



## **TESIS DOCTORAL**

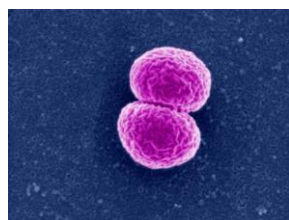
# **Evaluación de la efectividad vacunal de la vacuna conjugada contra el meningococo C en España.**

Tesis doctoral realizada por:

**Dña. Macarena Garrido Estepa**

Bajo la dirección de:

**Dr. D. Rafael Herruzo Cabrera**



**Octubre de 2015**

**Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología**

**Facultad de Medicina**

**Universidad Autónoma de Madrid**





El Dr. Rafael Herruzo Cabrera, director de la tesis doctoral y catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública en la Universidad Autónoma de Madrid

**INFORMA:**

Que Dña. Macarena Garrido Estepa ha realizado bajo su dirección el estudio titulado “Evaluación de la efectividad vacunal de la vacuna contra el meningococo C en España”. Este trabajo es un trabajo original, rigurosamente realizado y es apto para ser defendido públicamente con el fin de obtener el grado de doctor.

Para que así conste y surta a los efectos oportunos, se firma este documento en Madrid, a 5 de octubre de 2015.

**Fdo: Dr. Rafael Herruzo Cabrera**



**A Nico. Ojala te hubieras quedado con nosotros.**



## *Resumen*

**Antecedentes:** La vacuna conjugada contra el meningococo C se incluyó en el calendario de vacunación infantil en España en diciembre del año 2000, con tres dosis a los 2, 4 y 6 meses. En 2006, el calendario se modificó a 2 dosis a los 2 y 4-6 meses, con una dosis de refuerzo al año de edad. Adicionalmente, se fueron lanzando campañas de captación o catch-up en el país para extender la protección a grupos de edad más avanzados. Este estudio proporciona información sobre la efectividad vacunal global y la efectividad a  $\leq 1$  y  $> 1$  año desde la vacunación, incluyendo todas las campañas de captación realizadas, y estudia el impacto que la vacuna ha tenido en la epidemiología de la enfermedad en España. Analizamos, también, los cambios en la efectividad vacunal en el tiempo, hasta 10 años después, con el objetivo de evaluar si los datos de efectividad vacunal se correlacionan con la información obtenida en los estudios de seroprevalencia. Además, se describieron y compararon las características clínicas y epidemiológicas de los casos no vacunados y los fallos vacunales. La aparición de fallos vacunales se han relacionado con el descenso en los niveles de anticuerpos protectores en sangre. Aunque se ha encontrado una mortalidad similar en los fallos vacunales, en comparación con los casos no vacunados, se desconoce si el haber sido vacunado previamente puede lograr proteger contra otras consecuencias de la enfermedad o si el pronóstico de esta depende solo de la severidad de la forma clínica.

**Métodos:** Evaluamos los datos recibidos a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica entre las temporadas 1996-1997 y la temporada 2012-2013, para describir los cambios en la incidencia y la letalidad de la enfermedad. El estudio de efectividad vacunal incluyó todos los casos que habían sido objetivo de algún plan de vacunación y que habían sido notificados entre enero del 2001 y diciembre del 2013. En dicho estudio se evaluó la efectividad vacunal mediante el método de cribado (Screening Method) para las dos rutinas utilizadas en el país y para las diferentes campañas de captación. Para investigar la pérdida de protección en el tiempo, comparamos la efectividad vacunal a  $\leq 1$  y  $> 1$  año desde la vacunación. La relación entre la efectividad vacunal y el tiempo desde la vacunación se exploró, además, por año desde la vacunación, usando estimaciones puntuales, regresión logística simple y regresión logística con funciones *rc-splines*. Para la evaluación de esta relación, excluimos los casos incluidos dentro de la rutina-2 para crear 3 grupos de edad: casos con vacunación antes del año con 2-3 dosis; casos con vacunación a los 1-11 años con 1 dosis y casos con vacunación a los 12-19 años con 1 dosis. Adicionalmente, los casos incluidos en el estudio de efectividad vacunal se buscaron en Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) hospitalario para obtener los diagnósticos y procedimientos realizados a dichos pacientes durante la hospitalización. Comparamos las características clínicas y epidemiológicas (comparación de medias/medianas o proporciones) en fallos vacunales vs. no vacunados y en casos de meningitis vs. casos de septicemia. La relación entre los diferentes diagnósticos y el evento de muerte fue también evaluado mediante análisis de regresión logística uni- y multivariable.



**Resultados:** La incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo C decreció primero en aquellos grupos de edad que habían sido objetivo de la vacunación, pero después de la temporada 2006-2007 el descenso en la incidencia fue generalizado. La efectividad vacunal fue elevada en todos los programas de vacunación, aunque la pauta con dos dosis (2 y 4-6 meses) y con una dosis de refuerzo al año (rutina-2) mostró mayor efectividad vacunal global (99,3% vs. 90,2%;  $p < 0,001$ ) que la pauta con 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses (rutina-1). La efectividad vacunal a  $\leq 1$  año desde la vacunación fue ligeramente mayor en la rutina-2 (99,8%) que en la rutina-1 (97,5%). Mientras que la efectividad vacunal  $> 1$  año desde la vacunación fue menor en la rutina-1 comparado con la rutina-2 (81,4% vs. 89,1%). Respecto a las campañas de captación, la efectividad vacunal aumentó y la pérdida de efectividad vacunal se redujo con la edad de vacunación. La efectividad vacunal global fue 94,83% (IC95%: 93,37% a 95,97%): 98,82% (IC95%: 97,96% a 99,31%) y 90,89% (IC95%: 87,89% a 93,21%) para  $\leq 1$  y  $> 1$  año desde la vacunación, respectivamente. Excluyendo los 17 casos incluidos en la rutina-2, se incluyeron 345 casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo C en la segunda parte del estudio en el que se evaluó la relación entre la efectividad vacunal y el tiempo desde la vacunación. Entre ellos, 125 (36,23%) fueron fallos vacunales. La proporción de fallos vacunales entre los casos decreció con la edad de vacunación: 63,97% en vacunados antes del año de edad; 36,84% en vacunados a los 1-11 años; y 3,88% en vacunados a los 12-19 años. Usando el mejor modelo, la efectividad vacunal cambió a los 10 años desde la vacunación de 99,12% a 90,85% (%cambio=-8,3%) para todos los casos; de 99,04% a 48,60% (%cambio=-50,9%) en aquellos vacunados antes del año de edad; y de 99,45% a 90,18% (%cambio=-9,3%) en aquellos vacunados entre 1-11 años. En aquellos vacunados entre los 12-19 años no

hubo cambios en la efectividad vacunal a los 10 años desde la vacunación ( $p=0,968$ ). Para todos los grupos, dicha efectividad fue elevada a tiempos  $\leq 1$  año desde la vacunación, sin embargo, una importante pérdida de efectividad vacunal se observó a los 2-3 años desde la vacunación. A tiempos más largos esa efectividad obtuvo valores más elevados. De los 333 (92%) casos encontrados el 53,75% eran hombres; el 15,32% presentaron factores de riesgo para la enfermedad; el 17,42% fallecieron; el 28,83% presentaron meningitis, el 51,65% septicemia y el 16,77% ambas formas clínicas. La edad media fue menor en los fallos vacunales (media: 6,19 años) vs. no vacunados (media: 11,68 años). No se encontraron diferencias entre los fallos vacunales y los no vacunados al ajustar por edad. El promedio de tiempo hasta el fallecimiento fue 3,38 y 5,62 días para los fallos vacunales y los no vacunados, respectivamente. Los casos con septicemia presentaron mayor riesgo de problemas cardíacos, alteraciones sanguíneas, fallo renal y shock/coma en comparación con los casos de meningitis ( $p<0,05$ ). En el análisis multivariable, los factores de riesgo para el fallecimiento encontrados para todos los casos fueron: fallo cardíaco (OR: 9,43;  $p=0,005$ ); edad $>13$  años (OR: 2,86;  $p=0,002$ ); convulsiones/colapso/shock/coma (OR: 7,43;  $p<0,001$ ); y alteraciones sanguíneas (OR: 3,12;  $p=0,031$ ).

**Conclusiones:** El programa de vacunación con la vacuna conjugada contra el meningococo C ha logrado controlar la enfermedad de forma eficaz. Además, continua siendo evaluado y adaptado a los cambios en la epidemiología de la enfermedad para asegurar la efectividad vacunal a largo plazo. La efectividad aumentó con la edad de la última dosis administrada. En relación al tiempo transcurrido desde la vacunación, la efectividad vacunal a  $\leq 1$  año desde la vacunación obtuvo valores más consistentes

entre programas (rutinas y programas de captación), mientras que la efectividad vacunal >1 año desde la vacunación, o lo que significa, la persistencia de la protección en el tiempo, aumentó notablemente con la edad de la última dosis de vacuna administrada. En esa misma línea, cuando evaluamos los cambios en la efectividad vacunal después de 10 años desde su administración, la efectividad vacunal decreció en torno a un 50% en aquellos vacunados antes del año de edad, mientras que los que habían sido vacunados con una dosis a los 12-19 años no mostraron cambios en la efectividad vacunal. Los fallos vacunales aparecieron pronto tras la vacunación y fueron más frecuentes en aquellos vacunados a edades tempranas. La vacunación en niños/adolescentes de  $\geq 12$  años, parece estar relacionada con un bajo número de fallos vacunales y una protección en el tiempo elevada y duradera. Por lo tanto, los cambios en la vacunación de rutina introducidos en el año 2014 por los que se cambió la pauta vacunal a 3 dosis a los 2 meses, 12 meses y 12 años parecen muy adecuados para asegurar la efectividad a largo plazo de la vacuna en la población española. La severidad de la enfermedad no parece relacionada con la vacunación previa y parece recaer más en la severidad de la forma clínica que presentan los casos. El tiempo promedio hasta el fallecimiento es más corto en vacunados que en no vacunados, lo que sugiere que después de 7 días post-exposición el organismo logra alguna protección y afecta esa medida, pudiendo proteger, además contra formas clínicas más lentas.



## *Summary*

**Purpose:** The meningococcal C conjugate vaccine was included in December 2000 in the Spanish childhood vaccination schedule with three doses at 2, 4 and 6 months of age. In 2006, routine vaccination schedule was modified to 2 doses at 2 and 4-6 months and a booster dose during the second year of age. Additionally, successive catch-up campaigns were launched in the country to extend protection to older groups. This study provides information about the global vaccine effectiveness, vaccine effectiveness within 1 and >1 year since vaccination, including all catch-up information, and the impact of vaccination in meningococcal C disease epidemiology in Spain. In order to assess if epidemiological data correlates with the findings described in seroprevalence studies we evaluated long-term vaccine effectiveness over time, up to 10 years since vaccination. Clinical and epidemiological characteristics of vaccine failures and non-vaccinated cases were also evaluated. Meningococcal C disease vaccine failures have been related to the decline in protective antibodies titres. Although previous studies have found similar mortality between cases with prior vaccination compared to those non-vaccinated, nothing is known about if prior vaccination could protect against other outcomes or if the prognosis of the disease depends only on severity of clinical presentations.

**Methods:** We assessed surveillance data from season 1996-1997 to season 2012-2013 to describe the changes in the incidence and the lethality of the disease. The vaccine-

effectiveness study covered all cases targeted by vaccination programs and notified from January of 2001 to December of 2013. We evaluated vaccine effectiveness using the Screening Method in both routines recommended and in the catch-up campaigns. To investigate the decline in protection over time, we compared the vaccine effectiveness within 1 year and more than one year since vaccination. Relationship between vaccine effectiveness and time since vaccination was explored by time since vaccination using point estimates, simple logistic regression and restricted cubic splines logistic regression model. For the evaluation of this relationship we excluded routine-2 targeted cases to create three age-groups: cases targeted to be vaccinated at <1 with 2-3 doses; cases targeted to be vaccinated at 1-11 years with 1 dose; and cases targeted to be vaccinated at 12-19 years of age with 1 dose. Cases included in the vaccine effectiveness study were searched in the National Registry of Hospitalisations to obtain clinical diagnoses and procedures performed during the hospitalisation. We compared epidemiological and clinical characteristics of cases among vaccine failure vs. non-vaccinated cases and meningitis vs. septicemia cases. Relationship among diagnoses and death event was also evaluated using univariable and multivariable logistic regression analysis.

**Results:** The incidence of meningococcal serogroup C disease decreased first in those age-groups targeted for vaccination, but after 2006-2007 season the decrease in incidence was generalised. Vaccine effectiveness was high in all vaccination programs, although 2, 4-6 months (+booster dose) routine showed higher overall vaccine effectiveness than 2, 4 and 6 months routine (99.3% vs. 90.2%;  $p < 0.001$ ). Vaccine effectiveness  $\leq 1$  was slightly higher in routine-2 (99.8%) vs. routine-1 (97.5%). Vaccine

effectiveness >1 year since vaccination was lower in 2, 4 and 6 months vaccination schedule compared to 2, 4-6 months (+booster) routine (81.4% vs. 89.1%). For catch-up campaigns, vaccine effectiveness increased and loss of vaccine effectiveness decreased with the vaccination age. Overall vaccine effectiveness was 94.83% (CI95%: 93.37% to 95.97%), 98.82% (CI95%: 97.96% to 99.31%) and 90.89% (CI95%: 87.89% to 93.21%) for  $\leq 1$  and  $>1$  year since vaccination, respectively. Excluding the 17 cases targeted to be vaccinated with routine-2 schedule, 345 confirmed cases were included in the second part of the study to assess the relationship between vaccine effectiveness and time since vaccination. From them, 125 (36.23%) were vaccine failures. Proportion of vaccine failures among cases decreased with age of vaccination: 63.97% in those vaccinated at  $<1$  year; 36.84% in those vaccinated at 1-11 years; and 3.88% in those vaccinated at 12-19 years. Using the best model for each group, vaccine effectiveness changed after 10 years since vaccination from 99.12% to 90.85% (%change=-8.3%) for all; from 99.04% to 48.60% (%change=-50.9%) for those vaccinated at  $<1$  years and from 99.45% to 90.18% (%change=-9.3%) for those vaccinated at 1-11 years. For those vaccinated at 12-19 years no changes were observed in vaccine effectiveness after 10 years ( $p=0.968$ ). For all groups, vaccine effectiveness was high at times since vaccination  $\leq 1$  year since vaccination; an important loss of vaccine effectiveness was observed at 2-3 years since vaccination; and after vaccine effectiveness measure was more stable. From 333 (92%) cases found 53.75% were men; 15.32% presented risk factors for the disease; 17.42% died; 28.83% developed meningitis, 51.65% septicemia and 16.77% both. Average age was lower in vaccine failure (mean: 6.19 years) vs. non-vaccinated cases (mean: 11.68 years). No differences in diagnoses were found between vaccine failures and non-vaccinated

cases when adjusting by age. Average time to death was 3.38 and 5.62 days for vaccine failures and non-vaccinated cases, respectively. Cases with septicemia presented higher risk of heart disturbances, blood disorders, renal failure and shock/coma compared to meningitis cases ( $p < 0.05$ ). In multivariable analysis, risk factors for death were: heart failure (OR: 9.43,  $p = 0.005$ ); age > 13 years (OR: 2.86,  $p = 0.002$ ); seizures/collapse/shock/coma (OR: 7.43,  $p < 0.001$ ); and blood disorders (OR: 3.12,  $p = 0.031$ ) for all.

**Conclusions:** The meningococcal C conjugate vaccination programme has been extremely successful in controlling the disease and continues to be evaluated and adapted to the changes in the epidemiology of the disease to ensure long-term vaccine protection. Vaccine effectiveness increased with the age of last dose of vaccine administered. Vaccine effectiveness  $\leq 1$  year since vaccination was more consistent among vaccination programmes (routines and catch-ups), while vaccine effectiveness > 1 years since vaccination, or what it means, persistence of protection in time, increased notably with the age of the last dose of vaccine administered. In that line, when we evaluated changes in vaccine effectiveness after 10 years, vaccine effectiveness decreased by 50% in those vaccinated at < 1 year, while those vaccinated with one dose at 12-19 years showed no changes. Vaccine failures occurred early after vaccination and more frequently in those vaccinated at younger ages. Vaccination at  $\geq 12$  years seems to be related to a low number of vaccine failures and a higher and enduring protection over time. Therefore, changes in the vaccination routine schedule introduced in 2014, consisting in a routine schedule change to three doses at 2 months, 12 months and 12 years, seem to be very adequate to ensure long-term



vaccine effectiveness in the population. Severity of the disease was not related to prior vaccination and seems to be related to clinical presentation only. Average time to death was shorter in vaccinees suggesting that after 7 days post rechallenge some protection against the disease could be displayed, protecting also against clinical presentations with slow onset of symptoms.



## *Referencias principales de esta tesis*

Esta tesis está basada en los siguientes artículos, que en el texto se citan como la referencia numérica ordinal romana:

- I. Garrido-Estepa M, Leon-Gomez I, Herruzo R, Cano R: Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. *Vaccine* 2014, 32: 2604-2609.
- II. Garrido-Estepa M, Nunez OG, Leon-Gomez I, Cano R, Herruzo R: Meningococcal C conjugate age-dependant long-term loss of effectiveness. *Vaccine* 2015, 33: 2221-2227.
- III. Garrido-Estepa M, Ordoñez-León GY, Esteban FJ, Pérez-Formigó J, Martínez EV, Cano R, Herruzo R. Clinical and epidemiological differences among meningococcal C conjugate vaccine failures and non-vaccinated cases. *Vaccine* (en publicación).



Otra de las publicaciones del grupo, relacionada con este trabajo y que se comentará en la introducción para describir la situación epidemiológica de la enfermedad en España es:

**Informe técnico:** Garrido-Esteba M, Maguiña Gúzman M, Cano R. **Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2012-2013.** 2014. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. España.  
[http://www.isciii.es/ISCIIEs/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/MNG\\_informe\\_2012-2013\\_confirmados.pdf](http://www.isciii.es/ISCIIEs/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/MNG_informe_2012-2013_confirmados.pdf)

Además el doctorando ha participado en la elaboración de los protocolos de vigilancia de enfermedades infecciosas elaborados por el Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

**Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013.**  
<http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=08/07/2015-28724e36ba>



# Contenido

<b>Introducción</b> .....	<b>37</b>
1.1. Agente causal .....	39
1.2. Estructura de la capa externa de la célula, determinantes de patogenicidad, mecanismos de infección, modulación y evasión .....	40
1.2.1. Estructura de la capa externa de la célula .....	40
1.2.2. Determinantes de patogenicidad .....	41
1.2.3. Mecanismos de infección .....	47
1.2.4. Mecanismos de modulación y evasión .....	49
1.3. Formas clínicas .....	51
1.4. Secuelas y mortalidad .....	55
1.5. Diagnóstico.....	57
1.6. Situación epidemiológica .....	62
1.6.1. Situación epidemiológica a nivel mundial.....	62
1.6.2. Situación epidemiológica en Europa .....	65
1.6.3. Situación epidemiológica en España .....	68
1.7. Medidas de Salud Pública.....	77
1.7.1. Capacidad inmunogénica de las vacunas polisacáridas y conjugadas.....	78
1.7.2. Vacunas conjugadas contra el meningococo C en España.....	79
1.7.3. Respuesta inmunológica tras la primovacunación .....	81
1.7.4. Fallos vacunales .....	84
1.8. Otros factores que intervienen en la infección y la evolución de la enfermedad....	87
1.8.1. Estado de portador.....	87
1.8.2. Coinfecciones.....	89
1.8.3. Temperatura y humedad .....	89
1.8.4. Problemas inmunitarios .....	90
1.8.5. Daños en la mucosa nasofaríngea .....	93
1.9. Persistencia de anticuerpos.....	94
1.10. Estudios previos de efectividad vacunal basados en datos epidemiológicos ....	100
1.10.1. Estudios realizados en España .....	100
1.10.2. Estudios realizados en otros países .....	102

1.11.	Efectos indirectos de la vacuna .....	107
1.11.1.	Protección de rebaño .....	107
1.11.2.	Efecto sobre el estado de portador .....	108
1.12.	Cambios en los programas de vacunación españoles .....	109
<b>Objetivos e hipótesis.....</b>		<b>113</b>
2.1.	Objetivos.....	113
2.2.	Hipótesis .....	115
<b>Material y métodos .....</b>		<b>117</b>
3.1.	Estudio descriptivo de la evolución de la enfermedad meningocócica.....	118
3.2.	Estudio de efectividad vacunal de los programas de vacunación de rutina y de captación (catch-up). .....	120
3.2.1.	Criterios de inclusión. ....	120
3.2.2.	Coberturas de vacunación. ....	122
3.2.3.	Estado vacunal de los casos incluidos en el estudio de efectividad vacunal. ....	128
3.2.4.	Definición de fallo vacunal.....	129
3.2.5.	Criterios de exclusión generales para el estudio de efectividad vacunal. ....	130
3.2.6.	Cálculo de la efectividad vacunal por el método de Screening.....	131
3.2.7.	Estudio de la efectividad vacunal global, efectividad vacunal a tiempo $\leq 1$ año desde la vacunación y después de 1 año desde la vacunación.....	134
3.2.8.	Estudio de la efectividad vacunal por edad de vacunación: global, a $\leq 1$ año desde la vacunación y $>1$ año desde la vacunación.....	137
3.2.9.	Pérdida de la efectividad vacunal a largo plazo relacionada con la edad de vacunación .....	138
3.3.	Estudio de las diferencias clínicas entre los fallos vacunales y los casos no vacunados previamente.....	145
<b>Resultados .....</b>		<b>151</b>
4.1.	Resultados del estudio descriptivo de la evolución de la enfermedad meningocócica.....	151
4.2.	Resultados del estudio de efectividad vacunal de los programas de vacunación de rutina y de refuerzo (catch-up) .....	158
4.2.1.	Resultados del estudio de la efectividad vacunal global, efectividad vacunal a $\leq 1$ año desde la vacunación y después de 1 año desde la vacunación .....	158
4.2.2.	Resultados del estudio de la efectividad vacunal por edad de vacunación: global, a $\leq 1$ año desde la vacunación y después de 1 año desde la vacunación.....	165



4.2.3. Resultados de la evaluación de la pérdida de la efectividad vacunal a largo plazo relacionada con la edad de vacunación.....	171
4.3. Resultados del estudio de las diferencias clínicas entre los fallos vacunales y los casos no vacunados previamente. ....	183
<i>Discusión</i> .....	193
<i>Conclusiones</i> .....	223
<i>Anexos</i> .....	227
ANEXO I. Ficha de recogida de datos individualizados para la enfermedad meningocócica (Vigente a partir del 28 de septiembre de 1997, semana 40) .....	228
ANEXO II. Ficha de recogida de datos individualizados para la enfermedad meningocócica (Vigente a partir del 13 de noviembre de 2001) .....	229
ANEXO III. Ficha de recogida de datos individualizados para la enfermedad meningocócica (Vigente a partir de diciembre de 2004).....	230
ANEXO IV. Campañas de captación (catch-up) con la vacuna conjugada para el meningococo serogrupo C en las CCAA: cohortes vacunadas, años de realización de la campaña y vacuna utilizada.....	231
ANEXO V. Campañas de captación con MenCC realizadas en CCAA, años de realización, grupos de edad y coberturas. ....	232
<i>Agradecimientos</i> .....	247
<i>Artículos</i> .....	249



## *Índice de tablas*

Tabla 1. Estructura capsular en función del polisacárido capsular, prevalencia y características relevantes.

Tabla 2. Resumen de utilización de azúcares y prueba de la DNAsa para las especies del género *Neisseria*.

Tabla 3. Enfermedad meningocócica en España. Casos y tasas (por 100.000 habitantes) según el diagnóstico microbiológico. Temporadas 2007-2008 a 2012-2013. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 4. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Distribución por CCAA. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 5. Enfermedad meningocócica. Defunciones y letalidad según el grupo de edad para el serogrupo C. Temporadas 2007-2008 a 2012-2013. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 6. Vacunas conjugadas monovalentes frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C disponibles en España, año 2012.

Tabla 7. Efectividad vacunal de los programas de captación y rutina en niños menores de 6 años, por tiempo desde la vacunación. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 8: Efectividad vacunal de la vacuna conjugada para el meningococo serogrupo C en las cohortes inmunizadas hasta el final de marzo del 2004. Inglaterra.

