas en el calendario sistemático se ha realizado un *catch-up* amplio con alta cobertura, independientemente de la estrategia de vacunación utilizada.

En el Reino Unido (estrategia de 3 dosis con cambio posterior a 2+1 a los 3, 4 y 12 meses; *catch-up* en menores de 18 años posteriormente ampliado hasta los 24 años de edad) se observó un importante impacto en la incidencia de la enfermedad, con una reducción de incidencia del 87% en los 2 primeros años tras la implementación en los grupos objeto de la vacunación y una disminución de la mortalidad atribuible¹⁰. En enero de 2012, el Comité de Vacunación del Reino Unido (JCVI) recomendó cambiar a una estrategia 1+1+1³³. En julio de 2012, este mismo Comité recomienda la vacunación en la adolescencia a la edad de 13-14 años, en base al nivel de colonización por meningococo observado a diferentes edades, que es bajo antes de los 12 años aumentando posteriormente, alcanzándose el pico a los 19 años de edad³⁴. En el momento de finalización del presente documento por el grupo de trabajo todavía no se ha implementado esta recomendación en el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido.

En Holanda (estrategia 0+1; *catch-up* de 1-18 años de edad con cobertura del 94%) desde la implementación se observó un descenso inmediato y espectacular de la enfermedad invasora por meningococo C en todos los grupos de edad con solo algún caso en personas no vacunadas y ningún fallo vacunal^{31,28}. Este descenso de casos se atribuye a los efectos de la inmunidad comunitaria causada por una disminución de portadores en la adolescencia, que antes tenían la mayor tasa de colonización.

En Italia se recomienda la introducción de MenCC en el calendario desde 2005, aunque la implementación de esta recomendación es irregular en las diferentes regiones. En la región de Toscana se incluyó para grupos de riesgo en el año 2003 y en 2005 se introdujo en el calendario con pauta 2+1 a los 3, 5 y 13 meses de edad y un *catch-up* a los menores de 6 años de edad. Se cambió la pauta en el año 2008 administrándose desde entonces 1 sola dosis en el segundo año de vida³⁵. Las coberturas de vacunación en 2009 en niños de 24 meses de edad variaron de 67,9% en 2006 a 88,4% en 2010. En niños más mayores (nacidos entre 2001 y 2004) se alcanzaron coberturas entre 48,7 y 67,9% y del 35 al 40% en los adolescentes nacidos entre 1996 y 1998. Desde el año 2006 no se ha notificado ningún caso de enfermedad meningocócica por serogrupos C en la región, 6 años tras la inclusión de la vacunación en calendario³⁵.

Una experiencia diferente es la de Grecia, donde las vacunas MenCC estuvieron disponibles desde el año 2001 aunque la vacunación rutinaria no se incluyó en el calendario hasta el año 2007, con estrategia 2+1. Durante este lapso de tiempo, el 72% de los pediatras recomendaban vacunar a los mayores de 12 meses de edad, y continuaron haciéndolo a pesar de la recomendación oficial de administración de 2 dosis en la infancia. Los niños más mayores y adolescentes también se vacunaron con una dosis. La cobertura de vacunación estimada en población infantil se incrementó de 20,7% en 2001 a 51,4% en 2005. En 2006, el 71,8% de los niños de 6-7 años estaban vacunados, así como el 42% de los adolescentes¹⁷. Se observó un descenso de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C hasta el año 2004, que se notificaron 0 casos, aumentando progresivamente entre los años 2005 y 2007 afectando a todos los grupos de edad. Se consideró que el aumento de los casos por meningococo C se debe a una pérdida de la protección inmunológica en individuos vacunados asociado a las bajas coberturas de vacunación¹⁷.

A pesar del importante impacto de la vacunación en la epidemiología de la enfermedad, la evidencia proporcionada por estudios de seroprevalencia y de la inmunidad comunitaria desarrollada ha llevado a la recomendación de administrar una dosis de recuerdo en la adolescencia, independientemente de la estrategia utilizada en la infancia (estrategia 0+1+1 o estrategia 1+1+1)^{10,25,31,34}.