Tabla 9. Efectividad vacunal de la vacuna conjugada para el meningococo serogrupo C en las cohortes inmunizadas hasta el final de junio del 2006. Inglaterra.

Tabla 10. Efectividad de la vacuna conjugada contra el meningococo C en función de la edad en el momento de la vacunación y el tiempo desde la vacunación (<2 años vs. ≥2 años). Canadá. Quebec.

Tabla 11. Incidencia de la enfermedad meningocócica serogrupo C (casos y tasas por 100.000 habitantes) en niños menores de 10 años, antes y después de la introducción de la vacuna conjugada en España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 12. Coberturas nacionales primovacunación y refuerzo, 2001-2012. España. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 13. Coberturas por CCAA de primovacunación, 2001-2012. España. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 14. Coberturas por CCAA de vacunación de refuerzo, 2008-2012. España. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 15. Coberturas para el catch-up realizado en el año 2000/01, en niños de 6 a 12 meses (catch-up 1) y en >12 meses y menores de 6 años (catch-up 2). España. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 16. Coberturas, año de campaña y cohortes incluidas en las diferentes campañas de catch-up realizadas en ≥6 años (catch-up 3). España. Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 17. Número de casos y tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) por periodo de interés. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 18. Ratios entre las tasas de incidencia (IRR: incidence rate ratios) por periodo de vacunación, para todos y por grupo de edad. Periodo de referencia pre-vacunal: 1997/98-1999/00. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 19. Número de defunciones, tasa de defunción (defunciones por 100.000 habitantes) y letalidad (%) por grupo de edad y periodo de interés. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 20. Efectividad vacunal para la vacuna conjugada contra el meningococo C en las cohortes objetivo de los planes de vacunación. Datos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica entre el 01/01/2001 y el 01/12/2013. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 21. Efectividad vacunal por edad de vacunación (estimaciones puntuales y obtenidas por regresión logística) para casos incluidos en la rutina-1 y en los programas de catch-up y porcentaje de aumento de la efectividad vacunal por edad de vacunación (Referencia: edad 0 años). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 22. Efectividad vacunal a tiempo  $\leq 1$  año y  $>1$  año desde la vacunación calculado mediante regresión logística. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 23. Fallos vacunales, coberturas medias y rango de coberturas (por grupo y programa vacunación). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 24. Efectividad vacunal (EV) por tiempo desde la vacunación calculada mediante estimación puntual, regresión logística simple y regresión logística con *rc-splines* (si aplicaba). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 25. Efecto de la pérdida de efectividad vacunal en el tiempo sobre la efectividad vacunal acumulada (Última actualización: 31 de diciembre 2013). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Tabla 26. Características clínicas y epidemiológicas de todos los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, los fallos vacunales y los no vacunados. España.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 27. Distribución de los diagnósticos y procedimientos encontrados en todos los casos, los fallos vacunales y los casos no vacunados. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 28. Análisis univariable para evaluar la asociación entre las características demográficas y clínicas y el evento de muerte en casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C (para todos; para fallos vacunales y no vacunados; y para casos con meningitis, septicemia o ambas). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Tabla 29. Análisis multivariable para evaluar la asociación entre características clínicas y demográficas y el evento de muerte en los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C (para todos; para fallos vacunales y no vacunados; y para las principales formas clínicas). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.







## ***Índice de figuras***

Figura 1. *Neisseria meningitidis*. Tinción de Gram negativa.

Figura 2. Estructura de la capa externa de las bacterias Gram negativas.

Figura 3. Fases en la patogénesis de *Neisseria meningitidis*.

Figura 4. Esquema general del procesamiento de muestras con sospecha de infección por *Neisseria meningitidis*.

Figura 5. Distribución de serogrupos de la enfermedad meningocócica por área geográfica.

Figura 6. Distribución temporal de los casos confirmados notificados de enfermedad meningocócica invasiva, EU/EEA, 2008–2012. Fuente: ECDC.

Figura 7. Distribución de los casos confirmados de enfermedad meningocócica por grupo de edad y serogrupo. EU/EEA, 2012. Fuente: ECDC.

Figura 8. Tasas de incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo C, por grupo de edad y disponibilidad de la vacuna contra este serogrupo dentro del programa de vacunación de rutina. EU/EEA, 2012. Fuente: ECDC.

Figura 9. Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) para los serogrupos B y C. Temporadas 1999-2000 a 2012-2013. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 10. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Tasas de incidencia por grupos de edad. Comparación de la temporada 2012-2013 con la mediana del quinquenio 2007-2008 a 2011-2012. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 11. Correlación de los títulos de anticuerpos durante las diferentes fases de respuesta a la vacuna.

Figura 12. Estimaciones de la prevalencia de portadores del meningococo por edad, cuando las muestras son puestas en cultivo inmediatamente.

Figura 13. Persistencia de anticuerpos tras la inmunización con la vacuna conjugada contra el meningococo C. Reino Unido.

Figura 14. Escenarios explicativos de cómo la susceptibilidad de los pacientes puede influir en las medidas de efectividad vacunal por tiempo desde la vacunación y la efectividad vacunal acumulada por tiempo desde la vacunación.

Figura 15. Variables usadas para unir los registros de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y las hospitalizaciones registradas en el CMBD.

Figura 16. Tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) por temporada epidemiológica de enfermedad meningocócica por serogrupo C (total, <25 y ≥ 25 años). Temporadas 1997-1998 a 2012-2013. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 17. Distribución de los casos confirmados de serogrupo C notificados entre el 01/01/2001 y el 01/12/2013 por edad en el momento de inicio de síntomas, estatus de haber sido objetivo de alguno de los planes de vacunación llevados a cabo en su comunidad autónoma (rutina o catch-up) y el estatus de vacunación (fallo vacunal confirmado, no confirmado y no vacunado).

Figura 18. Efectividad vacunal global por edad de vacunación (estimaciones puntuales y obtenidas por regresión logística) para casos incluidos en la rutina-1 y en los programas de catch-up. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 19. Estimaciones de la efectividad global, a  $\leq 1$  año y  $>1$  año desde la vacunación mediante regresión logística por edad de vacunación. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

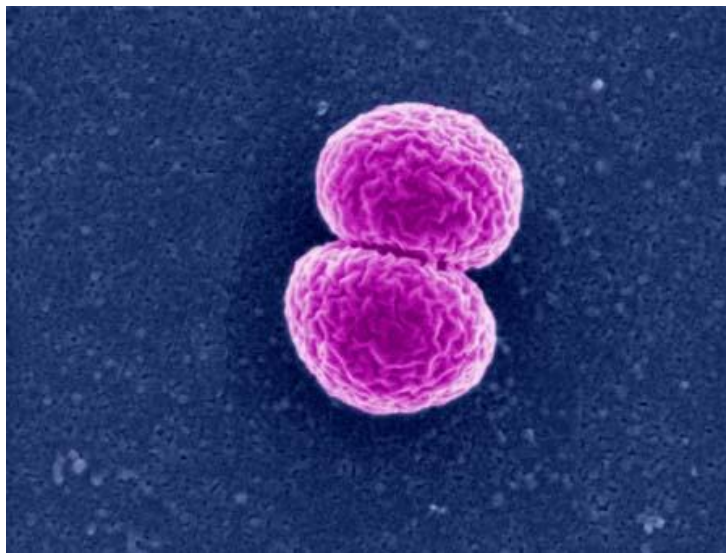
Figura 20. Distribución de los fallos vacunales por tiempo desde la vacunación (años). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Figura 21. Estimaciones puntuales, por regresión logística simple y por regresión logística con *rc-splines* (si aplicaba) por tiempo desde la vacunación (años): para todos los casos (1); para aquellos con 2-3 dosis antes del año de edad (2); para aquellos con 1 dosis entre los 1-11 años (3); y para aquellos con 1 dosis entre los 12-19 años (4). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.



## Introducción

La bacteria *Neisseria meningitidis*, también conocida como meningococo, es un diplococo heterótrofo Gram negativo ([Figura 1](#)), de importancia en salud pública por su papel en la meningitis y otras formas de enfermedad meningocócica.



**Figura 1. *Neisseria meningitidis*. Tinción de Gram negativa.**

Coloniza frecuentemente de forma asintomática y específica la nasofaringe humana y, aunque se le conoce como un patógeno letal, la mayoría de adultos son resistentes a la infección gracias a la inmunidad adquirida. Sin embargo, en aquellos individuos susceptibles puede llegar a causar infecciones graves en sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR) desarrollando cuadros de septicemia y meningitis, principalmente, aunque puede causar otros cuadros entre los que se incluye la neumonía, artritis séptica, pericarditis, conjuntivitis y uretritis[2]. Una de las

características principales del meningococo es su capacidad de cambiar sus antígenos de superficie con notable rapidez, bien por mecanismos de modulación[3] o a través de mutaciones puntuales[4], lo que permite a la bacteria evadir los mecanismos de defensa del hospedador. Adicionalmente, debido a estas modificaciones, las diferentes cepas de meningococo logran cambiar su capacidad de provocar infecciones esporádicas a epidemias, siendo la única forma conocida de meningitis bacteriana en causar epidemias[5].

Debido a las características descritas anteriormente, predecir la dinámica de la enfermedad en un futuro es complicado. Adicionalmente, su alta letalidad y la alta tasa de secuelas graves que presenta (deficiencias cognitivas, pérdida de audición, necrosis, pérdida de extremidades, etc.) generan una elevada alarma social[2,6] y la vigilancia de la enfermedad es muy estrecha.

## 1.1. Agente causal

El género *Neisseria* pertenece a la familia *Neisseriaceae*, la cual está constituida por bacterias aeróbicas Gram negativas. Las especies más importantes del género *Neisseria* desde el punto de vista clínico son las siguientes: *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* y *N. lactamica*.

Los miembros del género *Neisseria* son cocos Gram negativos, dispuestos de a pares, que en los exudados purulentos aparecen como intracelulares. Son nutricionalmente exigentes y muy sensibles a los cambios de temperatura y pH. Algunas especies forman parte de la flora normal y pueden actuar como patógenos oportunistas, y en otras ocasiones, son patógenos estrictos.

En el caso de *Neisseria meningitidis*, la bacteria se comporta como comensal del tracto superior respiratorio, dando lugar a la enfermedad en individuos susceptibles.

## 1.2. Estructura de la capa externa de la célula, determinantes de patogenicidad, mecanismos de infección, modulación y evasión

### 1.2.1. Estructura de la capa externa de la célula

*Neisseria meningitidis* es una bacteria Gram negativa encapsulada. Su envuelta celular está constituida desde el exterior al interior por la cápsula polisacáridica, pared celular (membrana externa, lipoproteínas y capa de peptidoglicano) y membrana citoplasmática (Figura 2).

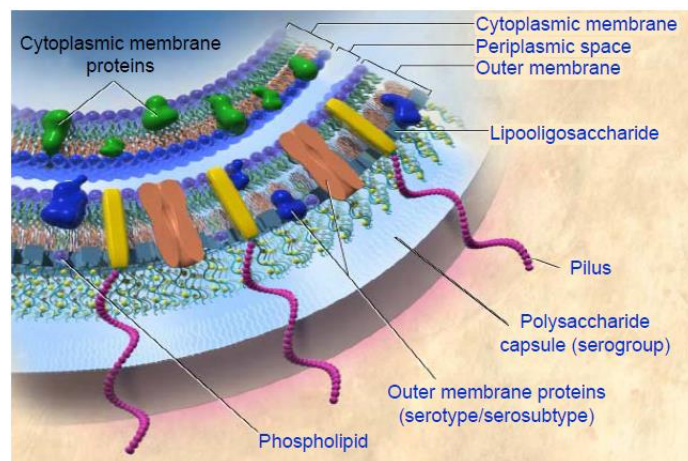


Figura 2. Estructura de la capa externa de las bacterias Gram negativas.



### 1.2.2. Determinantes de patogenicidad

Los principales determinantes de patogenicidad específicos de *Neisseria meningitidis* son:

- **Cápsula:** Adicionalmente a las estructuras de una bacteria Gram negativa, este microorganismo posee una cápsula polisacáridica que recubre la bacteria y las estructuras de la pared celular, a excepción de las fimbrias/pili, que son las únicas estructuras que sobresalen. La cápsula es el principal determinante de patogenicidad y, junto con las fimbrias/pili, establece los contactos iniciales de la bacteria con el hospedador. Es, además, una estructura muy hidratada que protege a la bacteria durante la transmisión aérea persona-persona[7]. También participa en proteger al meningococo de la acción de los fagocitos y aumenta la supervivencia del microorganismo durante la invasión del torrente sanguíneo y del Sistema Nervioso Central. Los polisacáridos capsulares no median en la unión a células epiteliales y las bacterias encapsuladas se unen peor a células de la mucosa que las no encapsuladas. El polisacárido capsular define los serogrupos, ya que esta bacteria carece de antígeno O en el lipopolisacárido. En total se conocen 13 serogrupos (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z), aunque 6 de ellos causan casi el 100% de los casos en humanos: A, B, C, W-135, X e Y[2].

Cápsula	Estructura	Prevalencia	Características relevantes
A	( $\alpha$ 1-6)- <i>N</i> -acetil-D-manosamina-1-fosfato	-África -Algunas partes de Asia	Sin ácido siálico Inmunógena
B	Ácido ( $\alpha$ 2-8)- <i>N</i> -acetilneuramínico	-Europa -Asia -América (Norte y Sur) -Australia -Nueva Zelanda	Homopolímeros de ácido siálico. Estructuras similares a las presentes en neuronas humanas. No inmunogénico.
C	Ácido ( $\alpha$ 2-9)- <i>N</i> -acetilneuramínico	-Europa -Asia -América (Norte y Sur) -Australia -África	Homopolímero de ácido siálico. Inmunogénico.
W135/W	Ácido 6-D-Gal( $\alpha$ 1-4)- <i>N</i> -acetilneuramínico	-África	Heteropolímero, contiene ácido siálico
Y	Ácido 6-D-Glc( $\alpha$ 1-4)- <i>N</i> -acetilneuramínico	- América del Norte	Heteropolímero, contiene ácido siálico

**Tabla 1. Estructura capsular en función del polisacárido capsular, prevalencia y características relevantes[5].**

Cuatro de los serogrupos tienen cápsulas de ácidos siálicos (B, C, W e Y) lo que es importante para lograr la evasión del sistema inmune[8]. Las estructuras de la cápsula al ser la capa más externa de la bacteria han sido las primeras candidatas para el desarrollo de vacunas específicas para los serogrupos (En particular las de los serogrupos A, C, W e Y). Sin embargo, la cápsula del meningococo serogrupo B no se ha podido utilizar, debido a que su estructura de ácido *N*-acetilneuramínico es similar a la de las moléculas de adhesión de las neuronas humanas ([Tabla 1](#)). El meningococo es capaz de pasar de forma encapsulada a forma no encapsulada, como veremos a posteriori para facilitar su difusión a través del organismo.

- **Adhesinas:** son el factor principal necesario para la colonización de la mucosa del aparato respiratorio superior. De forma característica el meningococo es capaz de modular la expresión y la estructura de las adhesinas y mantener su capacidad de unión a las células epiteliales de la mucosa, lo que sugiere un cierto grado de conservación estructural. Esto permitiría usarlas para la prevención de la enfermedad. Las principales adhesinas son el pili (o también denominadas fimbrias) y las proteínas de opacidad (Opa y Opc). Aunque se han identificado otras adhesinas menores que están implicadas en el proceso de unión a las células epiteliales:

- **Fimbrias/pili:** Debido a que la cápsula protege de la desecación durante la transmisión entre hospedadores, el primer contacto con el hospedador se establece en esa forma encapsulada ocultando todas las adhesinas y volviéndolas inefectivas, a excepción de las fimbrias/pili. Por ello, se piensa que el pili debe tener un papel crucial en el primer contacto con la mucosa humana[9-11]. El pili interviene en la adherencia al epitelio respiratorio de forma específica, uniéndose a las células no ciliadas del epitelio respiratorio[12]. Adicionalmente, estudios realizados muestran poca adherencia del pili de *N. meningitidis* a células no humanas por lo que se piensa que es el primer determinante de especificidad para las células epiteliales, endoteliales y células meníngeas. También se ha demostrado su unión a otras células corporales como las del colón y a los eritrocitos (este último mediante la unión al Pili E)[12,13].

- **Proteínas de opacidad (Opa y Opc):** Son proteínas de membrana de la membrana externa, que facilitan la adherencia de la bacteria a las células epiteliales y a los neutrófilos. Se cree que las Opa y Opc ayudan al pili en la unión a las células. Las bacterias que las expresan aparecen opacas con iluminación oblicua en el microscopio. Se expresan diferentes tipos de Opa dependiendo de la cepa y de los sitios anatómicos donde se encuentre la cepa. Las proteínas Opc ayudan a la adherencia en mucosas y a la invasión de células endoteliales. Las proteínas Opc son también objetivo de anticuerpos bactericidas.
  
- **Lipopolisacárido:** La membrana externa solo aparece en bacterias Gram negativas. Se compone de una bicapa lipídica, donde los fosfolípidos son sustituidos por lipopolisacárido (LPS). El LPS se compone del Lípido A, núcleo (Core) y antígeno O (codifica el serogrupo), normalmente, aunque *Neisseria meningitis* carece de antígeno O y sus serogrupos se codifican en función de la cápsula polisacáridica, como se ha descrito anteriormente. El *lípido A* está formado por un disacárido de dos unidades de glucosamina fosforilada unidas por enlace  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) esterificado con ácidos grasos; los más comunes son el ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico. El lípido A es la endotoxina bacteriana y es el responsable del desencadenamiento de la respuesta inmunitaria en el sujeto infectado y, por tanto, de la fiebre, el malestar y en altas concentraciones de la coagulación intra-vascular y el shock.

El *núcleo* o *Core* es un oligosacárido que se puede dividir en una región interna, compuesta por ácido 3-desoxi-D-manooctulosónico y L-glicero-D-manoheptosa, y una externa, formada por hexosas (glucosa, galactosa y *N*-acetilglucosamina).

El lipopolisacárido, como conjunto, es una toxina termoestable, resistente incluso a la esterilización con autoclave, liberada por las bacterias Gram negativas al lisarse. Su antígeno provoca un amplio espectro de efectos fisiopatológicos, desde la fiebre y el malestar hasta la muerte en una o dos horas debido a shock irreversible y colapso cardiovascular, cuando la cantidad en sangre es suficiente. Es responsable de la acción endotóxica y de la coagulación intra-vascular diseminada en el caso de infección generalizada. También se ha encontrado ácido siálico en el lipopolisacárido de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, que hace a la bacteria más resistente a los anticuerpos y a la muerte celular mediada por el complemento. La presencia de ácido siálico unida en uniones ( $\alpha$ 2-3) al lipopolisacárido, sin embargo, es capaz de ser reconocido por lectinas que están presentes en algunos fagocitos[14]. Por lo tanto, la presencia de ácido siálico en uniones ( $\alpha$ 2-3) haría a la bacteria más susceptible de ser fagocitada, algo que veremos a posteriori es relevante para el mecanismo de invasión.

- **Porinas (PorA y PorB):** En la membrana externa, además de las proteínas constituyentes, existen proteínas de transporte denominadas “porinas”, que permiten el intercambio de sustancias de la bacteria con el medio externo. Son proteínas de membrana externa, muy inmunogénicas, por lo que son de interés como marcadores serológicos y antígenos potenciales para medidas preventivas. Se ha probado que las PorB pueden insertarse en la membrana de otras células y fagolisosomas y modular la apoptosis, facilitando así la infección e invasión del hospedador[15,16].

### 1.2.3. Mecanismos de infección

La fuente de infección son los enfermos no tratados y los portadores sanos. Entre el 5% y el 24% de los niños/jóvenes, aproximadamente, son portadores nasofaríngeos[17]. Sin embargo, al ser comensal de tracto respiratorio deben existir factores predisponentes para que el portador enferme. Para controlar los brotes se debe tratar con antibióticos a los portadores faríngeos, a los contactos de los casos y evitar el hacinamiento.

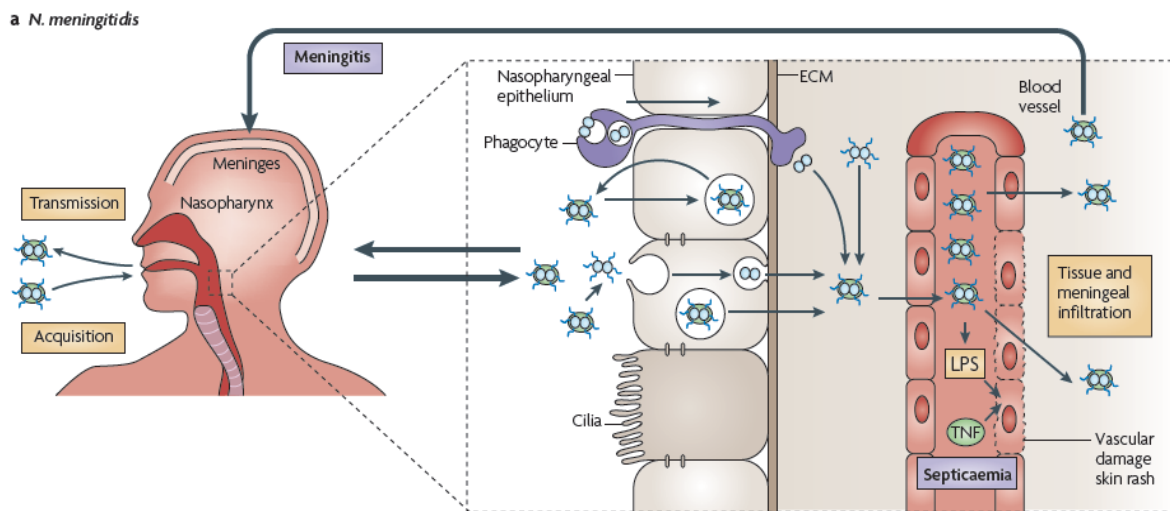


Figura 3. Fases en la patogénesis de *Neisseria meningitidis*[5].

Las fases de la patogénesis de *Neisseria meningitidis* se describen en la [Figura 3](#). La bacteria podría adquirirse a través de la inhalación de gotas de secreciones respiratorias o cualquier contacto íntimo con un portador[18]. En una primera fase el microorganismo establecería contacto con las células no ciliadas de la mucosa epitelial del tracto respiratorio superior, donde podrían entrar en su forma encapsulada de forma temporal en las células, antes de volver a migrar a la superficie apical de la célula y transmitirse a un nuevo hospedador. El estado de portador es común en adultos

sanos y cualquier bacteria que logra traspasar la barrera epitelial es eliminada por el organismo.

La pérdida de la cápsula y de los ácidos siálicos en los lipopolisacáridos de la capa externa ayudaría colonizar al hospedador durante periodos más largos de tiempo, al permitir a la bacteria sobrevivir a nivel intracelular.

Otro de los mecanismos de entrada sería la presencia de ácidos siálicos en unión ( $\alpha$ 2-3), que serían reconocidos por los fagocitos. Estos introducirían la bacteria a modo de un caballo de Troya en el organismo.

Finalmente, daños serios en el endotelio y la ruptura de su integridad favorecerían el paso de la bacteria al interior.

Una vez en la cara interna, los mecanismos regulatorios de la bacteria harían que la cápsula polisacáridica fuera secretada de nuevo, ya que las formas no capsuladas no sobrevivirían en la sangre al ser detectadas por el sistema inmune.

No se conoce del todo por qué en una pequeña proporción de portadores el meningococo pasa a ser invasivo. Sin embargo, el meningococo serogrupo W o algunas de las cepas, como meningococo serogrupo C complejo ST-11 son conocidas como hiper-invasivas[19,20].



#### 1.2.4. Mecanismos de modulación y evasión

Los principales mecanismos de modulación y evasión que se han descrito para *N. meningitidis* son los siguientes:

- 1- **Adquisición de nuevo material genético** por intercambio horizontal con otras bacterias de la mucosa (conversión genética)[5].
- 2- **Mecanismos de fase:** cambio reversible “on” y “off” de los antígenos de superficie que hace que el microorganismo pueda evadir el sistema inmune. Se realiza mediante un control de la expresión[3,21].
- 3- **Variación antigénica:** puede darse por mecanismos de fase o de recombinación. Afecta a numerosas adhesinas[3].
- 4- **Redundancia:** producción de diferentes tipos de adhesinas a la vez (mayores y menores) para aumentar la avidéz de la unión de la bacteria a la célula y que, normalmente, es un preludio de la internalización, que a su vez es otro mecanismo de evasión[22].
- 5- **Producción de la cápsula y adquisición de ácido siálico** del hospedador para incorporarlo tanto a la cápsula como a los lipopolisacáridos, lo que protege a la bacteria de la fagocitosis mediante opsonización y la detección por el complemento. Así pues, las formas sin cápsula y sin ácido siálico en el lipopolisacárido son las más invasivas[11,23]. Una vez dentro del torrente

sanguíneo se protegerían creando una cápsula de polisacárido e incorporando ácido siálico para diseminarse (principalmente protege el ácido siálico incorporado a la cápsula)[5].

6- **Reclutamiento del factor H del complemento humano** mediante la expresión de la proteína de unión al factor H (fHBP), con lo que la bacteria lograría impedir que se desencadenara la activación del complemento.

7- **IgA proteasa**: inactiva la IgA de las mucosas. La IgA proteasa se encuentra solo en *Neisserias* que son patógenas. Además de la unión entre sí misma y de la bacteria a la IgA1 presente en mucosa humana, la IgA también se puede unir a un sitio similar en lisosomas, mediante la LAMP1 lisosomal (lysosome-associated membrane protein 1). Mientras que la unión a la IgA1 prolonga la supervivencia de la *Neisseria meningitidis* de forma extracelular en la mucosa, la unión a la LAMP1 parece estar relacionada con la supervivencia de la bacteria de forma intracelular[24].

### 1.3. Formas clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden aparecer durante la primera semana, aunque, a veces, aparecen una semana después (entre el día 1 y 14). El cuadro clínico varía desde un síndrome febril a sepsis o meningitis o ambas formas clínicas juntas[25]. La enfermedad puede luego evolucionar a una enfermedad fulminante, con fallo multiorgánico y la muerte en cuestión de horas. La principal característica de la enfermedad es la gran estimulación del sistema inmune debido a la presencia de la bacteria y la presencia de endotoxina (lipopolisacárido) circulante. La susceptibilidad, severidad y desenlace de la enfermedad se ve afectada por la respuesta inflamatoria, la coagulación y la cascada fibrinolítica que genera la presencia del microorganismo en el hospedador[26].

Los síntomas generales son: afectación del sistema respiratorio superior, tales como coriza o faringitis, fiebre, pérdida de apetito, náuseas, vómitos, irritabilidad en niños <5 años y dolores de cabeza en niños de mayor edad. Estos síntomas se manifiestan 4-6 horas desde el inicio de la enfermedad[27] y mimetizan la sintomatología de una infección viral. Los síntomas después progresan a diferentes formas clínicas. Las formas clínicas más frecuentes son la meningitis y la sepsis, o ambas juntas, aunque pueden presentarse otras formas clínicas de forma menos frecuente.

Las diferentes formas clínicas que produce *N. meningitidis* y sus características son:

- **Meningitis:** la forma clínica más frecuente de la enfermedad meningocócica es la meningitis como reflejo del tropismo natural de *N. meningitidis* por las meninges[28], afectando al 30-60% de los individuos infectados[29,30]. La compartimentalización de la respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo es responsable de los signos y síntomas de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes en niños mayores de 5 años son la fiebre, vómitos, dolor de cabeza, fotofobia, irritabilidad, agitación, somnolencia y molestias en el cuello. Pueden aparecer acompañados de una erupción, pero es menos frecuente que aparezca que en la sepsis. En los niños pequeños se puede detectar por el llanto inconsolable, la rigidez en el cuello y las fontanelas protuberantes entre 12-15 horas después del inicio de síntomas[25].
- **Sepsis/septicemia meningocócica o meningococcemia:** es la infección generalizada con shock y coagulación intra-vascular diseminada, generalmente fatal. La sepsis es la segunda forma clínica más frecuente, apareciendo entre el 20-30% de los casos[29,30]. Inicia con dolor de miembros inferiores, sensación de frío y palidez en niños y adolescentes durante las primeras 12 horas desde el inicio de síntomas. En niños pequeños aparecen síntomas adicionales como somnolencia, dificultades al respirar y en ocasiones diarrea. El síntoma clásico en esta forma clínica es la aparición de petequias o púrpura que aparece entre el 40-80% de los casos[27]. Respecto a síntomas tardíos, se presentan casos de

confusión y el delirio, secundarios a la hipotensión y a la hipoperfusión cerebral. Debido a la liberación de endotoxina se generan daños en el endotelio microvascular que llevan a extravasación en capilares, vasoconstricción/vasodilatación inadecuada, coagulación y problemas en la función cardíaca, pudiendo derivar el cuadro en un fallo multiorgánico y muerte. Como predictores de un final fatal se han descrito la baja temperatura, bajo recuento de la serie blanca ( $<5.000$  células/ $\text{mm}^3$ ), trombocitopenia ( $<100.000$  plaquetas/ $\text{mm}^3$ ) y púrpura fulminante[31,32]. El reconocimiento temprano ha conseguido reducir la mortalidad de la septicemia del 40% al 5-20% en la última década.

- **Septicemia y meningitis:** algunos de los pacientes desarrollan ambas formas clínicas en un porcentaje variables (10-30%)[25,31].

Además se pueden dar otras formas clínicas. Estas formas clínicas se suelen presentar en combinación con la meningitis y/o septicemia en la mayoría de los casos, aunque se pueden presentar solas.

- **Neumonía:** la neumonía se presenta de forma más común en adultos ( $>50$  años) y está causada por los serogrupos menos frecuentes (W e Y)[33,34].
- **Conjuntivitis:** la conjuntivitis puede afectar a todas las edades, aunque se ha observado con mayor frecuencia durante la infancia. Debido a que la

enfermedad puede evolucionar a una forma invasiva, se suele tratar con antibióticos por vía inyectable[35].

- **Artritis:** la artritis meningocócica tiende a ser monoarticular, siendo la rodilla la articulación más afectada. Esta forma clínica, es más frecuente en adultos jóvenes y se ha descrito asociada a cepas hiper-invasivas del complejo clonal ST-11[33,34].
- **Pericarditis:** la pericarditis meningocócica primaria se presenta a una edad media de 28 años y es causada, predominantemente, por el meningococo serogrupo C. La pericarditis está relacionada con la efusión pericárdica en el 88% de los casos[36].
- **Encefalitis:** la encefalitis meningocócica incluye entre sus síntomas dolores de cabeza, fatiga, dolores musculares y articulares. Se caracteriza por la inflamación del encéfalo sin inflamación de las meninges.
- **Síndrome de Waterhouse-Friderichsen:** el síndrome de W-F es la insuficiencia de las glándulas suprarrenales debido al sangrado dentro de dichas glándulas. Acaba derivando en complicaciones como la insuficiencia suprarrenal aguda y el shock pudiendo causar la muerte si no se trata a tiempo.
- Existen otras formas clínicas como **miocarditis, endocarditis, neuritis óptica, etc.** que son menos frecuentes.

## 1.4. Secuelas y mortalidad

La tasa de secuelas, permanentes muchas de ellas, en aquellas personas que superan la infección es muy elevada (10-20%). Por otra parte, la tasa de mortalidad se encuentra entre el 10-15%[37], aunque varía dependiendo de la forma clínica, la edad del paciente y de la virulencia de la cepa por la que se infectan[25].

Un trabajo reciente en un estudio de cohortes en Canadá encontró un porcentaje de secuelas del 18,1%: un 11,2% neurológicas (déficit neurológico, pérdida de audición, epilepsia, problemas visuales, problemas motores, etc.) y un 10,2% no neurológicas (amputaciones, cicatrices cutáneas, disfunción renal, problemas articulares, etc.). Es ese estudio observaron que la tasa de secuelas fue más elevada para el serogrupo C (23,2%) que para el serogrupo B (19,0%). Las secuelas más frecuentes fueron la pérdida de audición (5,4%), cicatrices cutáneas (5,4%), amputaciones (3,4%), disfunción renal (2,6%) y convulsiones (2,5%)[31]. También asociaron la aparición de secuelas en aquellos pacientes que presentaron durante su ingreso convulsiones (aOR=4,55;  $p<0,001$ ), shock (aOR=3,10;  $p<0,001$ ), recuento anormal de plaquetas (aOR=2,14;  $p<0,001$ ) o aparición de hematomas (aOR=3,17;  $p=0,006$ )[31].

Las secuelas más comunes para la meningitis fueron la pérdida auditiva, problemas visuales, epilepsia/convulsiones y problemas motores y cognitivos. Mientras que para la sepsis las secuelas más comunes fueron el dolor crónico en

miembros inferiores, amputaciones, cicatrices cutáneas y en numerosos casos la afectación a nivel renal[25].

La mortalidad en este estudio fue del 8,4% y se asoció al shock (aOR=23,30;  $p<0,001$ ), la mayor edad (aOR=1,02 por año cumplido;  $p<0,001$ ) y el inicio de síntomas en las primeras 24 horas desde la admisión (aOR=1,80;  $p=0,0471$ ). La mortalidad también varió dependiendo del serogrupo siendo mayor para el serogrupo C (12,8%) que para el serogrupo B (6,1%).



## 1.5. Diagnóstico

Las definiciones de caso quedan recogidas dentro de los Protocolos de Vigilancia de las Enfermedades de Declaración Obligatoria, elaborados por el Centro Nacional de Epidemiología y aprobados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud el 23 de julio del 2013[38].

### 1.5.1. Definición de caso mediante criterio clínico

Tal y como hemos comentado anteriormente, el meningococo se transmite de forma directa de persona a persona por secreciones de la vía respiratoria con un periodo de incubación varía entre 2 y 10 días, pero que habitualmente es de 3-4 días. Sin embargo, el periodo de transmisibilidad es variable, el riesgo de transmisión persiste mientras permanezcan los meningococos en la nasofaringe. Éstos desaparecen en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico adecuado (rifampicina, ciprofloxacino y ceftriaxona están recomendados en la prevención de casos secundarios, aunque la rifampicina es el único antibiótico que presenta esta indicación en su ficha técnica). Así pues, el estado de portador puede prolongarse durante semanas o meses o presentarse de forma intermitente.

**Se define un caso mediante criterio clínico** como un paciente con meningitis y/o meningococcemia que puede progresar rápidamente a púrpura fulminante, shock y muerte. Las formas meníngeas suelen tener un comienzo brusco con fiebre, cefalea intensa, vómitos, rigidez de nuca y, eventualmente, petequias.

### 1.5.2. Definición de caso mediante criterio epidemiológico

**Se define caso mediante criterio epidemiológico** como aquella persona que ha tenido contacto con un caso confirmado por laboratorio y presenta la sintomatología clínica.

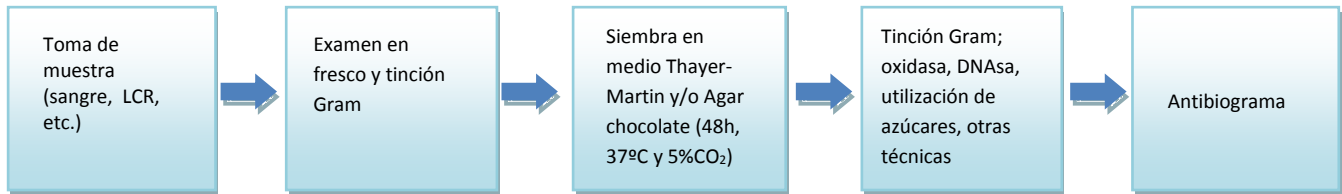
### 1.5.3. Definición de casos mediante criterio microbiológico

**Se define caso mediante criterio microbiológico** si cumple al menos uno de los cuatro siguientes requisitos:

1. Aislamiento de *N. meningitidis* en un sitio normalmente estéril o en el aspirado de petequias.
2. Detección del ácido nucleico de *N. meningitidis* en un sitio normalmente estéril o en el aspirado de petequias.
3. Detección de antígeno de *N. meningitidis* en LCR.
4. Visualización de diplococos Gram negativos en LCR.

Debido a la extrema labilidad de estas bacterias, las muestras obtenidas por hisopados deben colocarse en medios de transporte y procesarse lo más rápidamente posible. Las muestras obtenidas por punción (LCR, líquido sinovial, sangre, etc.) deben mantenerse a 37°C hasta su procesamiento. A continuación se muestra el esquema

general para el procesamiento de muestras para el diagnóstico de laboratorio de infecciones por *Neisseria meningitidis* ([Figura 4](#)).



**Figura 4. Esquema general del procesamiento de muestras con sospecha de infección por *Neisseria meningitidis*.**

Las muestras provenientes de sitios anatómicos normalmente estériles pueden sembrarse sólo en agar chocolate, mientras que, aquellas provenientes de áreas que poseen flora normal deben sembrarse además en medio de Thayer-Martin, debido a que posee antibióticos para inhibir a otras bacterias.

Todas las *Neisserias* son oxidasa positiva y glucosa positiva. Los resultados de la utilización de azúcares y la prueba de DNAsa para las distintas especies se muestran en la [Tabla 2](#):

Especie	Glucosa	Maltosa	Lactosa	Sacarosa	DNAsa
<i>N. gonorrhoeae</i>	+	-	-	-	-
<i>N. meningitidis</i>	+	+	-	-	-
<i>N. lactamica</i>	+	+	+	-	-
<i>N. sicca</i>	+	+	-	+	-

**Tabla 2. Resumen de utilización de azúcares y prueba de la DNAsa para las especies del género *Neisseria*.**

Además, *Neisseria meningitidis* es capsular, a diferencia de *Neisseria gonorrhoeae*, y se puede conocer el serogrupo de la cápsula mediante un antisuero policlonal de conejo específico de cada uno de los serogrupos[39]. Por lo tanto, estas

pruebas pueden ser llevadas a cabo en el hospital para determinar “in situ” el agente causante. Aunque, debido a que se necesita más información para conocer la cepa, en algunos hospitales o en los laboratorios de referencia, se amplía esta información. También se puede proporcionar información clonal mediante las proteínas de membrana (serotipo y serosubtipo), el lipopolisacárido (inmunotipo) o mediante técnicas de genotipado (genotipos). En cualquier caso, salvo circunstancias excepcionales que supongan una alerta a nivel nacional, la información clonal es enviada de vuelta a la comunidad notificante del caso, que es la encargada de incluir esta información en la notificación a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Las **proteínas de membrana** codifican el **serotipo y serosubtipo**:

- **Serotipo:** el serotipo es definido por las proteínas de clase 2 (PorB2) o clase 3 (PorB3) que están codificadas por dos alelos mutuamente excluyentes del gen *porB*. Estas proteínas con función de porina se expresan de forma constitutiva y son las proteínas predominantes de la membrana externa del microorganismo, además de la base del tipado de las cepas de meningococo. Su función principal es el transporte de sustancias y presentan 4 regiones variables VR1, VR2, VR3 y VR4. En la actualidad se han descrito siete serotipos: 1, 2a, 2b, 4, 14, 15 y 21.
- **Serosubtipo:** El serosubtipo (aunque actualmente se habla de genotipo) queda definido por las proteínas de clase 1 (PorA), con función de porina, son expresadas por la mayoría de cepas clínicas, aunque con diferente grado de expresión. La PorA presenta tres regiones variables VR1, VR2 y VR3, las dos

primeras son las que presentan mayor polimorfismo y son las que se usan actualmente para el serosubtipado. En la página web <http://pubmlst.org/neisseria/> se puede obtener la lista de polimorfismos para VR1 y VR2 que se han encontrado hasta la actualidad y según van identificándose nuevos polimorfismos se van incorporando a dicha lista. Esta variable se incluye dentro de la vigilancia de rutina de la Red Nacional de Epidemiología con el objetivo de detectar brotes de la enfermedad.

El **lipopolisacárido** dividido en lípido A y core codifica el **inmunotipo**: se conocen 12 inmunotipos designados como IL1-IL12. Los inmunotipos L3, L7 y L9 pueden sializarse.

Los **genotipos** son determinados mediante técnicas de amplificación del material genético en aquellas cepas que no pueden ser grupadas mediante antisueros. Los genotipos se designan como complejos ST para cada uno de los serogrupos: A (ST-5, ST-7), B (ST-41/44, ST-32, ST-18, ST-269, ST-8, ST-35), C (ST-11), Y (ST-23, ST-167), W-135 (ST-11) y X (ST-181)[40].

En España por motivos desconocidos se asiste a continuos cambios en los fenotipos/genotipos circulantes[41].

## 1.6. Situación epidemiológica

### 1.6.1. Situación epidemiológica a nivel mundial

La enfermedad meningocócica afecta a nivel mundial, siendo endémica en la mayoría de los países y afectando principalmente a dos grupos de edad, los menores de 1 año y los adolescentes entre 15 y 19 años.

En la [Figura 5](#) podemos ver la distribución del meningococo por serogrupo y área. Los serogrupos B, C e Y son responsables de la mayoría de las infecciones en Europa, América y Oceanía.

S.A. Halperin et al. / Vaccine 30S (2012) B26–B36

B27

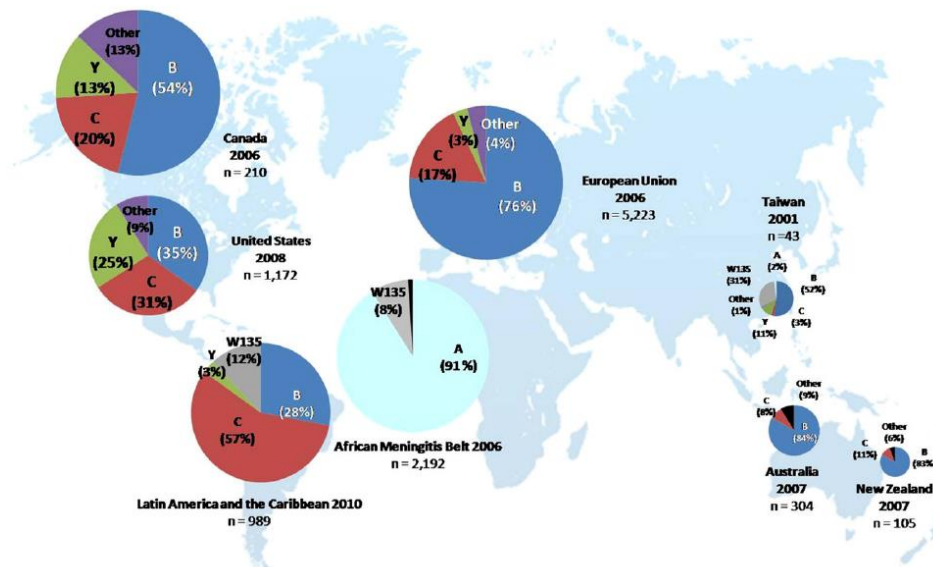


Figura 5. Distribución de serogrupos de la enfermedad meningocócica por área geográfica[42].

El serogrupo A se ha asociado con la mayor incidencia (por encima de 1.000 casos por 100.000 habitantes durante períodos epidémicos) y los mayores brotes de enfermedad meningocócica en África sub-sahariana y, previamente, en Asia. En las dos

últimas décadas los complejos clonales asociados a brotes en el cinturón de meningitis fueron el complejo ST-5 y ST-7 del serogrupo A [43].

En Europa, al igual que en Oceanía, los casos descritos son mayoritariamente del serogrupo B (por encima del 70%), mientras que el serogrupo C supone un 13-17%. Los serogrupos restantes aparecen con menor frecuencia, el serogrupo Y, por ejemplo, aparece en un 3-4% de los casos, aproximadamente. El resto de continentes muestra una distribución más heterogénea en cuanto a los serogrupos predominantes. Hay que tener en cuenta que entre los años 80 y los 90 aumentó la incidencia del serogrupo C en todo el mundo C debido al serosubtipo 2b; P1.25 (ST-11)[44]. Por tanto, a partir del año 1999 se iniciaron los programas de vacunación en diferentes partes del mundo y como consecuencia la incidencia por este serogrupo ha disminuido drásticamente hasta la actualidad[45]. Así pues, la proporción de serogrupo B varía en función del descenso del serogrupo C debido a estos programas y las circunstancias epidemiológicas de la zona. Actualmente se haya disponible la vacuna para el meningococo serogrupo B, aunque en Europa solo ha sido introducida en los planes de vacunación en Reino Unido[46]. En España, por otra parte, ha permanecido como de uso hospitalario hasta el 1 de octubre de 2015 en el que se autorizó la venta en farmacias[47].

Respecto a los otros serogrupos, el W y el X, aunque menos frecuentes, han aumentado de incidencia recientemente causando brotes en África sub-sahariana[42]. Adicionalmente, el serogrupo W ha emergido en los últimos años en el camino a la Meca y el cinturón de la meningitis en África, también relacionados con complejos ST-

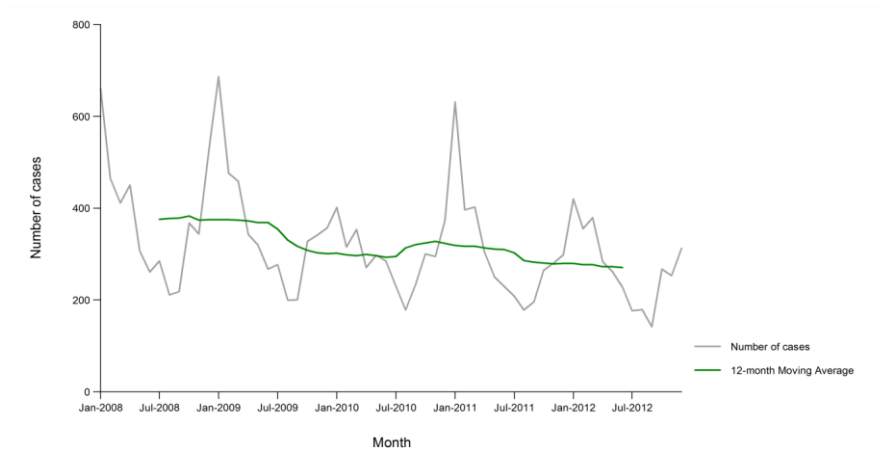
11. Estos complejos ST-11 se han encontrado también en algunas cepas del serogrupo B lo que ha despertado preocupación entre la comunidad científica acerca de la posibilidad de la existencia de un cambio capsular en el meningococo para evadir el sistema inmune[48]. El serogrupo X, por otra parte, ha causado brotes esporádicos en algunos países de África, incluyendo Kenia, Níger y Ghana, pero es poco frecuente fuera de África[49]. En Europa se ha descrito un aumento en el serogrupo Y, principalmente en los países nórdicos[42,50], siendo el complejo clonal ST-23 el que está asociado a cepas hiper-invasivas de este serogrupo[44].



### 1.6.2. Situación epidemiológica en Europa

El último informe de vigilancia publicado en 2014 del ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) muestra datos globales y comparativos de la situación epidemiológica de la enfermedad meningocócica hasta el 2012 en los países de la zona de la Unión Europea y el Espacio Económico Europeo (EU/EEA)[51].

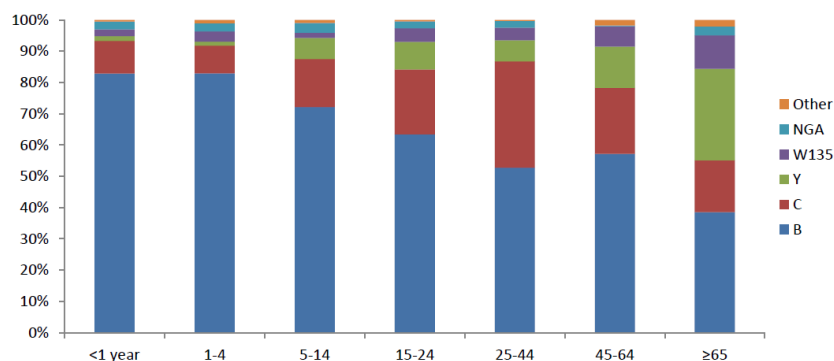
La enfermedad meningocócica en Europa es una enfermedad poco frecuente (0,68 casos por 100.000 habitantes en 2012) con tasas por país entre 0,11 y 1,77 casos por 100.000 habitantes. Los niños menores de 1 año son los que tienen mayor riesgo de infección, seguidos por los adolescentes/adultos jóvenes de 15-24 años. La mayoría de los casos están producidos por el serogrupo B y C, siendo el B el dominante. La aparición de casos por serogrupo Y se ha ido incrementando, pero aún es poco frecuente en comparación con el B y el C. Aunque la enfermedad meningocócica es poco frecuente, alrededor del 10% de los casos fallecen y muchos de los supervivientes quedan con secuelas a largo plazo. Desde la introducción de la vacuna contra el meningococo C se ha ido observando una tendencia descendente. En 2012 se notificaron 3.467 casos de enfermedad meningocócica en los 28 países notificantes. Lituania, Reino Unido e Irlanda tuvieron las mayores tasas de incidencia (1,77; 1,36 y 1,31 casos confirmados por 100.000 habitantes)[51]. En la [Figura 6](#) se muestra la distribución temporal de los casos notificados entre el 2008 y el 2012 en los que se observa la estacionalidad invernal en nuestro continente.