8 Conclusiones

1. La evidencia disponible muestra que la persistencia de anticuerpos y la inmunidad comunitaria son la clave para el control de la enfermedad meningocócica a largo plazo. La primovacunación en la infancia proporciona protección frente a la enfermedad, pero de corta duración. La vacunación de refuerzo durante el segundo año de vida confiere una respuesta secundaria más duradera. Sin embargo, la duración de la inmunidad es menor cuanto más temprana es la edad de administración, de manera que la vacunación en personas por encima de los 10 años de edad proporciona una respuesta inmunológica mayor y mucho más persistente, contribuyendo a mantener una inmunidad comunitaria por interrupción de la transmisión.
2. En el Reino Unido y en Holanda, los niveles bajos de enfermedad meningocócica por serogrupo C son reflejo del impacto de las altas coberturas de vacunación en niños, pero la inmunidad comunitaria establecida como consecuencia de las campañas de captación (*catch-up*) realizadas en niños más mayores y adolescentes han contribuido de manera muy importante al control de la enfermedad. Con la intención de asegurar el mantenimiento de la inmunidad comunitaria conseguida, el Comité Asesor de Vacunaciones del Reino Unido (JCVI) ha recomendado el cambio de pauta de vacunación, retirando una dosis de la infancia y añadiendo esa dosis para vacunar a adolescentes a la edad de 13-14 años. Sugieren que la estrategia más adecuada es la vacunación en la escuela.
3. En España, la introducción de MenCC ha tenido un impacto paulatino en el descenso de enfermedad invasora por meningococo C. Mientras que las coberturas de vacunación sistemática son altas en niños, las campañas de captación (*catch-up*) realizadas en niños más mayores, adolescentes y adultos jóvenes se han implementado de manera irregular. Esta falta de homogeneidad junto con la falta de información sobre la protección serológica en diferentes edades (estudios de seroprevalencia de anticuerpos bactericidas) dificulta conocer si la inmunidad comunitaria es suficiente para impedir la circulación de meningococo C en todo el Estado.
4. La evidencia disponible indica que el desarrollo de inmunidad comunitaria impide la colonización nasofaríngea de individuos y la transmisión del microorganismo, protegiendo así a las personas susceptibles, incluidos los niños que han perdido la inmunidad generada por la vacunación. La interrupción de la tendencia descendente en el número de casos declarados en la última temporada (2010-2011) y los fallos vacunales podrían indicar una inmunidad comunitaria insuficiente para impedir la colonización nasofaríngea de personas sin inmunidad, permitiendo la aparición de casos a partir de portadores susceptibles.
5. En este momento, las vacunas MenCC presentan una posología en su ficha técnica que no sería compatible con la utilización de una sola dosis como primovacunación. La literatura científica disponible muestra evidencias de una buena respuesta inmune protectora tras primovacunación con una sola dosis seguida de una dosis de refuerzo a los 12 meses, observándose diferencias en la respuesta inmune alcanzada según la vacuna utilizada. En este sentido, se observan mayores títulos de anticuerpos protectores con vacuna conjugada con toxoide tetánico, sobre todo cuando la primovacunación se ha producido con la misma vacuna.
6. La proporción de población infantil sin protección individual (por pérdida de inmunidad con el tiempo) crecerá cada año, por lo que se considera necesario introducir una dosis de recuerdo en niños mayores/adolescentes con el fin de que la población infantil mantenga niveles séricos de anticuerpos bactericidas protectores hasta la edad adulta. La vacunación en adolescentes permitirá asegurar una inmunidad comunitaria a largo plazo frente a la enfermedad por meningococo C.

7. Si la administración de una dosis en adolescentes se realiza en el mismo momento que la retirada de una dosis en menores de 12 meses, la implementación no supondrá un coste adicional en el programa de vacunación.