**Figura 6. Distribución temporal de los casos confirmados notificados de enfermedad meningocócica invasiva, EU/EEA, 2008–2012. Fuente: ECDC[51].**

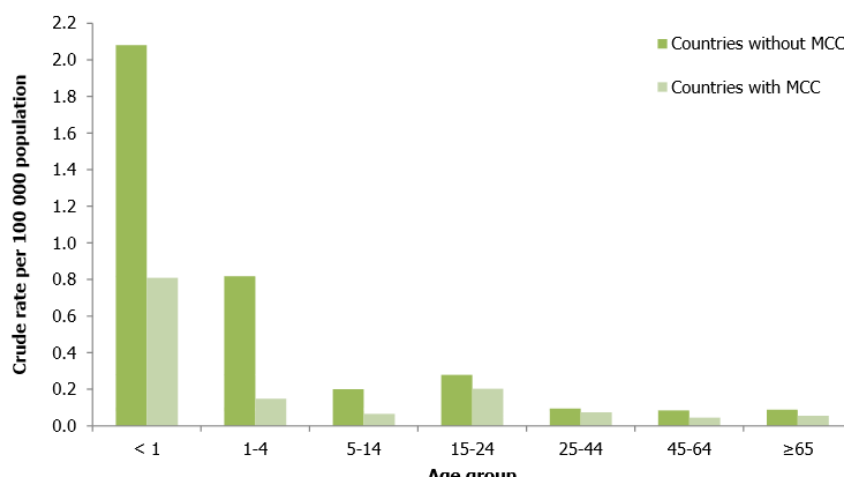
Fuente: Datos obtenidos de Austria, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Italia, Lituania, Malta, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Eslovaquia, Eslovenia, España, Suecia y Reino Unido.

En la [Figura 7](#) se muestra la distribución de los casos en 2012 por grupo de edad y serogrupo en Europa. La mayor proporción de casos en Europa se debe al serogrupo B, principalmente en menores de 5 años. El serogrupo C en 2012 continuó siendo el segundo en causar la enfermedad, principalmente en grupos de edad de entre 25-44 años. El serogrupo Y, por otra parte, ha empezado a aumentar en los últimos años, afectando predominantemente a los  $\geq 65$  años[51].



**Figura 7. Distribución de los casos confirmados de enfermedad meningocócica por grupo de edad y serogrupo. EU/EEA, 2012 (n=3.233). Fuente: ECDC[51].**

Respecto al efecto de la introducción de la vacuna contra el serogrupo C, los países con la vacuna conjugada contra el serogrupo C incluida en su calendario de vacunación redujeron notablemente la incidencia, principalmente en los grupos de <1 y 1-4 años, en comparación con los que no proveen la vacunación ([Figura 8](#)). Aunque debido al aumento en la edad de las cohortes vacunadas, la protección tras años de vacunación se observó también en los niños entre 5-14 años[51].



**Figura 8. Tasas de incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo C, por grupo de edad y disponibilidad de la vacuna contra este serogrupo dentro del programa de vacunación de rutina. EU/EEA, 2012. Fuente: ECDC (n=536).**

- Países sin vacuna contra el meningococo C (MCC): República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Hungría, Letonia, Lituania, Malta, Noruega, Polonia, Rumanía, Eslovaquia, Eslovenia y Suecia.  
 Países con vacuna contra el meningococo C (MCC): Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Países Bajos, Portugal, España y Reino Unido.  
 Países con vacuna contra el meningococo C (MCC):  
 - antes del 2008: Bélgica, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Países Bajos, Portugal, España y Reino Unido.  
 - después del 2008: Austria, Francia.[51]

### 1.6.3. Situación epidemiológica en España

#### 1.6.3.1. Sistema de Vigilancia de la enfermedad meningocócica

La vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica se realiza a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) mediante la notificación al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). La enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria desde el año 1964. Inicialmente se notificaba por las comunidades autónomas el número de casos semanales de forma agregada. Sin embargo, desde el año 1996, se notifica de forma individualizada con periodicidad semanal incluyendo información epidemiológica y microbiológica. En los [Anexos I, II y III](#) se muestran las fichas de recogidas de datos vigentes en el periodo de estudio y la evolución en la inclusión de variables desde el inicio de su vigilancia. Los casos se notifican de manera individualizada con periodicidad semanal desde las CCAA al Centro Nacional de Epidemiología encargado de la gestión de la vigilancia a nivel nacional, con una serie de datos epidemiológicos, de acuerdo con el protocolo de vigilancia vigente acordado en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Entre las variables notificadas se señala si el caso está confirmado y en caso de estar confirmado se incluye el serogrupo específico causante de la enfermedad.

El aumento del serogrupo C en los años 80 y 90 afectó también a España. Entre 1996-1997 aumentó el serogrupo C debido al serosubtipo 2b; P1.25. Este incremento fue más acusado a partir de 1994, de forma que durante 1996 y 1997, este serogrupo pasó a ser mayoritario[52]. El aumento en estos años se reflejó en un aumento en las tasas de incidencia de las CCAA que fue desigual y, como consecuencia, 14 de las 17 comunidades implementaron una campaña de vacunación desde diciembre del 1996

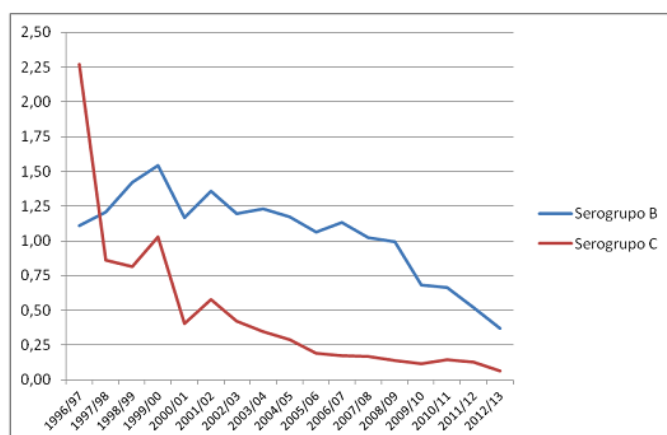
hasta finales de 1997 en niños y adolescentes de 2 a 19 años, utilizando la vacuna hasta entonces disponible, A+C de polisacárido purificado[53]. Sin embargo, aunque esta vacuna demuestra una alta eficacia a corto plazo, tras un año se describió una notable pérdida en los niveles de anticuerpos protectores sobre todo en las edades más bajas, de forma que se volvió a observar un incremento en las tasas en dichos grupos en el 1998-1999. En España, la mayor incidencia de enfermedad meningocócica debido a esta cepa hipervirulenta se notificó en los años 1995-1997[54].

La incidencia de la enfermedad meningocócica se describió como cíclica en el pasado, presentando ciclos anuales y cada 5-8 años en algunas zonas epidemiológicas[55], aunque varía en función del serogrupo y las secuencias tipo en los diferentes complejos clonales (ST). En España los últimos años esto ha sido difícil de observar debido al descenso constante en la incidencia de la enfermedad en la mayoría de zonas, aunque se observa un ciclo anual con estacionalidad invernal.

### **1.6.3.2. Resultados del último informe de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica: ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA. ANÁLISIS DE LA TEMPORADA 2012-2013**

A caballo entre los dos artículos que conciernen a esta tesis se ha publicado por nuestro grupo de trabajo un informe actualizando la información disponible de la enfermedad meningocócica a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica hasta la temporada epidemiológica 2012-2013 (semana 41 del 2012-semana 40 del 2013). En este informe se tratan todos los serogrupos aunque nos centraremos en el serogrupo C en este apartado[56].

La incidencia de la enfermedad meningocócica en España presenta una tendencia descendente desde el año 2000, año en el que se introdujo la vacunación con la vacuna conjugada contra el meningococo C. Ese año, el 90% de casos confirmados en nuestro país se debieron a los serogrupos B (70%) y C (20%). Sin embargo, en los últimos años los casos por serogrupo C se han ido reduciendo, gracias a la vacunación, hasta suponer el 11,4% de los casos confirmados en la temporada 2012-2013. En la [Figura 9](#) se muestra el descenso en las tasas para los serogrupos principales. Además, el 6% de los casos se debieron a serogrupos no tipables, el 2% al serogrupo W, mientras que los serogrupos A e Y representaron menos del 1%.



Serogrupo	1996/97	1997/98	1998/99	1999/00	2000/01	2001/02	2002/03	2003/04	2004/05
<b>B</b>	1,11	1,21	1,42	1,54	1,16	1,36	1,20	1,23	1,17
<b>C</b>	2,27	0,86	0,81	1,03	0,41	0,58	0,42	0,35	0,29
Serogrupo	2005/06	2006/07	2007/08	2008/09	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	
<b>B</b>	1,06	1,13	1,02	0,99	0,68	0,67	0,52	0,42	
<b>C</b>	0,19	0,18	0,17	0,14	0,12	0,15	0,13	0,06	

**Figura 9. Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) para los serogrupos B y C. Temporadas 1999-2000 a 2012-2013. España.**  
**Fuente: Centro Nacional de Epidemiología[56].**

En la [Tabla 3](#) se muestran los casos y las tasas de enfermedad meningocócica por los diferentes serogrupos en las últimas seis temporadas. En la temporada 2012-2013 se notificaron 31 casos (11,4% de los casos confirmados) por serogrupo C. La tasa de incidencia por este serogrupo (0,06 casos por 100.000 habitantes) se redujo a la mitad en comparación con la tasa de la temporada anterior.

Resultado microbiológico	2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Sg A	3	0,007	2	0,004	4	0,009	2	0,004	2	0,004	0	0,000
Sg B	458	1,02	455	1,00	313	0,68	307	0,67	239	0,52	193	0,42
Sg C	77	0,17	64	0,14	55	0,12	67	0,15	60	0,13	31	0,07
Sg W	8	0,018	10	0,022	12	0,026	8	0,017	13	0,028	8	0,017
Sg Y	5	0,011	5	0,011	4	0,009	4	0,009	5	0,011	4	0,009
No tipables	22	0,049	32	0,070	34	0,074	24	0,052	27	0,059	15	0,032
Otros serogrupos	0	0,000	3	0,007	3	0,007	0	0,000	10	0,022	9	0,019
Serogrupo desconocido	20	0,045	3	0,007	17	0,037	20	0,043	10	0,022	11	0,024
Total confirmados	593	1,32	574	1,26	442	0,96	432	0,94	366	0,79	271	0,59
Total sospechosos	173	0,39	164	0,36	117	0,25	109	0,24	106	0,23	77	0,17
Total	766	1,71	738	1,62	559	1,22	541	1,17	472	1,02	348	0,75

**Tabla 3. Enfermedad meningocócica en España. Casos y tasas (por 100.000 habitantes) según el diagnóstico microbiológico. Temporadas 2007-2008 a 2012-2013.**  
Fuente: Centro Nacional de Epidemiología[56].

Respecto a la distribución geográfica del serogrupo C, las tasas fueron muy bajas en todas las CCAA para la temporada 2012-2013. En total, 13 comunidades o ciudades autónomas no notificaron ningún caso por meningococo serogrupo C. La tasa más alta correspondió a Andalucía (0,23 casos por 100.000 habitantes) que declaró el 61,3% (19/31 casos). Las otras 5 comunidades presentaron  $\leq 4$  casos y tasas muy bajas entre 0,05 y 0,18 casos por 100.000 habitantes ([Tabla 4](#)).

Respecto al descenso en las tasas, el descenso global fue del 60,86%: 13 CCAA tuvieron un descenso del 100%; 2 CCAA por encima del 75% (País Vasco y Cataluña); Madrid entre el 50-75% y Asturias del 50%. Sólo dos CCAA aumentaron de casos. Baleares de pasó de tener 1 caso en la temporada 2007-2008 a 2 en la temporada 2012-2013, manteniéndose estable durante todo el periodo. Andalucía pasó de 12 a 19 casos, con un incremento notable en los años intermedios, especialmente las temporadas 2010-2011 (42 casos) y 2011-2012 (44 casos), relacionado con clusters de enfermedad meningocócica en el área[57].



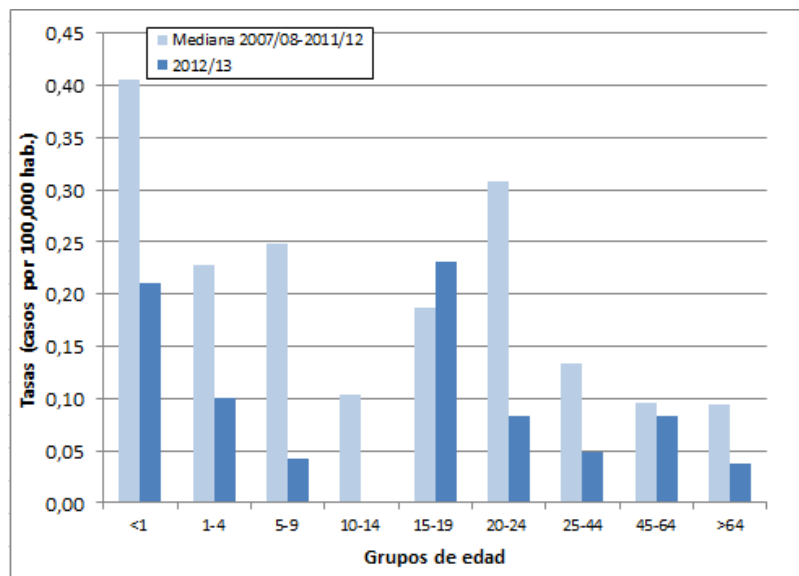
	2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013	
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
Andalucía	12	0,15	16	0,20	28	0,34	42	0,51	44	0,53	19	0,23
Aragón	1	0,08	1	0,08	0	0,00	0	0,00	2	0,15	0	0,00
Asturias	2	0,19	3	0,28	1	0,09	0	0,00	0	0,00	1	0,10
Baleares	1	0,10	0	0,00	1	0,09	0	0,00	1	0,09	2	0,18
Canarias	4	0,20	11	0,53	4	0,19	6	0,29	0	0,00	0	0,00
Cantabria	1	0,18	3	0,52	0	0,00	0	0,00	1	0,17	0	0,00
C. La Mancha	1	0,05	1	0,05	0	0,00	2	0,10	0	0,00	0	0,00
C. y León	5	0,20	1	0,04	1	0,04	0	0,00	1	0,04	0	0,00
Cataluña	15	0,21	7	0,10	5	0,07	3	0,04	3	0,04	4	0,05
C. Valenciana	13	0,27	8	0,16	3	0,06	4	0,08	2	0,04	0	0,00
Extremadura	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Galicia	5	0,18	1	0,04	2	0,07	2	0,07	1	0,04	0	0,00
Madrid	9	0,15	4	0,06	7	0,11	3	0,05	5	0,08	4	0,06
Murcia	0	0,00	0	0,00	1	0,07	1	0,07	0	0,00	0	0,00
Navarra	2	0,33	3	0,49	2	0,32	0	0,00	0	0,00	0	0,00
País Vasco	6	0,28	5	0,23	0	0,00	3	0,14	0	0,00	1	0,05
La Rioja	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Ceuta	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,33	0	0,00	0	0,00
Melilla	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	77	0,17	64	0,14	55	0,12	67	0,15	60	0,13	31	0,07

**Tabla 4. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Distribución por CCAA. España.**  
Fuente: Centro Nacional de Epidemiología[56].

En la temporada 2012-2013, la incidencia por serogrupo C fue inferior para las mujeres (13 casos; tasa: 0,06) que para los hombres (18 casos; tasa: 0,08) y los casos se dieron en edades avanzadas. El aumento en la edad de los casos es algo que se ha ido observando debido a la protección de la vacuna en las cohortes de jóvenes que están vacunados. La media de edad de las mujeres y hombres fue 43,4 y 31,1 años, respectivamente.

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 CCAA. Para tener una visión más próxima en el

tiempo de la evolución, se compararon las tasas de la temporada 2012-2013 con la mediana del quinquenio anterior. Se observó un descenso en todos los grupos de edad salvo en el de 15-19 años, en el que se dio un incremento. No se notificaron casos en la temporada 2012-2013 con edades 10 a 14 años ([Figura 10](#)). Desde la temporada 2007-2008 a la 2012-2013 se ha experimentado un descenso del 61% en las tasas por meningococo serogrupo C. El grupo que experimentó el mayor descenso fue el de 10-14 años, sin embargo, existió un desplazamiento de la distribución de los casos a edades superiores, ya que el único grupo en el que se detectó un aumento (+6%), aunque no significativo, fue el de 15-19 años. El grupo de 45-64 años descendió un 18% y el resto de grupos de edad descendieron entre el 65% y 85%.



**Figura 10. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Tasas de incidencia por grupos de edad. Comparación de la temporada 2012-2013 con la mediana del quinquenio 2007-2008 a 2011-2012. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología[56].**

Los casos producidos por el serogrupo C entre las temporadas 2007-2008 y 2012-2013 presentaron una letalidad del 22,7%, mientras que la letalidad del

serogrupo B para el mismo periodo fue de 8,5%. El número de fallecidos, debido al descenso en el número de casos debidos al serogrupo C, continuó descendiendo y en la temporada 2012-2013 se registraron 6 fallecimientos. Sin embargo, la letalidad global se mantuvo alta ([Tabla 5](#)). Los tres fallecidos menores de 25 años eran varones y tenían 1, 8 y 15 años. El niño de 8 años había recibido dos dosis dentro del primer año de vida y el de 15 años una dosis en un programa de refuerzo llevado a cabo en su comunidad. Ambos constaron como fallo vacunal. Se desconoce el estado de vacunación del caso de 1 año de edad.

Grupos de edad	Defunciones						Letalidad (%)					
	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2012-2013
<1	0	0	0	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,0
1-4	1	0	0	0	1	1	12,5	0,0	0,0	0,0	100,0	50,0
5-9	1	1	1	2	0	1	16,7	14,3	12,5	33,3	0,0	100,0
10-14	1	0	0	2	0	0	50,0	0,0	-	40,0	0,0	-
15-19	0	1	0	4	2	1	0,0	12,5	-	100,0	50,0	20,0
20-24	1	2	1	2	3	0	12,5	18,2	16,7	40,0	27,3	0,0
25-44	2	3	4	11	1	1	7,7	21,4	28,6	50,0	4,2	14,3
45-64	7	2	4	3	2	2	63,6	28,6	33,3	27,3	15,4	20,0
>64	2	0	4	3	1	0	25,0	0,0	44,4	42,9	20,0	0,0
<b>Total</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>27</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>19,5</b>	<b>14,1</b>	<b>25,5</b>	<b>40,3</b>	<b>16,7</b>	<b>19,4</b>

**Tabla 5. Enfermedad meningocócica. Defunciones y letalidad según el grupo de edad para el serogrupo C. Temporadas 2007-2008 a 2012-2013.**  
Fuente: Centro Nacional de Epidemiología[56].

En los casos confirmados en que se conoce la presentación clínica, la forma más frecuente de enfermedad fue la sepsis (con o sin meningitis): 58,8% (141/240) de los casos. Esta forma clínica se dio con más frecuencia tanto en los casos debidos al serogrupo B (60,7%) como en los causados por el serogrupo C (64%), sin diferencias estadísticamente significativas. La meningitis fue la segunda forma clínica (N=129; 53,75%). En 8 (3,33%) casos se presentaron otras formas clínicas y en 31 (12,92%) de

los casos confirmados no consta la información sobre el cuadro clínico que presentaron los pacientes.

Fueron más graves los cuadros de enfermedad meningocócica confirmados que cursaron con septicemia que los que cursaron sólo con meningitis (letalidad de 16,9% y 4,8% respectivamente;  $p=0,002$ ). Si analizamos la letalidad de acuerdo con el serogrupo que causó la enfermedad se observa que la letalidad debida al serogrupo B fue menor que la del serogrupo C en los cuadros de sepsis (10,5% vs. 28,6%;  $p=0,06$ ), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas para los que cursaron con meningitis (8,1% vs. 0%, para serogrupo B y C, respectivamente).

En la temporada analizada se utilizaron técnicas de tipado molecular (<http://neisseria.org/nm/typing/>) para la caracterización de los aislados. Estas técnicas remplazaron a las técnicas de caracterización fenotípica con anticuerpos monoclonales. El tipado se basa en la proteína de clase 1 o porina A que nos indica el genosubtipo. Las CCAA solo han mandado información de 97 de los 271 casos confirmados (35,8%) para la temporada 2012-2013.

Se genotiparon 77 (39,9%) de 193 casos por serogrupo B. Las variantes más frecuentes fueron (**porA VR1, porA VR2**): 22, 14 (22,1%); seguida de 22, 9 (13%); 7-2, 4 (10,4%) y 19, 15 (10,4%). En cuanto a los casos por serogrupo C se conoce el genosubtipo del 38,7% de las cepas (12/31). El más frecuente fue el 5-1, 10-8 (66,7%).

## 1.7. Medidas de Salud Pública

Se encuentran disponibles varias vacunas que contienen polisacáridos purificados de meningococos de las cepas A, C, Y y W (o W-135). Debido a que las vacunas polisacáridas generan poca inmunidad a largo plazo, se aplica en grupos de riesgo y en casos de epidemia, seleccionando la vacuna que contenga antígenos de la cepa responsable del brote. Existen adicionalmente vacunas conjugadas contra el meningococo C. Actualmente, se ha comercializado una vacuna constituida por tres proteínas recombinantes contra el meningococo B, que en España se encuentra autorizada a nivel hospitalario desde el año 2013[58-60] y desde el 1 de octubre del 2015 de venta en farmacias[47].

### 1.7.1. Capacidad inmunogénica de las vacunas polisacáridas y conjugadas

Las vacunas polisacáridas inducen la producción de anticuerpos estimulando por vía directa los linfocitos B, a través de la unión al receptor de la célula B. Esta estimulación, por sí sola, no induce el cambio del linfocito B a células plasmáticas de larga duración y células de memoria. Por tanto, la duración de la inmunidad es corta y no genera memoria.

Para lograr respuestas más duraderas se han unido proteínas transportadoras a los polisacáridos, creando vacunas conjugadas (polisacáridos+proteínas) que favorecen la intervención de las células T[61,62]. En el caso de la vacuna conjugada del meningococo el péptido (toxóide diftérico mutado *CRM<sub>197</sub>* o toxóide tetánico *TT*), o cualquiera de los antígenos, es procesado por células B y presentado a las células T vía el complejo mayor de histocompatibilidad II (CMH-II). Esto estimula a los linfocitos T que lanzan señales, que estimulan a su vez, la producción de células plasmáticas productoras de anticuerpos y células B de memoria[63].

### 1.7.2. Vacunas conjugadas contra el meningococo C en España

En la [Tabla 6](#) se presenta la composición de las tres vacunas conjugadas monovalentes frente al meningococo del serogrupo C que actualmente están autorizadas y comercializadas en España:

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 <sub>197</sub> 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 <sub>197</sub> de <i>C. diphtheriae</i> (aprox. 15 µg)	Nuron Biotech

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

Tabla 6. Vacunas conjugadas monovalentes frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C disponibles en España, año 2012[64].

Las tres vacunas disponibles 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.

La principal diferencia entre ellas es la proteína transportadora con la que han sido conjugados los polisacáridos de la cápsula. El tipo de proteína transportadora, como veremos en el siguiente apartado, influye en la capacidad inmunogénica de la vacuna.



### 1.7.3. 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 la protección frente a la enfermedad meningocócica se utilizó suero humano (hSBA). 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 (rSBA).

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

### 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% de los niños. 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[65].

## MENJUGATE KIT

Se dispone de datos de inmunogenicidad medida por hSBA en niños menores de un año vacunados con dos dosis (a los 2 y 4 meses) un mes después de la vacunación, observándose una respuesta de hSBA $\geq$ 1:8 en el 98%. 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 hSBA $\geq$ 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%[66].

## 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 rSBA $\geq$ 1:8 en el 100% y el 98,4%, respectivamente. En el segundo año de vida se demostró memoria inmunológica con ambos esquemas de primovacación. En niños vacunados con 3 dosis (2, 3 y 4 meses) que recibieron una dosis de recuerdo, el 100% desarrolló una respuesta rSBA $\geq$ 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 rSBA $\geq$ 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 de vacuna conjugada en adultos de 18 a 64 años, en los que la respuesta fue superior a la de los que habían recibido previamente una dosis de vacuna polisacárida. Esto implica que la respuesta inicial a las vacunas polisacáridas puede influenciar la respuesta a las vacunas conjugadas.

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 habían notificado casos de infección meningocócica por serogrupo C en personas vacunadas con NeisVac-C[67].

#### 1.7.4. Fallos vacunales

A pesar de que la vacuna conjugada contra el meningococo C permite respuestas inmunológicas con mayor duración, al estar mediadas por los linfocitos T, en comparación con la polisacárida, se siguen observando casos de fallos vacunales.

**Fallo vacunal primario** sería la incapacidad del individuo de conseguir generar una respuesta inmunitaria a la vacuna tras la vacunación. Tal y como podemos ver en la [Figura 11](#), dependiendo de si es una respuesta inicial a un primer contacto con el antígeno o una respuesta secundaria el tiempo para generar dicha respuesta variaría. **La exposición inicial al antígeno genera una respuesta** extrafolicular (1) que resulta en la rápida aparición de títulos bajos de IgG. Como las células B proliferan en los centros germinales y se diferencian en células plasmáticas, los anticuerpos IgG aumentan hasta un valor máximo (2) que se alcanza, **normalmente, tras 4 semanas desde el primer contacto**. La vida media corta de estas células plasmáticas deriva en un descenso rápido en los títulos de anticuerpos (3), que retornan normalmente a niveles basales (4). **En una respuesta inmunitaria secundaria**, la respuesta a una exposición de refuerzo o booster, activa la memoria inmunológica y resulta en una respuesta inmunitaria rápida que **alcanza su máximo en  $\leq 7$  días**, con un mayor aumento de la IgG (5). Las células plasmáticas de vida corta mantienen un pico de anticuerpos (6) durante unas semanas, después de lo cual, los títulos de anticuerpos decrecen con una cinética parecida a la de la respuesta primaria. Las células plasmáticas de vida larga que alcanzan los nichos de supervivencia en la médula ósea continúan produciendo anticuerpos específicos con una cinética de descenso en la producción más lenta que la de las células plasmáticas de vida corta. Por lo tanto, **un fallo vacunal primario sería**

la no consecución de una respuesta inmunológica tras 30 días si es una respuesta inmunológica primaria, o tras 7 días si es una respuesta inmunológica secundaria.

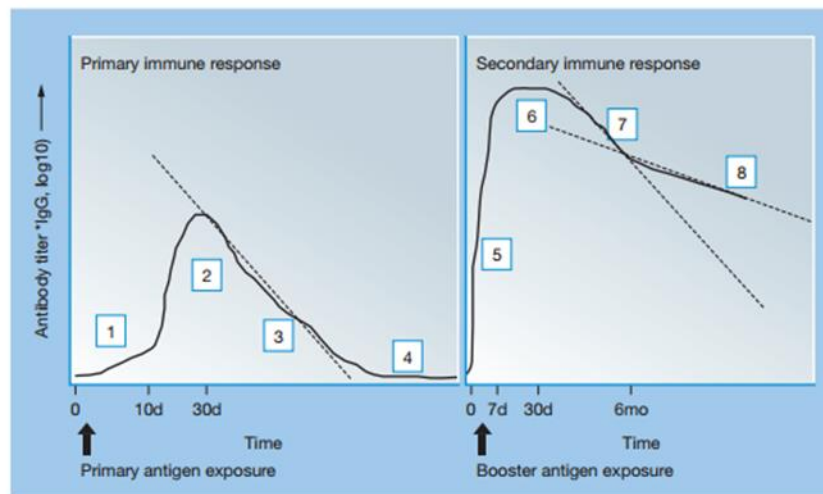


Figura 11. Correlación de los títulos de anticuerpos durante las diferentes fases de respuesta a la vacuna[68].

Adicionalmente, la maduración de los anticuerpos generará anticuerpos con mayor afinidad al antígeno. Por lo tanto, se habla de dosis de refuerzo o booster, cuando han transcurrido desde un contacto previo con el antígeno al menos los 4 meses necesarios para que este proceso de maduración se lleve a cabo[68].

En base a todo esto, podríamos pensar que una pauta vacunal basada en dosis iniciales y, a ser posible, un booster pasados al menos 4 meses protegería de la enfermedades incluso sin tener anticuerpos circulantes. Sin embargo, debido a la alta letalidad de la enfermedad meningocócica y a su rápida progresión en el tiempo, en muchos de los pacientes la enfermedad progresa antes de los 7 días necesarios para que el organismo tenga tiempo para reaccionar y generar un nivel de anticuerpos protectores a tiempo[69,70]. Por lo tanto, la protección frente al meningococo se basa

más en la capacidad de los hospedadores de mantener los niveles de anticuerpos en sangre durante el mayor tiempo posible, que en la generación de una nueva respuesta inmune. Tampoco se ha podido asociar la vacunación a un mejor pronóstico una vez iniciada la enfermedad y los vacunados y no vacunados presentaron letalidades similares[71].

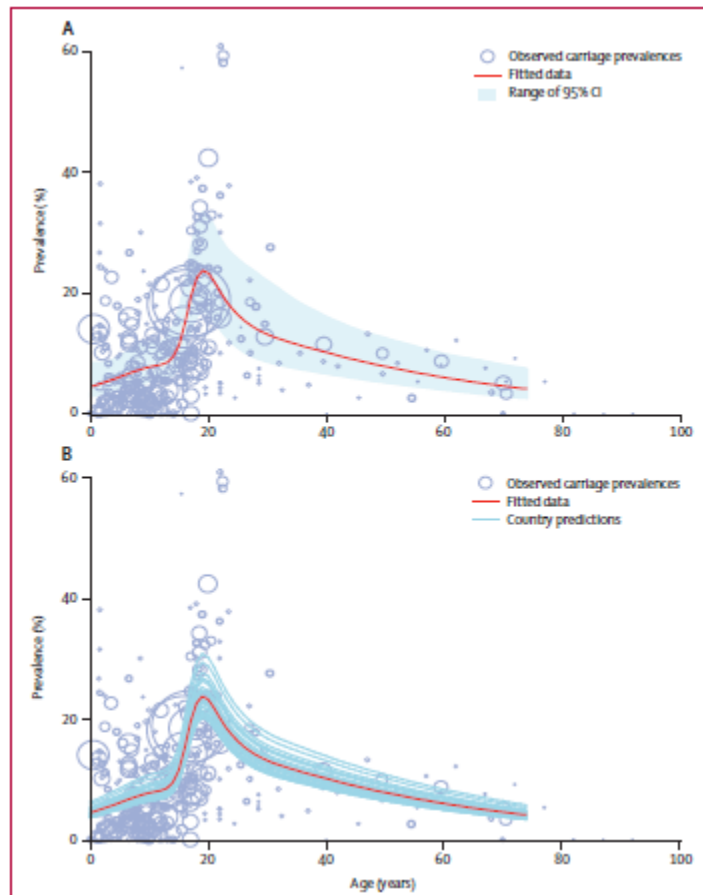
Por lo tanto, entenderíamos por casos de **fallo vacunal secundario, a aquellas personas capaces de generar una respuesta a la vacuna en el momento de la vacunación, pero no de mantenerla a lo largo del tiempo.** Este tipo de fallos vacunales van a ser el tipo de fallo vacunal predominante, salvo excepciones muy puntuales, en el caso de la enfermedad meningocócica.

## 1.8. Otros factores que intervienen en la infección y la evolución de la enfermedad

### 1.8.1. Estado de portador

El ser portador de *N. meningitidis* es en sí un factor de protección, ya que genera inmunidad con memoria a largo plazo. Por ello, las estrategias de prevención de la enfermedad que buscan eliminar la colonización podrían afectar a la patogenicidad de la enfermedad meningocócica[5]. La tasa de colonización del meningococo aumenta gradualmente desde el nacimiento, siendo máxima en adolescentes. En Reino Unido el promedio de portadores estimados en la población fue del 10%[72], aunque la tasa de portadores se incrementa en ambientes con hacinamiento (universidades, militares)[73]. También se ha publicado recientemente un estudio señalando la relación entre el estado de portador y el nivel socio-económico. En zonas marginales se observa un aumento en la tasa de portador, aunque no se pudo establecer si la presencia de fumadores en el hogar pudiera estar influenciando este dato[74]. Sin embargo, sí que existen otros trabajos relacionando el aumento del estado de portador con el hacinamiento[75] y con el tabaco, ya sea siendo fumador pasivo o activo[76].

Un meta-análisis llevado a cabo recientemente ([Figura 12](#)), incluyendo 89 estudios de países en los que la presencia del serogrupo B y C era similar a la de Reino Unido y, por lo tanto, a España, concluyó que la tasa de portadores aumenta desde un 4,5% en niños hasta un 23,7% a los 19 años, donde se estima alcanzaría su máximo, decreciendo paulatinamente hasta un 7,8% a los 50 años[17].



**Figura 12. Estimaciones de la prevalencia de portadores del meningococo por edad, cuando las muestras son puestas en cultivo inmediatamente. Fuente: Reino Unido.** Los círculos son los datos de estudios incluidos, siendo mayor el círculo a mayor tamaño de muestra. (A) IC 95% con corrección de sesgos. (B) Con predicciones individuales para los países [17].

Adicionalmente, otra de las especies de la familia *Neisseria*, la *Neisseria lactamica*, comparte el nicho respiratorio y parte de sus estructuras antigénicas con *Neisseria meningitidis*. La mayor tasa de portadores de *Neisseria lactamica* se da en la infancia y, aunque al parecer no protege contra la colonización de *Neisseria meningitidis*, ha sido asociada con una protección cruzada frente a la infección por meningococo[77].



### **1.8.2. Coinfecciones**

Infecciones por el virus de la gripe han sido asociadas con un incremento en el riesgo de enfermedad meningocócica[78-80], además de las causadas por varicela zoster[81,82] y el virus respiratorio sincitial[83]. Un estudio publicado recientemente, ha asociado el aumento de temperatura producido durante los procesos inflamatorios (por ejemplo, durante la infección de gripe y otras infecciones) con un incremento en los mecanismos de evasión de la bacteria de las defensas del hospedador, fomentando la coinfección y la aparición de virulencia en cepas en su origen comensales del tracto respiratorio. Se ha detectado termosensores implicados en la biosíntesis de la cápsula, la expresión de la proteína de unión al factor H y la sialización del polisacárido que podría estar participando en este proceso[84].

### **1.8.3. Temperatura y humedad**

Condiciones favorables de temperatura (temperaturas bajas pero por encima de 0°C) y humedad (alta humedad relativa) en climas como el nuestro[85], o temperaturas elevadas con baja humedad y partículas de arena en climas secos[86], han sido asociadas con el aumento del número de infecciones por meningococo.

#### 1.8.4. Problemas inmunitarios

Los problemas de inmunidad podrían estar relacionados con tres tipos de fenómenos:

- La ausencia de respuesta inmunitaria o respuesta insuficiente al microorganismo o vacuna (fallo primario).
- La incapacidad de mantener una respuesta protectora (fallo secundario).
- Otras alteraciones del sistema inmune como p.ej. alteraciones en el sistema de complemento, que media la lisis de los microorganismos marcados mediante anticuerpos y eliminación del organismo.

En el caso del meningococo, numerosos estudios han reportado una buena respuesta a la vacuna durante el primer año de vida, como hemos visto anteriormente. Esto apuntaría a que, salvo en casos excepciones de inmunodeficiencias concretas en las que los individuos no logran alcanzar niveles de protección adecuados o presentaran otras alteraciones del sistema inmune, los fallos vacunales relacionados con la vacuna conjugada contra el meningococo serían debidas a fallos secundarios a la vacunación. Es decir, fallos en el mantenimiento de la respuesta inmune en el tiempo.

Hay que tener en cuenta que existen factores como la maduración/involución del sistema inmunitario que intervienen en la respuesta inmune de forma natural. Las respuestas inmunes a edades tempranas están caracterizadas por las limitaciones en la respuesta a la vacuna y el mantenimiento de los niveles de anticuerpos. Aunque existen igualmente problemas para mantener la inmunidad a edades avanzadas, no los vamos a tratar en este trabajo puesto que la vacuna del meningococo C se administra en niños/adolescentes.

Hasta los dos años de edad la mayoría de antígenos de vacunas polisacáridicas no logran generar una respuesta inmune adecuada, lo que refleja numerosos factores entre los que se incluye la lenta maduración de la zona marginal esplénica[87,88], expresión limitada de CD21 en los linfocitos B y limitada disponibilidad de factores del complemento[89]. Y, aunque se usen vacunas conjugadas, estas logran respuestas de IgG menores que en edades más avanzadas[90]. La producción de anticuerpos a edades tempranas está determinada tanto por la edad de vacunación como por la edad gestacional alcanzada[89], aunque en el caso de la vacuna conjugada contra el meningococo C hay estudios que señalan que niños prematuros logran niveles adecuados de rSBA en sangre tras la vacunación[91,92]. Adicionalmente es de sobra conocido que las pautas aceleradas de vacunación, con menor tiempo entre dosis (p.ej. dosis a los 2, 3 y 4 meses) generan peor inmunidad que las pautas con mayores tiempos entre dosis[93-95].

También hay que tener en cuenta cual fue la edad de la última dosis, ya que no solo va a repercutir en la respuesta inmune, sino también en el mantenimiento de los anticuerpos en sangre. Los anticuerpos generados en vacunados antes de un año desaparecen rápidamente y los títulos de anticuerpos vuelven a niveles basales[96].

Sin embargo, una cosa es que haya una pérdida de los niveles de anticuerpos protectores en sangre y, otra, que un microorganismo que es comensal del tracto respiratorio pase a ser invasivo y el hospedador susceptible a la invasión. Por ello, otros estudios se han centrado en factores relacionados, no solo con la pérdida de los niveles de anticuerpos, sino con la susceptibilidad a la invasión por el meningococo.

Se ha descrito un aumento en la susceptibilidad en pacientes inmunosuprimidos, especialmente aquellos con deficiencias en anticuerpos y/o complemento)[97-99] o aquellos con hipo/asplenia[100]. El estudio publicado por Haralambous y col.[101] mostró que el factor H del complemento está asociado con la enfermedad meningocócica y que los individuos con el genotipo fH C-496T C/C presentan mayores niveles de proteínas del factor H en el suero, tienen actividades reducidas contra el meningococo y están en mayor riesgo de contraer la enfermedad meningocócica. Igualmente, un estudio de Davila y col. reevaluaba el papel de la unión por parte de *Neisseria meningitidis* al factor H del hospedador para evadir la muerte mediada por el complemento. Sus resultados sugirieron que variaciones genéticas en el factor H del hospedador podrían estar relacionadas con la capacidad del meningococo de pasar de colonizar a invadir el organismo[102].

Foster y col. encontraron, a su vez, un defecto en la respuesta de los linfocitos T a antígenos T dependientes en casos de fallos vacunales que llevaba a una estimulación reducida de las células T helper a las células B[103]. Otros estudios han encontrado a su vez relaciones con modificaciones genéticas en diversos genes que podrían estar relacionados con la mayor susceptibilidad[26,101,104].

Adicionalmente a esto, se han descrito otros factores relacionados con la aparición de fallos vacunales. Entre ellas se ha descrito la presencia de tumores previos con historial de quimio- y radioterapia en algunos casos aislados de fallo vacunal[71].

#### **1.8.5. Daños en la mucosa nasofaríngea**

Los daños en la mucosa faríngea también se han asociado con un aumento del riesgo de colonización e infección del meningococo.

Entre los factores que se han relacionado con daños en la mucosa se ha descrito el efecto de ser fumador o fumador pasivo[105,106]. Estudios previos señalan que el humo del tabaco compromete la función antibacteriana de los leucocitos, incluyendo los neutrófilos, monocitos, células B y T. De forma que incrementa el riesgo de infección[105], al igual que como ya describimos anteriormente, aumenta el riesgo de ser portador.

## 1.9. Persistencia de anticuerpos

En cuanto a la persistencia de anticuerpos tras la vacunación, diversos estudios publicados ponen de manifiesto que, en general, se da 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. Aunque los resultados varían según la vacuna utilizada obteniéndose títulos SBA mayores en vacunas que tienen como transportador toxoide tetánico (MenCC-TT)[107,108]. Así pues, una respuesta inmune protectora alcanzada tras la 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[109-111]. La primovacunación en el segundo año de vida proporciona una respuesta que se pierde rápidamente en los primeros años post-vacunación, no siendo suficiente a largo plazo, mientras que la vacunación a partir de los 5 años produce niveles de IgG más cercanos a la inmunidad natural y que se van incrementando con la edad de vacunación[110]. La persistencia de los niveles de anticuerpos bactericidas es mayor cuando se ha administrado una dosis a partir de los 10 años de edad[107,112-117].

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. Estos 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 [107,114].

### **1.9.1. Persistencia de anticuerpos tras la primovacunación:**

Campbell y col.[45] evaluaron la pérdida de protección en niños vacunados con una rutina de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses en Reino Unido. El porcentaje de niños con títulos protectores ( $rSBA \geq 8$ ) descendía desde el 87% antes de los 12 meses desde la vacunación al 36% entre los 12-23 meses. Después, el porcentaje de niños con anticuerpos protectores se mantenía más estable (33% entre los 24-35 meses y 34% en  $\geq 36$  meses). Lo que indicaba una pérdida rápida de la protección en vacunados a edades tempranas. Además, los autores sugirieron que la medida de los títulos de  $rSBA \geq 8$  correlacionaba con las estimaciones de efectividad vacunal obtenidos mediante el método de cribado o Screening.

Un estudio desarrollado por Snape y col.[117] medía la persistencia de anticuerpos tras una dosis en niños de entre 1,4 y 3,2 años de Meningitec. Trascurridos 1,8 años desde la vacunación solo el 37% de los participantes en el estudio tuvieron títulos de  $rSBA \geq 8$ . Esto indica que en niños los títulos de anticuerpos se pierden rápidamente y una dosis puede no ser suficiente aún en mayores de 1 año.

### 1.9.2. Persistencia de anticuerpos tras booster:

Khatami y col.[118] evaluaron la persistencia de anticuerpos ( $rSBA \geq 1:8$ ) a la edad de 5 años en niños que habían recibido 3 dosis de primovacunación con Meningitec o con Hib-MenC-TT a los (2, 3 y 4 meses) y un booster con Hib-MenC-TT a los 12-15 meses. Cuando utilizaron en la primovacunación Meningitec la persistencia de anticuerpos fue del 44,8% y cuando se usó Hib-MenC-TT en todas las dosis la persistencia fue mayor, del 59,3%. Concluyeron que podría ser que la combinación de Hib y MenC vacunas potenciara la persistencia de anticuerpos, aunque hay que tener en cuenta que Meningitec no presenta proteína transportadora tetánica. Además la diferencia de porcentajes muestra que el tipo de vacuna que se usa en la primovacunación es importante a la hora de mantener los niveles de anticuerpos en sangre tras los boosters.

Estos resultados fueron similares a los obtenidos por Borrow y col.[109]. En este estudio evaluaron la persistencia de anticuerpos en primovacunados con Meningitec, Menjugate o NeisVac-C, con una dosis de refuerzo con Hib-MenC-TT. Se observó que el mantenimiento de títulos de  $rSBA \geq 8$  antes del booster fue mayor en vacunas con toxoide tetánico (en el 48% de los vacunados en NeisVac-C; 21% en Menjugate y 17% en Meningitec). Además, aunque la respuesta a tiempos cortos con la dosis de refuerzo fue similar, a los 12 y los 24 meses desde la dosis de refuerzo, la persistencia de títulos protectores ( $rSBA \geq 8$ ) fue mayor en el caso de vacunas con toxoide tetánico. Así, pues, el 43% de los vacunados con NeisVac-C mantenían la protección a los 24 meses desde la dosis de refuerzo, el 22% de los vacunados con



Menjugate y el 23% de los vacunados con Meningitec. Los títulos de rSBA además parecían tener una caída exponencial.

Diez-Domingo y col.[107], a su vez evaluó la respuesta a la vacunación tras un booster al año de edad y la persistencia de rSBA $\geq$ 8 después de 12 meses. La persistencia fue mayor en vacunados con vacunas conjugadas con toxoide tetánico en la primovacunación, y dentro de ese grupo en los que a su vez, volvían a ser vacunados en el booster con vacunas conjugadas con toxoide tetánico vs. toxoide diftérico (92,8% vs. 81,9%).

A parte del efecto del tipo de proteína transportadora, otros estudios han evaluado la necesidad de más o menos dosis de primovacunación en combinación con la dosis de refuerzo al año, ya que se ha visto que la primovacunación aunque logra una buena respuesta inicial, no consigue mantenerla, y la dosis de refuerzo sería la encargada de mantener esa respuesta en el tiempo. Por ejemplo, Poellabauer y col.[119] realizaron un estudio en el que incluyeron tres pautas de primovacunación (una dosis a los 4 meses; una dosis a los 6 meses; y dos dosis a los 2 y 4 meses) con dosis de refuerzo a los 12-13 meses. La proporción de individuos con rSBA protectores al mes de la dosis de refuerzo fue similar, tanto si se dieron una o dos dosis de primovacunación. Sin embargo, lo que se observó es que previo a la dosis de refuerzo (y por tanto, el mantenimiento de los títulos entre las dosis) el porcentaje de individuos con rSBA protectores fue mayor cuando se administró una dosis más tardía. El 90,7% de los vacunados a los 6 meses, mantenía los anticuerpos protectores (aunque hubiera sido vacunado con una sola dosis) comparado con el 78% de los

vacunados con una dosis a los 4 meses y del 67,8% de los vacunados con dos dosis a los 2 y 4 meses. Por ello, sugirieron que una dosis a los 6 meses con una dosis de refuerzo al año, podría sustituir las pautas de primovacuna existentes.

### **1.9.3. Persistencia de anticuerpos tras dosis en edades tardías**

Estudios de persistencia de anticuerpos en adultos de entre 18-39 años vacunados con NeisVac-C mostraron que, aunque a los 28 días todos los vacunados habían respondido con  $rSBA \geq 8$ , al cabo de un año el 12,3% estaban sin protección y el 20,2% no presentó respuesta suficiente[120]. Estos que habían perdido la protección, al año además tardaron 7 días en responder a una nueva exposición, siendo un tiempo demasiado largo para responder a la enfermedad. Lo que quiere decir que si se vacuna a edades tardías, aunque con menor efecto que a edades tempranas, un porcentaje de vacunados son susceptibles de perder la protección conferida por la vacuna a tiempos cortos desde la vacunación.

Un estudio realizado en Australia en niños vacunados con una dosis entre los 2 y los 8 años en 2003-2004, mostró una mayor persistencia de anticuerpos en 2011 en aquellos vacunados con toxoide tetánico, mientras que la proporción de individuos con títulos de  $rSBA \geq 8$  aumentó con la edad de vacunación (del 22,2% en vacunados a los 2 años al 75% de los vacunados a los 7 años [111]).

Un estudio que evaluó la protección a largo plazo en vacunados a edades tardías desarrollado por de Whalley y col[121], mostró que una dosis de vacuna proporciona seroprotección en los vacunados durante más de una década. Midiendo la

seroprotección 11 años después de una única dosis a los 9-12 años se encontraron valores de rSBA $\geq$ 8 en el 92,6% de los individuos.

Una revisión publicada en 2009 por Pollard y col.[94], basada en los datos obtenidos de diferentes estudios de Reino Unido, muestra la persistencia de anticuerpos tras la inmunización con la vacuna conjugada para el Meningococo C. Reino Unido tuvo pautas más aceleradas (dosis a 2, 3 y 4 meses de edad en niños), pero ha tenido unos planes de vacunación y catch-up semejantes a los de nuestro país. En dicho estudio se observó que la persistencia de anticuerpos en vacunados entre 6-15 años con una única dosis se mantiene elevada aún a los 20 años (Figura 13).