9 Recomendaciones

Teniendo en cuenta el razonamiento seguido en el documento resumido en el apartado de conclusiones, se recomienda:

1. A partir del 1 de enero de 2014, todos los niños nacidos en el año recibirán una dosis a los 2 meses, una segunda a los 12 meses y una tercera a los 11-12 años.
2. A partir del 1 de enero de 2014, se eliminará la dosis correspondiente a los 4-6 meses, de modo que las siguientes dosis serán a los 12 meses y a los 11-12 años.
3. A partir del 1 de enero de 2014 todos los niños recibirán una dosis a medida que vaya cumpliendo los 11-12 años, independientemente de las dosis previamente recibidas y siempre que no hayan recibido ninguna con 10 o más años.
4. Entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016 los niños nacidos en los años 2000, 2001 y 2002 recibirán una dosis a los 14 años siempre que no hayan recibido ninguna con 10 o más años.

10 Bibliografía

- ¹ Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo nº 413, 18 diciembre 2000. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/consejoInterterri/docs/413.pdf> [consultado el 10 diciembre 2012].
- ² Larrauri A, Cano R, García M, et al. impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005;23:4097-4100.
- ³ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente meningitis C. 2005. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/MenC_MARZO_2006.pdf [consultado el 5 de septiembre de 2012].
- ⁴ Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo nº 579, 29 marzo 2006. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/579.pdf> [consultado el 10 diciembre 2012].
- ⁵ I Encuesta de seroprevalencia de la Comunidad Autónoma del País Vasco. Ed Servicio de Publicaciones del Gobierno Vasco 2011.
- ⁶ Trotter CL, Borrow R, Findlow J, et al. Seroprevalence of Antibodies against Serogroup C Meningococci in England in the Postvaccination Era. *Clin Vaccine Immunol*. 2008 Nov;15(11):1694-8.
- ⁷ Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008. 28;336 (7659):1487-91.
- ⁸ Kitchin N, Southern J, Morris R et al. Antibody persistence in UK pre-school children following primary series with an acellular pertussis-containing pentavalent vaccine given concomitantly with meningococcal group C conjugate vaccine, and response to a booster dose of an acellular pertussis-containing quadrivalent vaccine. *Vaccine* 2009. 27(37): 5096-102.
- ⁹ Perrett KP, Winter AP, Kibwana E et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999-2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial. *Clin Infect Dis* 2010. 50(12): 1601-10.
- ¹⁰ Ishola DA, Borrow R, Findlow H, et al. Prevalence of serum bactericidal antibody to serogrupo C *Neisseria meningitidis* in England a decade after vaccine introducción. *Clin Vaccine Immunol* 2012. 19(8): 1126-1130.
- ¹¹ de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, et al. Immunity against *Neisseria meningitidis* Serogroup C in the Dutch Population before and after Introduction of the Meningococcal C Conjugate Vaccine. *PLoS ONE* 2010. 5(8): e12144. doi:10.1371/journal.pone.0012144.
- ¹² Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. En Plotkin S, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Fifth Edition. Saunders Elsevier, 2008. p. 399-434.
- ¹³ Díez-Domingo JJ, Planelles-Cantarino MV, Baldo-Torrenti JM, et al. Antibody persistence 12 months after a booster dose of meningococcal-C conjugated vaccine in the second year of life. *Pediatr Infect Dis* 2010. 29 (8): 768-70.
- ¹⁴ Southern J, Borrow R, Andrews N, et al. Immunogenicity of a reduced of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clinical and Vaccine immunology*, 2009. 16:194-199.
- ¹⁵ Borrow R, Andrews N, Findlow H, et al. Kinetics of Antibody persistence following administration of a combination meningococcal C and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in healthy infants in the United Kingdom primed with a monovalent meningococcal serogroup C vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2010. 17:154-159.
- ¹⁶ Richmond P, Borrow R, Goldblatt D 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. 183:160-163.
- ¹⁷ Sakou II, Tzanakaki G, Tsolia MN, et al. Investigation of serum bactericidal activity in childhood and adolescence 3-6 years after vaccination with a single dose of serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2009. 27: 4408-4411
- ¹⁸ Khatami A, Peters A, Robinson H, et al. Maintenance of immune response throughout childhood following serogroup C meningococcal conjugate vaccination in early childhood. *Clin Vacc Immunol* 2011. 18:2038-2042.