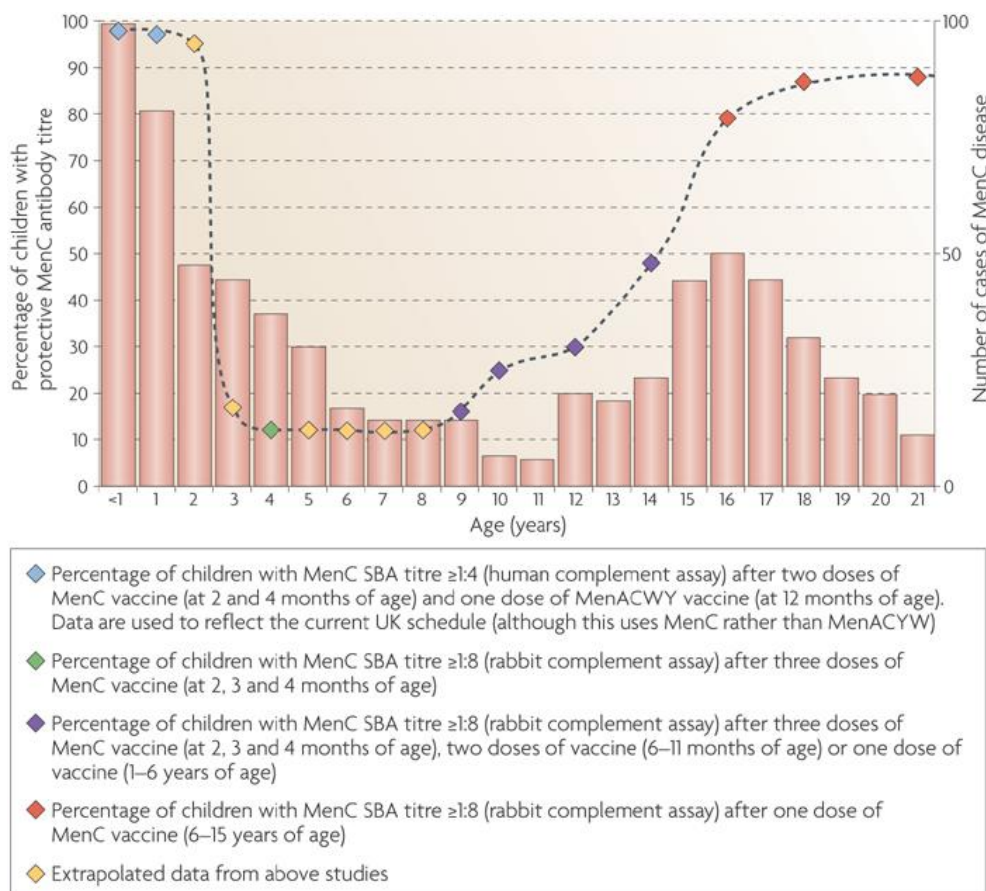


Figura 13. Persistencia de anticuerpos tras la inmunización con la vacuna conjugada contra el meningococo C. Reino Unido[94].

## 1.10. Estudios previos de efectividad vacunal basados en datos epidemiológicos

### 1.10.1. Estudios realizados en España

En España se ha realizado un estudio a nivel nacional. Larrauri y col.[93] llevaron a cabo un estudio epidemiológico para evaluar la efectividad vacunal incluyendo datos de la Red Nacional de Epidemiología. Evaluaron la efectividad vacunal en los primeros 4 años desde la introducción de la vacuna incluyendo los casos notificados de enfermedad meningocócica por serogrupo C (confirmado por laboratorio) entre el 1 de enero del 2001 y el 6 de noviembre del año 2004. Dentro de los casos notificados en ese período incluyeron aquellos que habían podido ser vacunados mediante la rutina introducida a finales del año 2000 (3 dosis; 2,4 y 6 meses) y aquellos que habían sido objetivo de las campañas de captación para menores de 6 años (2 dosis entre 6-12 meses y 1 dosis entre 1 y 5 años). En la [Tabla 7](#) se muestran los datos de las estimaciones de la efectividad vacunal y la distribución de casos de fallo vacunal y casos no vacunados.

Vaccine effectiveness (VE) of catch-up and routine childhood immunisation programmes in children under age 6 years, by time elapsed since vaccination					
Cohort	Age of vaccination	Cases (vaccinated)	Vaccine effectiveness (95% CI)		
			Overall	Time since vaccination	
				≤1 year	>1 year
Catch-up	7 months to 5 years	60 (16)	97.8 (96.0–98.8)	99.5 (98.1–99.9)	94.3 (71.2–98.8), $p < .001$
Routine	2, 4, and 6 months	40 (16)	95.2 (91.2–97.3)	98.4 (95.7–99.4)	78.0 (3.1–95.0), $p < .001$

**Tabla 7. Efectividad vacunal de los programas de captación y rutina en niños menores de 6 años, por tiempo desde la vacunación. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología[93].**

Encontraron una alta efectividad vacunal para la vacuna del meningococo, con una EV global del 95,2% para los vacunados mediante la rutina vigente y una EV global ligeramente superior, del 97,8%, para las campañas de captación. La EV  $\leq 1$  año después de la última dosis recibida, sin embargo, era más semejante entre ambos programas de vacunación (98,4% en la rutina vs. 99,5% en los programas de captación). Lo que se observaba era una menor EV  $> 1$  año desde la vacunación en aquellos vacunados por rutina (78,0%) comparado con los vacunados por programas de captación con una dosis a edades más avanzadas (94,3%).

## 1.10.2. Estudios realizados en otros países

### Reino Unido

La vacuna contra el meningococo serogrupo C fue introducida en noviembre de 1999 en el calendario vacunal infantil con una pauta de vacunación rápida con 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses de edad y coberturas del 90%. Adicionalmente, se llevaron a cabo programas de captación en niños y adolescentes menores de 18 años con unas coberturas ligeramente menores, del 85%. El número de casos descendió rápidamente y los primeros análisis mostraron una alta efectividad de la vacuna[122,123].

Cuatro años después de la introducción de la vacuna Trotter y col. calcularon la efectividad vacunal para cada uno de los programas y edades tal y como se muestra en la [Tabla 8](#)[124].

Cohort	Age at vaccination	Doses scheduled*	Period of observation, by quarter year	Overall		Within 1 year of scheduled vaccination†		More than 1 year after scheduled vaccination†	
				Cases (vaccinated)	Vaccine effectiveness (95% CI)	Cases (vaccinated)	Vaccine effectiveness (95% CI)	Cases (vaccinated)	Vaccine effectiveness (95% CI)
Routine	2–4 months	3	Q1 2000–Q1 2004	28 (21)	66% (6 to 86)	9 (3)	93% (67 to 99)	19 (18)	-81% (-7430 to 71)
Infant catch-up	5–11 months	2	Q3 2000–Q1 2004	13 (5)	85% (46 to 96)	6 (2)	87% (11 to 99)	7 (3)	82% (-8 to 97)
Toddlers catch-up	1–2 years	1	Q3 2000–Q1 2004	25 (10)	83% (60 to 93)	19 (6)	88% (65 to 96)	6 (4)	61% (-327 to 94)
Pre-school catch-up	3–4 years	1	Q3 2000–Q1 2004	37 (2)	98% (91 to 100)	45 (1)	98% (90 to 100)	19 (4)	93% (78 to 98)
Infant school catch-up	4–6 years	1	Q3 2000–Q1 2004	19 (0)	100% (71 to 100)				
Junior school catch-up	7–10 years	1	Q3 2000–Q1 2004	8 (3)	88% (38 to 98)				
Secondary school catch-up	11–16 years	1	Q2 2000–Q1 2004	40 (8)	96% (90 to 98)	45 (4)	96% (89 to 99)	39 (8)	90% (77 to 96)
Sixth form catch-up	17–18 years	1	Q1 2000–Q1 2004	44 (4)	93% (82 to 98)				
<b>Total</b>				<b>214 (53)</b>		<b>124 (16)</b>		<b>90 (37)</b>	

Q=quarter. \*Vaccine effectiveness compares children eligible for complete vaccination who had received all scheduled doses versus no doses. Partly vaccinated children were excluded. †For the time change analysis, pre-school, infant, and junior cohorts were combined, as were the secondary school and sixth form cohorts.

**Table: MCC vaccine effectiveness in immunised cohorts to end of March, 2004**

**Tabla 8. Efectividad vacunal de la vacuna conjugada para el meningococo serogrupo C en las cohortes inmunizadas hasta el final de marzo del 2004. Inglaterra[124].**

Se detectó una pérdida de protección vacunal con el tiempo transcurrido desde la vacunación. La efectividad vacunal (EV) se mantenía en valores muy similares tanto en los vacunados en el programa de inmunización de rutina infantil como en las campañas de captación a  $\leq 1$  desde la vacunación. Sin embargo, la efectividad de la

vacuna disminuía tras un año desde su administración. La disminución de la EV después de 1 año desde la vacunación fue de mayor magnitud en las cohortes vacunadas en los programas de rutina que en las cohortes vacunadas en las campañas de catch-up[124].

Es interesante señalar que la pérdida de protección vacunal que se produce después de más de un año desde la vacunación en cohortes vacunadas en la infancia, es considerablemente mayor en Reino Unido que en España. La diferencia fundamental entre ambos países fue la pauta acelerada de vacunación utilizada en el Reino Unido (2, 3 y 4 meses). La hipótesis señalada por estos autores, fue que los esquemas acelerados no son óptimos para las vacunas conjugadas, tal y como había sido descrito para otras vacunas conjugadas previamente[95]. Esto se refuerza al comparar los valores mencionados de EV en España y Reino Unido que, además, han sido obtenidos con el mismo método de análisis, tras un periodo de tiempo similar de cuatro años desde la introducción de la vacuna en los países.

Por otra parte, se detectó mayor efectividad de la vacuna en niños inmunizados entre los 5-11 meses de edad que los vacunados a los 2-4 meses, lo que sugiere que la edad en la que se recibe la última dosis en la infancia puede ser muy importante. Esta pérdida de protección de la vacuna contra el meningococo C en función del tiempo transcurrido tras la vacunación ha llevado a plantear la necesidad de una dosis de refuerzo al final de la infancia o en el segundo año de vida.

El estudio de efectividad vacunal se repitió con datos actualizados a fecha de junio del 2006[125], incluyendo nuevos casos y haciendo los estimadores más estables. En este estudio se volvió a obtener una alta efectividad vacunal para la vacuna conjugada contra el meningococo C. Cuando se calculó la efectividad vacunal a  $\leq 1$  año y  $>1$  año desde la vacunación se volvió a observar una mayor pérdida de efectividad vacunal en aquellos niños vacunados mediante la rutina (3 dosis; a los 2, 3 y 4 meses) que los niños vacunados a edades más avanzadas (Tabla 9). Adicionalmente, se observaban valores ligeramente inferiores en la efectividad vacunal de niños vacunados con 1 dosis a los 1-2 años comparados con los niños vacunados con 2 dosis a los 5-11 meses.

Calculated Meningococcal C conjugate vaccine effectiveness in immunised cohorts to end of June 2006 (England only).

Cohort	Age at MCC vaccine	Doses scheduled <sup>a</sup>	Observation Period, by quarter year	Cases of confirmed serogroup C disease (vaccinated)			% vaccine effectiveness (95% CI) <sup>b</sup>			Difference between $\leq$ and $>1$ year since MCC vaccine
				Total	Time since scheduled vaccination <sup>b,c</sup>		Overall	Time since scheduled vaccination <sup>b,c</sup>		
					$\leq 1$ year	$>1$ year		$\leq 1$ year	$>1$ year	
Routine <sup>d</sup>	2, 3, 4 months	3	Q1 2000-Q2 2006	39 (31)	13 (6)	26 (25)	83 (58,93)	95 (84, 99)	7 (-373, 85)	$P < 0.01$
Infant catch-up	5-11 months	2	Q3 2000-Q2 2006	14 (5)	4 (1)	10 (4)	86 (54,96)	91 (-8, 100)	84 (31, 97)	$P = 0.63$
Toddlers catch-up	1-2 years	1	Q3 2000-Q4 2006	25 (10)	15 (4)	10 (6)	83 (60, 93)	89 (64, 98)	71 (-40, 93)	$P = 0.23$
Pre-school catch-up	3-4 years	1	Q3 2000-Q2 2006	38 (3)	90 (6)	63 (12)	96 (89, 99)	96 (92, 99)	92 (85, 96)	$P = 0.04$
					For combined preschool to sixth form	For combined preschool to sixth form		For combined preschool to sixth form	For combined preschool to sixth form	For combined preschool to sixth form
Infant school catch-up	4-6 years	1	Q3 2000-Q2 2006	16 (0)			100 (68, 100)%			
Junior school catch-up	7-10 years	1	Q3 2000-Q2 2006	8 (3)			88 (38, 98)			
Secondary school catch-up	11-16 years	1	Q2 2000-Q2 2006	44 (8)			96 (91, 98)			
Sixth form catch-up	17-18 years	1	Q1 2000-Q2 2006	47 (4)			94 (83, 98)			
<b>Total</b>				<b>231 (64)</b>	<b>122 (17)</b>	<b>109 (47)</b>				

<sup>a</sup> Vaccine effectiveness compares children eligible for complete vaccination who had received all scheduled doses versus 0 doses. Partially vaccinated children were excluded.

<sup>b</sup> Unvaccinated cases are based on the date of birth cohort each individual belongs to.

<sup>c</sup> For the time change analysis cohorts aged 3-18 years were combined.

<sup>d</sup> Using GPRD data (refer to text).

**Tabla 9. Efectividad vacunal de la vacuna conjugada para el meningococo serogrupo C en las cohortes inmunizadas hasta el final de junio del 2006. Inglaterra[125].**



## Canadá (Quebec)

Tras los brotes por serogrupo C (en 1992-1993 y en año 2001) y la comercialización de la vacuna conjugada contra el meningococo C, se inició una vacunación en masa en Quebec con objetivo de vacunar a niños/adolescentes entre los 2 meses y los 20 años. Recomendaron 3 dosis en niños de 2-3 meses, 2 dosis en niños de entre 4 y 11 meses de edad y 1 dosis en  $\geq 1$  año. Las coberturas medias fueron del 82,1% (mayores en niños que en adolescentes y adultos jóvenes). En el año 2002, se introdujo la vacuna en el calendario vacunal de rutina con 1 dosis a los 12 meses de edad con un 93,4% de coberturas estimadas mediante encuesta. Tras 7 años desde el comienzo de las campañas de vacunación llevaron a cabo un estudio de efectividad vacunal. En ese estudio obtuvieron una efectividad vacunal global del 87,4% (IC95%: 75,4% a 94,2%). De igual forma que otros estudios realizados obtuvieron una EV mayor al aumentar la edad de vacunación: 92,6% en vacunados a los 2 o más años comparada con una EV del 54,3% en vacunados antes del año de edad[126].

Age at Vaccine Administration	Delay Since Vaccine Administration		
	<2 yr	$\geq 2$ yr	Overall
<1 yr			
V+/V-	0/6	3/0	3/6
VE	83.3%	33.9%	54.3%
95% CI	3.8% to 97.1%	-168.0 to 83.2%	-70.4% to 87.7%
1 yr			
V+/V-	2/2	2/0	4/2
VE	91.7%	66.7%	84.1%
95% CI	60.1% to 98.3%	-38.0% to 92.0%	41.5% to 95.7%
$\geq 2$ yr			
V+/V-	1/12	6/9	7/21
VE	97.0%	87.8%	92.6%
95% CI	88.0% to 99.2%	67.3% to 95.4%	81.9% to 96.9%
All ages			
V+/V-	3/20	11/9	14/29
VE	95.5%	81.2%	89.1%
95% CI	84.3% to 98.7%	62.5% to 92.7%	77.8% to 94.7%

VE estimated by logistic regression adjusting for age at disease onset and calendar year.  
V+ indicates vaccinated; V-, nonvaccinated; VE, vaccine effectiveness; 95% CI, 95% confidence interval.

Tabla 10. Efectividad de la vacuna conjugada contra el meningococo C en función de la edad en el momento de la vacunación y el tiempo desde la vacunación (<2 años vs.  $\geq 2$  años). Canadá. Quebec[126]

Adicionalmente se observó ([Tabla 10](#)) que la EV durante los dos primeros años tras la vacunación permanecía elevada (83,3% en vacunados antes del año), mientras que el descenso era notable tras 1 año ( $\geq 2$  años) desde la vacunación en niños vacunados antes del año de edad (33,9%). Todo esto llevó a plantearse una vacunación dual en niños-adolescentes en Canadá[127], tal y como ha sido recomendada por Pollard y col.[94], y que estaría destinada a generar una EV más duradera que protegiera durante la segunda década de la vida.

## 1.11. Efectos indirectos de la vacuna

### 1.11.1. Protección de rebaño

Respecto a los cambios en la incidencia respecto a la incidencia antes de la introducción de la vacuna, Larrauri y col. observaron ([Tabla 11](#)) que la incidencia en España no solo descendía en los grupos vacunados, sino que también se observaba un descenso en los grupos no vacunados, lo que indicaría cierto grado de inmunidad de rebaño[93].

Incidence of serogroup C meningococcal disease (reported cases and rates per 100,000 population) in children under age 10 years, before and after introduction of conjugate vaccine in Spain

Age (years)	Pre-vaccine (1999–2000)		Post-vaccine (2000–2001)		Post-vaccine (2001–2002)		Post-vaccine (2002–2003)	
	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate	Cases	Rate
<1	62	16.06	9	2.26	6	1.46	9	2.13
1–4	160	10.84	24	1.60	21	1.36	23	1.45
5–9	46	2.36	23	1.19	22	1.15	10	0.53
Total	268	7.04	56	1.46	49	1.26	42	1.08

**Tabla 11. Incidencia de la enfermedad meningocócica serogrupo C (casos y tasas por 100.000 habitantes) en niños menores de 10 años, antes y después de la introducción de la vacuna conjugada en España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología[93].**

Estudios realizados en el Reino Unido han demostrado que el programa de inmunización infantil frente a meningococo C ha tenido un gran impacto en salud pública en cuanto a reducción de la incidencia de la enfermedad. Estos estudios señalan también el impacto debido al catch-up realizado en menores de 18 años que alcanzó una cobertura en torno al 85%. La incidencia total de enfermedad meningocócica por serogrupo C se redujo en un 67% en todos los grupos de edad. El menor descenso se registró en adultos no cubiertos por la vacunación (mayores de 25 años) en los que la incidencia disminuyó en un 35%. Estos datos muestran que, además de la protección directa, la vacuna MenC contribuye al control de la infección

mediante la protección indirecta en los no vacunados debido a la inmunidad de grupo generada por la vacunación[128,129].

En la Toscana (Italia) se introdujo la vacunación, primero en 2005 en niños a los 3, 5 y 13 meses, con un catch-up hasta los 6 años de edad y, luego, una dosis a los 13 meses a partir del año 2008. Desde el año 2006 al 2011 no se detectó ningún caso en personas vacunadas y se observó un descenso generalizado en la incidencia de la enfermedad, también extensible a grupos no vacunados[130].

#### **1.11.2. Efecto sobre el estado de portador**

Por otra parte, se ha podido comprobar que la vacuna produce altos niveles de protección directa a corto plazo y que reduce en un 66% la prevalencia de portadores de serogrupo C en adolescentes. Este hecho puede ser explicado porque la vacuna conjugada induce suficiente inmunidad a nivel de la mucosa frente al serogrupo C. Este descenso en el estado de portador producirá una reducción de la exposición en los niños y/o jóvenes no vacunados al reducir la tasa de portadores, lo que aumentaría la efectividad de la vacuna[123,128,129,131]. El efecto sobre el estado de portador, sin embargo, no es permanente, algo que es importante si tenemos en cuenta que el estado de portador puede favorecer la inmunidad. De esta forma, exposiciones posteriores al microorganismo pueden estimular de nuevo el sistema inmune y favorecer la persistencia de anticuerpos protectores en sangre.

## 1.12. Cambios en los programas de vacunación españoles

En diciembre del año 2000, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó la inclusión de la vacuna conjugada para el meningococo C (MenC) en el calendario de inmunización infantil, con pauta de vacunación de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Al mismo tiempo, se realizó una campaña de catch-up en la mayoría de las Comunidades Autónomas (CCAA), en menores de 6 años y, de forma progresiva, se fue ampliando la campaña a los menores de 20 años en la mayoría de las CCAA. La vacunación ha cambiado el patrón de presentación de la enfermedad por serogrupo C en España y ha contribuido al descenso de la incidencia de esta enfermedad, además de a evitar secuelas y fallecimientos[132].

En el año 2005 se revisó el programa en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS). En base a la evidencia disponible[123,124,133] y el estudio de efectividad realizado en el Centro Nacional de Epidemiología elaborado por Larrauri y col[93]. En base a esto, se modificó la pauta de vacunación, recomendando la administración de dos dosis de vacuna conjugada contra el meningococo C 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[134].

Las campañas de catch-up se han venido realizando de forma progresiva en las CCAA desde el año 2000, abarcando diferentes grupos de edad. Las coberturas de vacunación fueron altas en los menores de 6 años y más desiguales en los grupos de mayor edad.

En enero de 2013 y en base a las nuevas evidencias que sustentaban que la persistencia de anticuerpos es mayor al aumentar la edad de vacunación[94,111,120,121,125] y con el objetivo de mantener la inmunidad comunitaria, se retiró una dosis en lactantes y se movió a la edad de 11-12 años. Por lo tanto el calendario de vacunación vigente a partir del día 1 de enero del año 2014 consiste en tres dosis a los 2 meses, 12 meses y 11-12 años[64]. El inicio del seguimiento de los programas de vacunación a partir del año 2014 ha mostrado que, en algunas de las comunidades autónomas, han incorporado este calendario de vacunación con modificaciones para incrementar la protección en la infancia. Por ejemplo, en la comunidad de Madrid han mantenido dos dosis en niños menores de 6 meses, administrando, por tanto, 4 dosis a los 2 meses, 4 meses, 12 meses y 12 años[135].







## ***Objetivos e hipótesis***

### **2.1. Objetivos**

El objetivo principal de esta tesis es reevaluar el impacto y la efectividad vacunal de la vacuna conjugada del meningococo teniendo en cuenta datos epidemiológicos obtenidos desde la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Para ello, actualizaremos el estudio realizado por Larrauri y col.[93], que incluía casos desde el enero del 2001 a noviembre del 2004, incluyendo casos hasta diciembre del 2013. Además este estudio tendrá en cuenta las siguientes novedades:

- Debido al cambio de rutina que se llevó a cabo en 2006, se propuso evaluar ambas rutinas: rutina-1 (3 dosis: 2, 4 y 6 meses) y rutina-2 (2 dosis: 2 y 4-6 meses y 1 dosis de refuerzo al año) por separado.
- Se propuso a su vez ampliar el cálculo de la efectividad vacunal a todos los grupos de edad objetivo de la vacunación en el caso de las campañas de vacunación de captación o catch-up (entre 7 meses y 19 años). Mientras que, en el estudio previo se evaluaba la efectividad vacunal en aquellos vacunados por campañas de captación entre los 7 meses y los 5 años únicamente.

- Se planteó utilizar en vez de coberturas vacunales nacionales, coberturas vacunales por CCAA, tanto en los programas de vacunación de rutina como de catch-up.
- Para evaluar la relación entre tiempo desde la vacunación y efectividad vacunal se propuso evaluar la efectividad vacunal a tiempo desde la vacunación  $\leq 1$  y  $>1$  año (dicotómica) como variable continua.

Como objetivos secundarios se describieron y compararon los datos clínicos y epidemiológicos de los fallos vacunales y los no vacunados para evaluar si existían diferencias entre ellos. Adicionalmente, se compararon también las características de los casos con septicemia y meningitis, para comprobar si las diferencias clínicas recaen más en la forma clínica que en la vacunación previa. También, se evaluaron qué diagnósticos clínicos y factores de riesgo están relacionados con el fallecimiento durante la hospitalización.

## 2.2. Hipótesis

Se plantearon las siguientes hipótesis:

- La efectividad vacunal obtenida mediante la rutina-2 sería mayor que la obtenida por la rutina-1.
- La efectividad vacunal global y la  $EV > 1$  año desde la vacunación aumentaría con la edad.
- La aparición de los fallos vacunales está relacionada con la pérdida de los niveles protectores de anticuerpos en sangre. Los niveles de anticuerpos en sangre se ha descrito pueden comenzar a perderse al año desde la vacunación con una cinética exponencial. La pérdida de niveles de anticuerpos es más lenta al aumentar la edad. La cinética de paso de un agente comensal a invasivo no tiene por qué seguir una cinética exponencial. En ausencia de anticuerpos circulantes, la probabilidad de ser caso recae en la susceptibilidad. Por lo tanto, en caso de que los individuos susceptibles aparezcan aleatoriamente en el tiempo, la efectividad vacunal descendería paulatinamente con una cinética lineal.
- Una vez perdidos los anticuerpos protectores, debido a la rapidez con la que la enfermedad se instaura, la clínica entre fallos vacunales y no vacunados es semejante.



## ***Material y métodos***

Se incluyeron en el estudio los casos confirmados por laboratorio de enfermedad meningocócica causados por *Neisseria meningitidis* serogrupo C y declarados en España a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Para todos los análisis se estableció como estadísticamente significativo una  $p < 0,05$  y se realizaron todos los análisis con Stata v. 13.

### 3.1. Estudio descriptivo de la evolución de la enfermedad meningocócica.

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de la situación de la enfermedad meningocócica por serogrupo C por temporada epidemiológica. Las temporadas epidemiológicas para esta enfermedad en España se definen como periodos de un año considerados desde la semana 41 de un año hasta la semana 40 del año siguiente. Para el estudio descriptivo incluimos datos desde la temporada epidemiológica 1996-1997 (semana 41 del 1996 hasta la semana 40 del 1997) hasta la temporada epidemiológica 2012-2013 (semana 41 del 2012 hasta semana 40 del 2013).

Adicionalmente se crearon tres períodos de interés:

- A. **Período *pre-vacunal***: comprendido entre las temporadas 1997-1998 y 1999-2000. En el que la vacuna conjugada no estaba disponible.
- B. **Período *rutina-1***: comprendido entre las temporadas 2000-2001 y 2005-2006. Durante ese período la vacuna conjugada se administraba dentro del calendario vacunal en tres dosis consecutivas a los 2, 4 y 6 meses de edad.
- C. **Período *rutina-2***: comprendido entre las temporadas 2006-2007 y 2012-2013. Durante ese período la vacuna conjugada se administraba dentro del calendario vacunal en dos dosis a los 2 y 4-6 meses, con una dosis de refuerzo en el segundo año de vida.

El aumento de incidencia en la temporada 1996-1997 debido a la aparición de una cepa hipervirulenta[19,136] fue descrito, pero no se quiso incluir esta temporada en el período pre-vacunal para no desvirtuar el descenso debido a la vacuna sobreestimándolo.

Se calcularon las tasas de incidencia de la enfermedad por 100.000 habitantes utilizando como denominador datos de la población proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística ([www.ine.es](http://www.ine.es)). Se presentan las tasas por período, así como, las tasas por grupo de edad.

Además, se calcularon los ratios entre las tasas de los periodos (para todos los casos y por grupo de edad) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se tomó como referencia el período pre-vacunal, de forma que se pudiera cuantificar el cambio en las tasas y observar si existía un efecto de inmunidad de rebaño en grupos de edad que no fueran objeto de la vacunación.

También se presentan datos de la tasa de mortalidad (defunciones por 100.000 habitantes) y la letalidad (porcentaje de defunciones entre los casos), general y específica, por grupo de edad.

## 3.2. Estudio de efectividad vacunal de los programas de vacunación de rutina y de captación (catch-up).

### 3.2.1. Criterios de inclusión.

Para el estudio de efectividad vacunal se incluyeron aquellos casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de enfermedad meningocócica por *N. meningitidis* serogrupo C a partir del 01/01/2001 hasta el día 01/12/2013 para nuestro primer estudio (artículo I) y en el segundo estudio (artículo II) hasta el 31/12/2013.

El criterio de inclusión para el estudio de efectividad vacunal fue que las personas hubieran podido ser objetivo de los programas de vacunación llevados a cabo en su comunidad. Debido a que en España la vacuna se introdujo en el calendario vacunal en el año 2000 al comienzo de la temporada epidemiológica, tomamos como fecha de inicio de la vacunación octubre del año 2000. Por lo tanto, los niños nacidos dos meses antes, en agosto del 2000, que serían vacunados a los 2 meses de edad en octubre y en adelante se consideraron como objetivo de la vacunación de rutina de forma gratuita en nuestro país. De tal forma, se estableció que:

- Los nacidos entre el 01/08/2000 y el 31/07/2006 habrían sido objeto de la vacunación de *rutina-1* (3 dosis a los 2, 4 y 6 meses)
- Los nacidos entre el 01/08/2006 y el 31/12/2013 habrían sido objeto de la vacunación de *rutina-2* (2 dosis a los 2 y 4-6 meses, más una dosis de refuerzo al año de edad).



Independientemente, los casos nacidos en el año 2006 fueron de especial atención a la hora de ser clasificados en una u otra rutina, ya que las CCAA introdujeron el cambio de forma escalonada. En el caso de los vacunados, se averiguó la pauta vacunal seguida para poder asignarlos, y en los no vacunados, se revisó la pauta vigente en el momento en la comunidad autónoma de residencia.

Adicionalmente, se revisaron todas las campañas de captación (catch-up) desarrolladas por las CCAA con objeto de vacunar a niños y adolescentes (entre los 6 meses y los 19 años) que no habían podido acceder a la vacuna de rutina por haber nacido antes de agosto del año 2000. Se comprobó a qué grupos de edad se les ofertaba la vacunación en cada una de las CCAA y se seleccionaron los casos de nuestra base de datos que tenían la edad apropiada para haber sido objeto de la vacunación en dicho momento. En el [Anexo IV](#) se muestra la tabla resumen de las campañas de catch-up realizadas en el país, publicada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[64].

## 3.2.2. Coberturas de vacunación.

### 3.2.2.1. Coberturas de vacunación de rutina.

Las coberturas de vacunación de los programas de rutina se obtuvieron desde la web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[1], así como de datos de archivo de esa web de años anteriores. Se obtuvieron tanto las coberturas nacionales ([Tabla 12](#)), como las coberturas por CCAA ([Tabla 13](#) y [Tabla 14](#)) con el objetivo de obtener datos más precisos de efectividad vacunal.

Debido a que en el momento de elaboración de este estudio solo se disponía de dato de coberturas vacunales hasta el año 2012, solo se presentan dichos datos.

Pauta de vacunación	Rutina-1					Rutina-2						
	2, 4 y 6 meses					2 dosis entre 2-6m de vida y dosis de refuerzo a partir de 12m de vida						
AÑOS	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
PRIMOVACUNACIÓN	86,7	97,78	97,6	96,3	95,6	97,1	96,8	97,2	97,4	97,8	98,0	96,6
REFUERZO								96,0	96,5	94,2	94,4	94,8

**Tabla 12. Coberturas nacionales primovacunación y refuerzo, 2001-2012. España.**

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [1].

Pauta de vacunación	Rutina-1					Rutina-2						
	2, 4 y 6 meses					2 dosis entre 2-6m de vida						
CCAA	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
ANDALUCIA	92,87	94,03	93,8	97,9	92,8	96,2	96,7	97,6	99,2	96,4	98,9	99,6
ARAGÓN	110,00*	99,01	98,2	106*	98,3	97,5	97,6	98,1	98,7	96,9	95,9	95
ASTURIAS	72,54	96,12	98,5	98,9	97,7	98,7	99,7	97,0	97,4	99,2	97,8	97,8
BALEARES	82,82	86,2	95,5	96,4	91,8	95,4	98,7	98,3	98,3	98,6	98,0	98
CANARIAS	85	95	97,2	93,8	91,7	93,7	95,2	98,3	97,5	98,8	97,6	97,6
CANTABRIA	94,65	95,87	102,6*	93,1	99,5	103,7	107,5	102,0	104,5	105,7	104,5	103,4
CASTILLA Y LEÓN	96,55	97,61	95,9	97,5	98,1	98,3	95,7	98,0	97,8	97,7	96,6	97,2
CASTILLA LA MANCHA	99,37	96,04	97,6	98,4	97,5	96,2	97,2	97,4	96,2	96,1	96,2	98,2
CATALUÑA	98,9	99,3	94,8	95,6	95,7	96,0	97,9	97,0	99,0	96,5	96,2	89,6
C. VALENCIANA	68,13	95,34	97,3	98,0	99,9	99,4	96,0	94,1	96,4**	98,7	99,0	98,1
EXTREMADURA	97,55	97,85	96,8	96,8	94,8	95,9	92,0	96,7	91,6	107,3	99,4	99,3
GALICIA	97,23	95,17	95,2	96,4	96,3	96,1	96,1	96,1	96,1**	96,1	98,6	98,1
MADRID	101,80*	96,8	96,1	95,9	93,8	100,6	99,4**	98,2	93,8	98,6	99,1	97,8
MURCIA	96,13	97,61	98,4	98,0	99,3	98,3	99,0	98,6	97,9	96,1	98,2	97,6
NAVARRA	96,53	96,17	94,6	95,7	98,5	97,3	98,7	98,9	98,7	94,3	98,7	99,2
PAIS VASCO	93,3	93,6	96,1	95,3	95,2	93,0	94,3	96,3	95,9**	95,9**	95,5	95,1
RIOJA	97,89	95,85	97,9	96,7	97,4	97,2	98,2	98,1	98,1	98,5	98,1	99
CEUTA	93,9	111,56*	95,8	**	**	72,4	**	**	**	125,2	**	102,3
MELILLA	33,89	97,3	103,4*	98,5	104,2	100,7	96,3	95,0	98,1	96,5	98,5	94

\* Las coberturas superiores al 100% se deben a la inclusión en el numerador de niños vacunados que no están incluidos en la población objeto o que no figuran como residentes en esa CA

\*\* Información no disponible. Excepto para Ceuta, que no proporcionaron casos se ha sustituido el valor por el promedio de los años circundantes.

**Tabla 13. Coberturas por CCAA de primovacunación, 2001-2012. España.**

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[1]

Pauta de vacunación	Rutina-2				
	Dosis de refuerzo a partir de 12m de vida				
CCAA	2008	2009	2010	2011	2012
ANDALUCÍA	98,3	97,0	97,6	97,9	99
ARAGÓN	97,3	94,8	98,1	95,3	95,8
ASTURIAS	97,9	97,0	99,1	97,1	95,4
BALEARES	94,3	96,0	91,5	94,4	94,4
CANARIAS	96,2	93,2	98,8	95,3	94,8
CANTABRIA	108,8*	97,8	102,4*	103,6*	117,9*
CASTILLA Y LEÓN	96,2	94,8	95,8	94,8	93,3
CASTILLA LA MANCHA	94,0	93,7	94,9	94,9	95
CATALUÑA	90,1	95,2	88,9	88,5	87,1
C. VALENCIANA	94,2	95,2**	96,2	92,2	93,2
EXTREMADURA	92,8	95,7	86,6	91,8	94,5
GALICIA	**	**	77,0	97,3	95,3
MADRID	90,5	100,5*	96,1	97,4	97,6
MURCIA	97,5	96,0	95,7	95,9	95,8
NAVARRA	93,8**	93,8	99,0	95,4	98,7
PAIS VASCO	96**	96,0	95,6**	95,6	94,8
RIOJA	97,1	97,3	97,3	97,8	97,6
CEUTA	**	**	163,9*	**	90,1
MELILLA	94,0	95,2	89,1	90,8	90,5

\* Las coberturas superiores al 100% se deben a la inclusión en el numerador de niños vacunados que no están incluidos en la población objeto o que no figuran como residentes en esa CA  
\*\* Información no disponible. Excepto para Ceuta y Galicia que no proporcionaron casos, se ha sustituido el valor por el promedio de los años circundantes.

**Tabla 14. Coberturas por CCAA de vacunación de refuerzo, 2008-2012. España.**

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[1].

### 3.2.2.2. Coberturas de vacunación de las campañas de captación (catch-up).

La información sobre coberturas de vacunación en las campañas de captación (catch-up) se obtuvo de dos informes publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[64,134]. Ambos informes fueron elaborados en el año 2005[134] y 2013[64], con motivo de las revisiones del programa de vacunación contra el meningococo serogrupo C y que han derivado en los sucesivos cambios de pauta vacunal. En particular se usaron las dos tablas que se incluyen en el [Anexo V](#).

La mayoría de las CCAA llevaron a cabo una campaña inicial centrada en los menores de 6 años, que alcanzó mayores coberturas que las sucesivas ampliaciones en niños/adolescentes de entre 6 y 19 años. Adicionalmente las coberturas para niños entre 6 y 12 años, que recibían dos dosis, en vez de una, también variaron. Aunque la cobertura vacunal fue asignada de forma individual a cada uno de los casos, en el artículo I se crearon tres grupos de edad de vacunación dentro de los programas de catch-up para ver el efecto de la edad en la efectividad vacunal:

**-Catch-up 1:** niños entre 6 y 12 meses, vacunados con 2 dosis.

**-Catch-up 2:** niños >12 meses y <6 años, vacunados con 1 dosis.

**-Catch-up 3:** niños/adolescentes entre 6 y 19 años, vacunados con 1 dosis.

Para cada uno de los grupos de catch-up se calculó la media y la mediana de las coberturas.

Llevando a cabo una revisión de las tablas incluidas en el [Anexo V](#), se han elaborado las siguientes tablas resumen para las coberturas vacunales en las campañas de catch-up 1 y catch-up 2 ([Tabla 15](#)) y de catch-up 3 ([Tabla 16](#)):

	Catch-up 1	Catch-up 2
	CAMPAÑA 2000/01. EDAD: ≥6 meses a ≤12 meses 2 DOSIS RECOMENDADAS Nacidos entre 10/1999-07/2000	CAMPAÑA 2000/01. EDAD: >12 meses a <6 años 1 DOSIS RECOMENDADA Nacidos entre 10/1994-09/1999
CCAA	COBERTURA	COBERTURA
1.ANDALUCÍA	95,2	UNK
2.ARAGÓN	98	97,5
3.ASTURIAS	93,5	91,2
4.BALEARES	UNK	UNK
5.CANARIAS	UNK	UNK*
6.CANTABRIA	97,6	97,3
7. C. LA MANCHA	92,75	93,04
8. C. Y LEÓN	94	90
9. CATALUÑA	98,9	80
10.C. VALENCIANA	96,9	94,9
11.EXTREMADURA	97,55	91,30
12.GALICIA	UNK	UNK
13.MADRID	87,7	97
14.MURCIA	94,6	88
15.NAVARRA	96	96
16.PAÍS VASCO	86,1	96,1
17.LA RIOJA	UNK	UNK
18.CEUTA	UNK	UNK
19.MELILLA	UNK	UNK
<b>Media (mediana)</b>	94,5** (95,2)	85,09** (94,9)

UNK: Desconocido

\*Solo hasta los 18 meses

\*\*Para incorporar los catch-up realizados en CCAA que no tienen dato de cobertura se utilizó la mediana como estimador

**Tabla 15. Coberturas para el catch-up realizado en el año 2000/01, en niños de 6 a 12 meses (catch-up 1) y en >12 meses y menores de 6 años (catch-up 2). España.**

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

CCAA	Catch-up 3 (≥6 años a <20 años)					
	CAMPAÑA	EDAD (años)	DOSIS	COBERTURA	AÑO NAC	VACUNA
1.ANDALUCÍA	2001-2005*	10-19	1	UNK#	1986-09/1994	Meningitec
2.ARAGÓN	2005	11-19	1	70	1985-09/1994	
3.ASTURIAS						
4.BALEARES	2008	14-18	1	46,29	1990-09/1994	Meningitec
5.CANARIAS						
6.CANTABRIA	2003/04	8,5-14	1	94,7	10/1990-09/1994	Menjugate/ Neisvac C
		15-19	1	53,3	1985-09/1990	
7. C. LA MANCHA	2004	9-14	1	84,44	10/1989-09/1994	Meningitec
	2004	15-19	1	55,70	10/1984-09/1989	Meningitec
8. C. Y LEÓN	2004	10-17	1	86,55	10/1987-09/1994	
9. CATALUÑA	2001	6-19	1	45,8	10/1981-09/1994	Meningitec
10.C. VALENCIANA	2002- 2006**	<20	1	62,5&	10/1981-09/1994	Menjugate
	2003	10-13	1	90,67	10/1989-09/1994	Menjugate
11.EXTREMADURA	2004	15-19	1	78,89	10/1984-09/1989	
	2006	13-17	1	94,38	10/1989-09/1994	Neisvac C
12.GALICIA	2006	18-25	1	76,25	10/1981-09/1989	Neisvac C
	2004	10-19	1	79,08	10/1984-09/1994	Meningitec
13.MADRID	2004	10-19	1	79,73	10/1983-09/1994	Neisvac C
14.MURCIA	2004	10-20	1	95,8	10/1987-09/1994	Meninvact
15.NAVARRA	2004	10-16	1	84,7	10/1984-09/1994	Neisvac C
16.PAÍS VASCO	2005	12-20				
17.LA RIOJA	2001-2002	9-16	1	96,1	10/1986-09/1994	Meningitec
18.CEUTA						
19.MELILLA <sup>§</sup>						
<b>Media (mediana):</b>	76,4 (79,4)					

UNK: Desconocido  
\* Año vacunación 2001 para los nacidos entre el 1991-09/1994; año de vacunación 2004 para los nacidos entre 1986-1990.  
\*\* Año de vacunación asignado 2004.  
& 25.7-100% (media: 62,5).  
<sup>§</sup>No tuvo casos en el periodo de estudio.  
#Para incorporar los catch-up realizados en CCAA que no tienen dato de cobertura se utilizó la mediana como estimador.

Nota: Meninvact, usada en Navarra, es una vacuna conjugada contra el meningococo C con transportador diftérico.

**Tabla 16. Coberturas, año de campaña y cohortes incluidas en las diferentes campañas de catch-up realizadas en ≥6 años (catch-up 3). España.**

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

### 3.2.3. Estado vacunal de los casos incluidos en el estudio de efectividad vacunal.

Una vez seleccionados los casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica que cumplían los requisitos para haber sido objetivo de los programas de vacunación, se comprobó su estado vacunal mediante las cuatro variables disponibles en nuestro registro: *Vacuna* (1-polisacárida; 2-conjugada; 3-ambas; 4-No vacunado; 9-Desconocido), *Dosis* (nº de dosis), *Tipovacunación* (1-Meningitec; 2-Menjugate; 3-Neisvac; 4-Meninvact; 5-Otras; y 9-Desconocido) y *Fechavacu\_p* o *Fechavacu\_c* (fecha de la última dosis recibida, *p* de “polisacárida” o *c* de “conjugada”).

Adicionalmente, desde el Centro Nacional de Epidemiología se ha dado seguimiento desde el inicio de la vacunación a la aparición de posibles fallos vacunales. Para ello ha sido creada una base de datos en la que se han ido registrando los casos notificados desde el año 2000 que habían sido vacunados previamente y a los que se ha ido asignando como fallos vacunales sospechosos y confirmados. Por lo que la información de todos los casos seleccionados fue verificada caso a caso con los datos de esta base relacional, en la que además se incluía información adicional como las fechas de cada una de las dosis y la marca comercial de cada una de las dosis. De esta forma, no solo se podía asignar correctamente la pauta vacunal recibida, sino que se podía establecer si se había llevado a cabo de forma correcta. En caso de ausencia de alguno de los datos relevantes para el estudio se contactó con las CCAA para obtener la información faltante.



### 3.2.4. Definición de fallo vacunal.

Se definió como “**fallo vacunal confirmado**” como aquel caso confirmado por laboratorio de meningococo serogrupo C, con fecha de inicio de síntomas posterior a 14 días tras la administración de la última dosis de vacuna pauta para cada grupo de edad:

- Para los *niños vacunados entre los 0-6 meses de edad*: **2-3 dosis** dependiendo de la ficha técnica de cada una de las marcas comerciales (Debido a que la proteína transportadora de toxoide tetánico logra mayor inmunogenicidad, NeisVac-C permite la administración de dos dosis en este grupo de edad).
- Para los *niños vacunados entre los 7-12 meses de edad*: **2 dosis**.
- Para los *niños/adolescentes vacunados entre 1 y 19 años de edad*: **1 dosis**.

Se definió como “**sospecha de fallo vacunal o fallo vacunal no confirmado**” cualquier caso confirmado por laboratorio de meningococo serogrupo C, con fecha de inicio de síntomas entre el día de la vacunación y los 14 primeros días o cualquier caso que no hubiera recibido el número de dosis recomendadas para su edad.

Se definió como “**no fallo vacunal o casos no vacunados**” aquellos en los que se certificó que no se había recibido ninguna dosis de la vacuna.

### 3.2.5. Criterios de exclusión generales para el estudio de efectividad vacunal.

- No se incluyeron en el estudio de efectividad vacunal:

- Los casos notificados por Ceuta y Melilla, debido al bajo número de casos, las dificultades de establecer las coberturas vacunales para todos los años en ambos territorios y las diferentes circunstancias epidemiológicas.
- Los casos con fecha de inicio de síntomas anterior a la fecha de inicio del programa de vacunación del que era objeto.
- Los casos que tuvieron pautas de vacunación que no se ajustaban a los programas llevados a cabo en ese momento.
- Los casos vacunados con vacunas polisacarídicas.
- Los casos vacunados fuera de España.

-No se incluyeron en el cálculo de efectividad vacunal, aunque sí que se hizo estudio de sensibilidad:

- Los casos con fallos vacunales no confirmados.

### 3.2.6. Cálculo de la efectividad vacunal por el método de Screening.

La efectividad vacunal mide el impacto de una vacuna en la aparición de la enfermedad en una población en condiciones no controladas. Podría calcularse como la reducción del riesgo en expuestos a la vacuna (factor protector) frente a los no expuestos a la vacuna (sin factor protector). Por lo tanto, la efectividad vacunal podría calcularse siguiendo la siguiente fórmula:

$$EV=1-RR\approx 1-OR$$

El cálculo del RR y el OR se puede abordar mediante estudios de cohortes o casos y controles. Sin embargo, para aquellas situaciones en las que no es viable o de interés realizar un estudio de cohortes o bien seleccionar una serie de controles entre la misma población que los casos, se puede establecer un diseño alternativo en el que solo se usen los datos de los casos de la enfermedad, que fue el elegido en nuestro caso. La efectividad vacunal (EV) basada en el descenso de la tasa de ataque, en los vacunados respecto a los no vacunados, fue calculada mediante el método de Screening[137].

Asumiendo que en una población definida y un periodo de tiempo dado, se conocen los casos de enfermedad ( $N_i$ ) y los casos que habían sido previamente vacunados ( $V_i$ ), se podría conocer la proporción de casos que han sido vacunados previamente (PCV). Si además se conociera la proporción de vacunados en la población (PPV) o, lo que es lo mismo, la cobertura poblacional, podría calcularse la efectividad vacunal (EV) utilizando este valor como referencia de la población general:

$$EV=1-[PCV/(1-PCV)]*[(1-PPV)/PPV]$$

Despejando esta ecuación nos quedaría que:

$$1-EV=[PCV/(1-PCV)]*[(1-PPV)/PPV]$$

Si conociéramos los valores de PCV y PPV para cada estrato que quisiéramos estudiar, indexados como  $i=1,\dots,n$ . Podríamos designar  $PCV_i$  y  $PPV_i$  como  $\vartheta_i$  y  $\pi_i$ , esta fórmula podría ser ajustada mediante una regresión logística fácilmente usando un modelo línea general (GLM) en el que los casos vacunados (PCV) serían la variable dependiente y el vector logit de las coberturas vacunales (PPV) sería el offset de la ecuación:

$$\text{Logit}[\vartheta_i]= \text{Logit}[\pi_i]+a$$

Esta ecuación podría ser ajustada por otras covariables. Suponiendo que existen  $k$  covariables en cada estrato el valor de la  $j$ -ésima covariable en  $i$ -ésimo estrato sería denotado como  $x_{ij}$ , para  $j=1,\dots,k$ . El modelo quedaría como:

$$\text{Logit}[\vartheta_i]= \text{Logit}[\pi_i]+a+ b_1x_{i1}+\dots+b_kx_{ik}$$

Producto del ajuste de esta ecuación obtendremos el valor de la constante “ $a$ ” con su error estándar y su intervalo de confianza. El valor de la EV y su intervalo de confianza puede obtenerse como “ $1-\exp(\text{parámetro})$ ”:

$$EV=1-\exp(a)$$

Teniendo en cuenta esto, para poder modelizar el porcentaje de casos vacunados mediante una regresión logística, a cada caso se le asignó el valor “0” si no

habían sido vacunados previamente y “1” si habían sido previamente vacunados y cumplían el requisito de ser fallo vacunal confirmado.