- ¹⁹ Goldblatt D, Borrow R, Miller E. Natural and vaccine-induced immunity and immunologic memory to *Neisseria meningitidis* serogroup C in young adults. *J Infect Dis* 2002. 185:397-400.
- ²⁰ Mc Vernon J, Maclennan J, Buttery J, et al. Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Ped Infect Dis J* 2002. 21:747-753.
- ²¹ Snape MD, Kelly DF, Green B, et al. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine *Pediatr Infect Dis J* 2005. 24:128-31.
- ²² Richmond P, Borrow R, Findlow J, et al. Evaluation of De-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy: reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming, and bactericidal activity against O-acetylated and De-O-acetylated serogroup C strains. *Infect Immun*. 2001. 69(4):2378-82.
- ²³ Borrow R, Goldblatt D, Finn A, et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infect Immun*. 2003. 71:5549-5555.
- ²⁴ Findlow H, Borrow R, Andrews N et al. Immunogenicity of a single dose of meningococcal group C conjugate vaccine, at 3 months of age in healthy infants in the United Kingdom. *Ped Infect Dis J* 2012. 31: 616-622.
- ²⁵ Bettinger JA, Scheifele DW, Halperin SA, et al. Evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canadian children: interim analysis. *Vaccine* 2012. 30(27):4023-7.
- ²⁶ Campbell H, Andrews N, Borrow R et al. Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity. *Clin Vaccine Immunol* 2010. 17(5): 840-7.
- ²⁷ Trotter CL, Maiden MCJ. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Review of Vaccines*, 2009. 8:851-861.
- ²⁸ de Voer RM, van del Klis, Schepp RM, et al. Age-related immunity to meningococcal serogroup C vaccination: an increase in the persistence of IgG2 correlates with a decrease in the avidity of IgG. *PlosOne* 2011. 6(8):e23497. doi:10.1371/journal.pone.0023497.
- ²⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. Stockholm: ECDC; 2011. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf [consultado el 18 de diciembre de 2012].
- ³⁰ World Health Organization. Meningococcal Vaccines: WHO position paper, November 2011. *Weekly epidemiological record* 2011; 86:521-540. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2011/wer8647.pdf> [consultado el 9 noviembre 2012].
- ³¹ Kaaijk P, van der Ende A, Berbers G, et al. Is a single dose of meningococcal serogroup C conjugate vaccine sufficient for protection?. Experience from the Netherlands. *BMC Infectious Diseases* 2012. 12:35.
- ³² European Centre for Disease Prevention and Control. Euvac net. <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/euvac/schedules/Pages/schedules.aspx> [consultado el 10 de enero de 2013].
- ³³ JCVI statement on the use of meningococcal vaccines in the routine childhood immunisation programme. 29 January 2012. Disponible en: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_132443.pdf [consultado el 18 de diciembre de 2012].
- ³⁴ Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on Wednesday 3 October 2012. . Disponible en: <https://www.wp.dh.gov.uk/transparency/files/2012/10/JCVI-meeting-3-October-2012-draft-minutes.pdf> [consultado el 18 de diciembre de 2012].
- ³⁵ Bechini A, Levi M, Boccalini S, et al. Impact on disease incidence of a routine universal and catch-up vaccination strategy against *Neisseria meningitidis* C in Tuscany, Italy. *Vaccine* 2012. 30: 6396-6401.