Para ajustar el modelo por las coberturas vacunales o porcentaje de vacunados en la población ( $PPV_i$ ), estas fueron asignadas de forma individual a cada uno de los casos y se usó como variable de offset el logit de la cobertura de vacunación ( $\log[PPV_i/(1-PPV_i)]$ ) correspondiente.

Usando el método de cribado (Screening) en presencia de bajo número de fallos vacunales, coberturas más altas estiman una mayor efectividad vacunal. Sin embargo, en presencia de alto número de fallos vacunales, coberturas más altas estiman una menor efectividad vacunal. Puesto que en el caso del catch-up se esperaban menor número de fallos vacunales al ser vacunados a edades más tardías preferimos utilizar la mediana de la cobertura, que daba un dato inferior, de forma que no incrementáramos el valor de la efectividad vacunal obtenido. Con esto pretendíamos que la estimación fuera lo más conservadora posible.

### 3.2.7. Estudio de la efectividad vacunal global, efectividad vacunal a tiempo $\leq 1$ año desde la vacunación y después de 1 año desde la vacunación.

Debido a que en España se han llevado a cabo diferentes programas, vacunación de rutina y campañas de captación (catch-up), se clasificaron los casos notificados en ese período según el tipo de vacunación recibida en los siguientes grupos:

- A. **Rutina 1:** casos vacunados siguiendo la pauta inicial de vacunación implantada en diciembre de 2000 y que comprendía la administración de 2-3 dosis de vacuna conjugada a los 2, 4 y 6 meses de edad.
- B. **Rutina 2:** casos vacunados siguiendo la pauta de vacunación iniciada en el año 2006 y que comprendía la administración de dos dosis de vacuna conjugada a los 2 y 4-6 meses de edad, con una dosis de refuerzo al año de edad.
- C. **Catch-up:** Se incluyeron todos los catch-up reportados por las CCAA. Debido a la heterogeneidad de los catch-up realizados en España y la influencia de la edad de vacunación en la efectividad vacunal, se dividieron en tres grupos:
  - a. **Catch-up 1:** casos vacunados con una dosis entre los  $>6$  y  $\leq 12$  meses.
  - b. **Catch-up 2:** casos vacunados con una dosis entre los  $>12$  meses y  $<6$  años.
  - c. **Catch-up 3:** casos vacunados con una dosis entre los  $\geq 6$  y los  $\leq 19$  años.

Para investigar la pérdida de protección desde la última dosis, se calculó la EV para aquellos casos en los que había transcurrido  $\leq 1$  año y  $> 1$  año desde la última dosis. Para ello se creó una variable “tiempo desde la vacunación ( $time_{sv}$ )”, que era el tiempo en años desde la última dosis hasta la fecha de inicio de síntomas. En el caso de los fallos vacunales confirmados, se conocía la fecha de última dosis y la fecha de inicio de síntomas. A los casos no vacunados, se les asignó como fecha inicial, la fecha a la que debieran haber sido vacunados si hubieran hecho uso del programa de vacunación ofertado en su comunidad para su edad, para ser comparables con los casos vacunados. Así pues, para:

- la rutina-1 (dosis a los 2, 4 y 6 meses) se aplicó la fecha en la que el caso cumplía 6 meses, como fecha de vacunación teórica.
- la rutina-2 (dosis a los 2, 4-6 y refuerzo al año) se aplicó la fecha en la que el caso cumplía 12 meses, como fecha de vacunación teórica.
- las campañas de catch-up 1 (dosis entre los 6 y los 12 meses) se aplicó la fecha en la que el caso tendría 9 meses (promedio entre 6 y 12 meses), como fecha de vacunación teórica.
- las campañas de catch-up 2 y 3 (1 dosis durante la campaña) se aplicó como fecha de vacunación teórica el año en el que estuvo vigente la campaña de captación que se muestra en las [Tabla 15](#) y la [Tabla 16](#), incluidas las especificaciones mostradas a pie de tabla en referencia al año.

Se calculó la EV,  $EV \leq 1$  y  $EV > 1$  y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) para todos los programas, para cada uno de los programas (rutina-1, rutina-2 y catch-up) y

para cada uno de los tipos de catch-up (catch-up 1, catch-up 2 y catch-up 3). Se comparó la  $EV \leq 1$  y la  $EV > 1$  dentro del modelo de regresión logística tomando la variable “tiempo desde la vacunación” como dicotómica ( $\leq 1$  como “0” y  $> 1$  como “1”) para establecer si las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ).



### **3.2.8. Estudio de la efectividad vacunal por edad de vacunación: global, a $\leq 1$ año desde la vacunación y $>1$ año desde la vacunación**

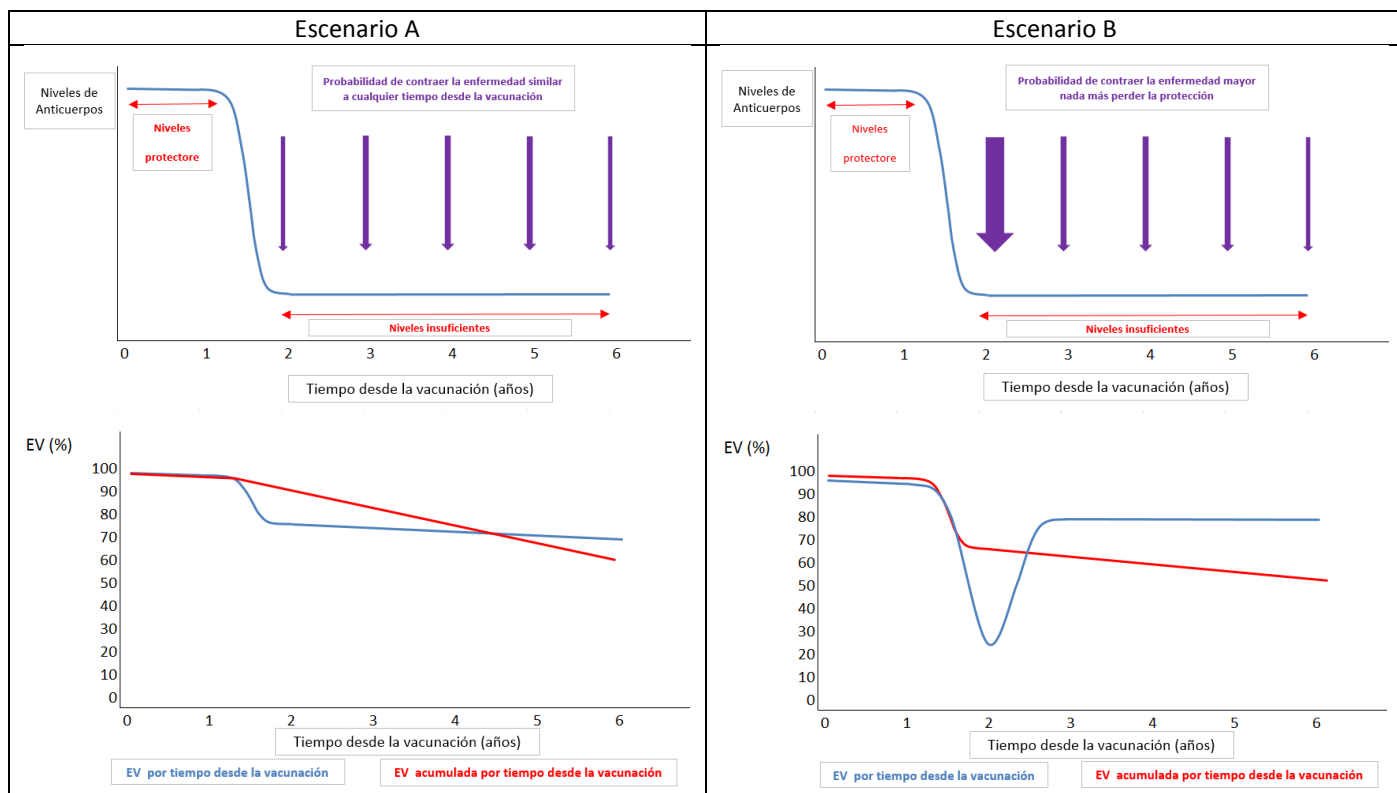
Para ver el efecto de la edad, se calcularon las estimaciones de efectividad vacunal puntuales por edad. Además, se calculó el aumento de la efectividad vacunal con la edad de vacunación mediante regresión logística. Para ello, se calculó la efectividad vacunal global,  $\leq 1$  y  $>1$  desde la vacunación, usando como covariable la edad en años.

En esta parte del estudio se evaluó la eliminación o inclusión de la rutina-2, debido a que esta rutina ofrece una tercera dosis al año de edad, mientras que el catch-up solo ofrece una a los niños de un año de edad. Esto podría sobreestimar la efectividad vacunal de los vacunados por última vez al año de edad.

### 3.2.9. Pérdida de la efectividad vacunal a largo plazo relacionada con la edad de vacunación

Esta parte del estudio se centró en establecer la efectividad vacunal por “tiempo desde la vacunación”, para ver si la efectividad vacunal se iba perdiendo en el tiempo con una función lineal, o bien, seguía otro tipo de cinética. También se estimó la pérdida de efectividad vacunal a largo plazo para los individuos (hasta 10 años después de la vacunación), global y por grupo de edad de vacunación.

Lo primero que tenemos que tener en mente para entender esta parte del estudio, es que los estudios de seroprevalencia miden los niveles de anticuerpos en sangre y han descrito que el descenso es exponencial a partir del primer año (con un descenso más marcado a menor edad). Los estudios de efectividad vacunal usando el método de Screening que se han publicado, dan datos de la EV acumulada para los programas, no de la pérdida de EV en los individuos en el tiempo. Estos estudios, sin embargo, parecen correlacionar con los que evalúan la seroprevalencia. Sin embargo, a pesar de que la pérdida de anticuerpos parece ser común en vacunados a edades tempranas, es decir, todos los vacunados por rutina hasta el 2014, la enfermedad ha experimentado un descenso notable en la incidencia. Esto nos vuelve a llevar a valorar el hecho de que el meningococo es un microorganismo comensal y el paciente tiene que ser susceptible para desarrollar la enfermedad. Por lo tanto, para que se entienda el efecto que podría tener la susceptibilidad en la medida de la efectividad vacunal, en la [Figura 14](#) hemos creado dos escenarios (A y B), en los que se muestran dos posibilidades teóricas. En ellas se ha establecido que la que la persistencia de anticuerpos desciende de forma exponencial.



**Figura 14. Escenarios explicativos de cómo la susceptibilidad de los pacientes puede influir en las medidas de efectividad vacunal por tiempo desde la vacunación y la efectividad vacunal acumulada por tiempo desde la vacunación.**

**Escenario A:** en este escenario la probabilidad contraer la enfermedad, es la misma a cualquier tiempo desde la vacunación. Esto haría que la EV por tiempo desde la vacunación descendiera de forma exponencial una vez perdidos los anticuerpos protectores y se mantuviera después estable en el tiempo. Por otra parte, la EV acumulada por tiempo desde la vacunación, iría acumulando la pérdida de tiempos anteriores y caería de forma lineal, con mayor o menor pendiente dependiendo de la susceptibilidad de los pacientes y el descenso (más o menos rápido) de anticuerpos.

**Escenario B:** en este escenario la probabilidad de contraer la enfermedad sería mayor nada más perder los anticuerpos protectores. Esto haría que la EV por tiempo desde la vacunación cayera notablemente nada más perderse los niveles protectores

de anticuerpos y, después, aumentara y se estabilizara, al reducirse y mantenerse la probabilidad de contraer la enfermedad. Por otra parte, la EV acumulada por tiempo desde la vacunación, sí que mostraría una cinética exponencial, con un descenso marcado en la EV acumulada en el punto de mayor probabilidad de contraer la enfermedad. A tiempos mayores, seguiría descendiendo (si la probabilidad de ser caso es todavía alta) o incluso recuperarse ligeramente (si la probabilidad de ser caso es muy baja).

La metodología para la selección de casos, asignación del estado vacunal y de las coberturas, fue la misma descrita anteriormente.

Para esta parte del estudio se añadieron los casos notificados hasta el final del año 2013 (31 de diciembre de 2013), además, se añadió un **criterio de exclusión adicional** por el que se eliminaban los casos incluidos dentro de la rutina-2 (2 dosis a los 2 y 4-6 meses y dosis de refuerzo al año), por los siguientes motivos:

- Porque esta rutina comenzaba en el año 2006 y por lo tanto, no podíamos evaluar la pérdida de efectividad vacunal después de 10 años.
- Los casos no se podían agregar a otros grupos de vacunación para hacer el estudio por grupo de edad, ya que la última dosis, de tres dosis totales, la recibían al año de edad. Por tanto, no se podían mezclar con casos vacunados al año de edad mediante campañas de catch-up con una única dosis para no obtener una medida de efectividad vacunal sesgada.

Para investigar la pérdida de efectividad vacunal en el tiempo (como “tiempo desde la vacunación” o “time<sub>sv</sub>”) y su relación con la edad a la que fueron vacunados los casos, se crearon tres grupos de vacunación:

- A. **Casos vacunados con 2-3 dosis antes del año de edad:** en el que se incluyeron los casos de la rutina-1 (2-3 dosis a los 2, 4 y 6 meses) y los casos del catch-up 1 (2 dosis entre los 6 y los 12 meses).
- B. **Casos vacunados con 1 dosis entre los 1 y los 11 años de edad:** en el que se incluyeron los casos incluidos en el catch-up 2 (1 dosis entre los 1 y los 5 años) y los casos incluidos en el catch-up 3 (1 dosis entre los 6 y los 19 años) que hubieran sido vacunados entre los 6 y los 11 años de edad.
- C. **Casos vacunados con 1 dosis entre los 12 y los 19 años de edad:** en el que se incluyeron los casos incluidos en el catch-up 3 (1 dosis entre los 6 y los 19 años) vacunados entre los 12 y los 19 años de edad.

Se realizó un estudio descriptivo de:

- La distribución de fallos vacunales por grupo de vacunación creado y programa de vacunación (rutina o catch-up) incluidos en esta parte de estudio.
- La distribución de fallos vacunales por tiempo desde la vacunación (años) para todos los programas.
- El rango de coberturas para cada uno de los grupos de vacunación y por programa de vacunación (rutina y catch-up) dentro de los grupos.
- Se calculó si existían diferencias en la mortalidad entre casos de fallo vacunal confirmado y los no vacunados previamente. Para ello se utilizó una regresión logística en la que se estimaba el riesgo de fallecer. Debido a que en nuestro artículo I[138] ya describíamos un aumento en la letalidad relacionado con la edad, se ajustó esta ecuación con la variable edad en el momento de inicio de síntomas de los casos.

El descenso en la efectividad vacunal en el tiempo ( $time_{sv}$ ) se investigó de tres formas distintas:

- A. Se calculó la estimación puntual efectividad vacunal por tiempo desde la vacunación ( $time_{sv}$ ). Para ello se calculó el valor de  $1-\exp(a)$  extraído de la ecuación descrita anteriormente, para cada tiempo desde la vacunación.

$$\text{Logit}[\vartheta_i] = \text{Logit}[\pi_i] + a$$

- B. Se realizó un modelo de regresión logística en el que se incluyó como parámetro adicional la variable tiempo desde la vacunación expresada en años ( $time_{sv}$ ) como variable continua y sin decimales.

$$\text{Logit}[\vartheta_i] = \text{Logit}[\pi_i] + a + b \times time_{svi}$$

- C. Se realizó un modelo de regresión logística con función de restricted cubic splines (*rc-splines*). Con esto se pudo explorar posibles relaciones entre la pérdida de efectividad vacunal y el tiempo desde la vacunación que no se ajustaran al modelo simple lineal y tuvieran diferentes comportamientos, que necesitaran ser ajustados con diferentes ecuaciones a diferentes tiempos desde la vacunación.

El modelo con función de *rc-splines* crea  $k$  nudos (*knots*) en el eje de abscisas ( $X$ ) localizados a  $time_{sv}$   $t_1, t_2, \dots, t_k$  y considera el modelo lineal antes de  $t_1$  y después de  $t_k$ . Adicionalmente este modelo crea variables denominadas  $\_Sxvar1, \_Sxvar2, \dots, \_Sxvar(k-1)$ . Siendo “ $xvar$ ” nuestra variable de interés “ $time_{sv}$ ” en el eje de abscisas y estima  $k$  parámetros  $\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_{(k-1)}$ [139]:

$$f(xvar) = \beta_0 + \beta_1 \_Sxvar1 + \beta_2 \_Sxvar2 + \dots + \beta_{(k-1)} \_Sxvar(k-1)$$

Al menos dos nudos tienen que ser creados para poder crear  $k-1$  variables. Para descartar la linealidad entre la función antes del nudo y después del nudo, se utilizó el test de Wald, en el que la hipótesis nula implica que una función lineal sería rechazada cuando  $p < 0,05$ . Esto significaría que una función lineal no podría sustituir a dos funciones distintas, antes y después del nudo. Por tanto, la relación entre la efectividad vacunal y el tiempo desde la vacunación sería distinta, antes y después del nudo. El test de Bondad de Ajuste y el valor más bajo para el Akaike Information Criterion (AIC) se utilizaron para seleccionar el mejor modelo entre toda la combinación de nudos y de posiciones de nudos. Todas las combinaciones de  $k$  nudos (*knots*) fueron comprobadas, empezado por todas las combinaciones de 2 nudos y siguiendo por todas las combinaciones de 3 nudos y así sucesivamente mediante un bucle programado en Stata. Los modelos se rechazaron cuando los parámetros obtenidos no eran estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) o el test de Wald para el nudo obtuvo una  $p > 0,05$ .

Se presentaron datos de la estimación de EV entre los años 0 y 10 desde la vacunación, aunque usamos todos los datos disponibles para construir el modelo. Solo 11 casos (3,18%) fueron notificados con tiempos desde la vacunación mayores de 10 años.



### **3.3. Estudio de las diferencias clínicas entre los fallos vacunales y los casos no vacunados previamente.**

Esta parte del estudio se centró en describir y comparar las características epidemiológicas y clínicas en los casos que habían sido previamente vacunados (fallos vacunales) y los no vacunados, incluidos en los estudios previos de efectividad vacunal. Para ello, se evaluó si estar previamente vacunado podría ser un factor de protección frente a diferentes resultados en salud (por ejemplo: la reducción en el tiempo de hospitalización, formas clínicas menos severas, etc.). O si, por otro lado, los pacientes que fallaron en mantener los niveles protectores de anticuerpos en el tiempo no presentaron diferencias y las diferencias se debían a la severidad de la forma clínica. Para comprobar este punto, se evaluaron las diferencias clínicas y epidemiológicas entre las principales formas clínicas de la enfermedad meningocócica (septicemia y meningitis).

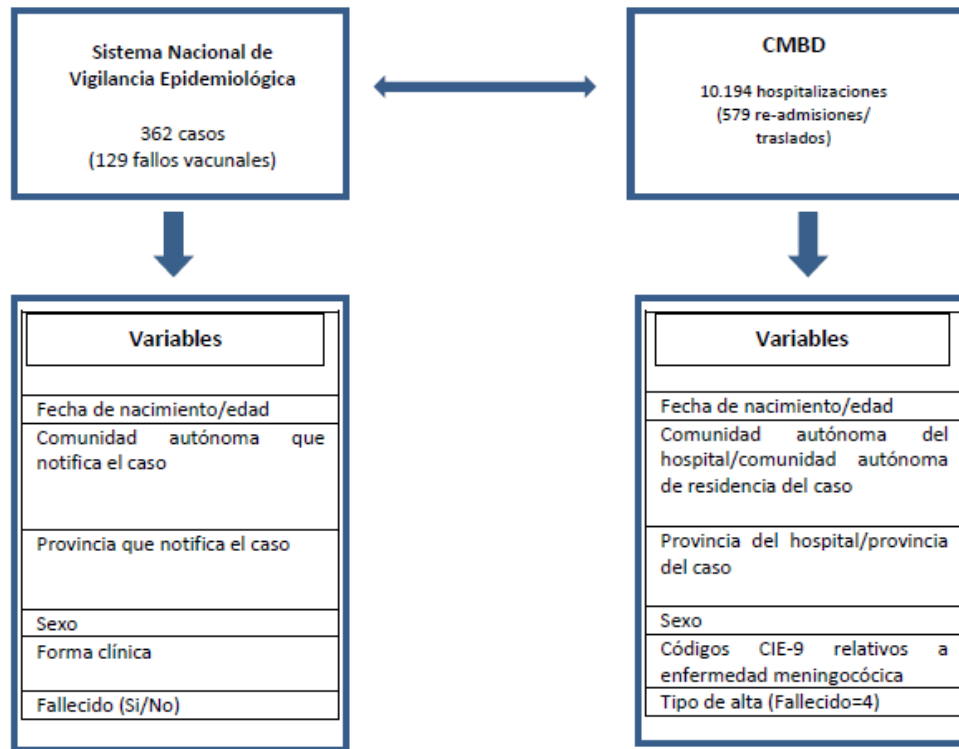
Para obtener la información clínica de los casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, se obtuvo la información registrada de las hospitalizaciones por enfermedad meningocócica, a través del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) hospitalarios. Este registro usa la Clasificación Internacional de Enfermedades con modificación clínica (CIE-9-MC) para codificar los diagnósticos e incluye aproximadamente el 98% de los hospitales públicos. La hospitalización urgente en el Sistema de Salud español está cubierta para todos los casos, por lo que a pesar de los cambios en el acceso al sistema sanitario a lo

largo de los años no esperamos cambios en el registro para una enfermedad como la meningocócica, que tiene alta severidad. El CMBD incluye información sobre sexo, edad, fecha de nacimiento, fecha de ingreso y fecha de alta (duración de la hospitalización), localización geográfica de los casos (comunidad autónoma, provincia y municipio), tipo de alta y coste por hospitalización. Se obtuvo información de todos los casos con diagnósticos de enfermedad meningocócica (código 036) en cualquiera de sus diagnósticos entre el año 2000 y el 2013: 036.0-meningitis meningocócica; 036.1-encefalitis meningocócica; 036.2-meningococcemia; 036.3-síndrome de Waterhouse-Friderichsen; 036.4-carditis meningocócica, sin especificar, pericarditis meningocócica, endocarditis meningocócica, miocarditis meningocócica; 036.8-otras infecciones meningocócicas (neuritis óptica y artropatía meningocócica); y 036.9-infección meningocócica, inespecífica. La base de datos fue depurada antes del análisis. Los casos hospitalizados con la misma fecha de nacimiento y sexo se comprobaron en busca de readmisiones y traslados hospitalarios (dentro del mismo hospital, pero en diferente unidad, o bien, a otro hospital).

Entre el año 2000 y el 2013 un total de 10.194 hospitalizaciones fueron registradas en el CMBD, 579 de las cuales fueron readmisiones/traslados hospitalarios, entre las que se buscaron los casos de serogrupo C incluidos en nuestros estudios previos de efectividad vacunal.

## Unión entre bases de datos

Los casos notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica se buscaron en el CMBD utilizando las variables que se muestran en la [Figura 15](#).



**Figura 15. Variables usadas para unir los registros de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C notificados al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica y las hospitalizaciones registradas en el CMBD.**

Como criterio de exclusión adicional, los casos no encontrados no fueron incluidos en el análisis.

Se describieron y compararon las características clínicas y epidemiológicas en casos con fallo vacunal y casos sin vacunación previa y, en casos con meningitis y septicemia. La información clínica se obtuvo de los diagnósticos y los procedimientos realizados y registrados durante el ingreso hospitalario. Como no se accedió a los datos

de la historia clínica del paciente, no se pudo definir qué diagnósticos persistieron tras la hospitalización como secuelas de la enfermedad.

La comparación entre grupos se hizo comparando las medias mediante la prueba t o el test de Wilcoxon o comparando las proporciones mediante la prueba de la  $\chi^2$  o regresión logística.

Se definió como *factor de riesgo de la enfermedad* como la presencia durante el ingreso hospitalario de una enfermedad infecciosa concomitante, neoplasias, inmunodeficiencias, abuso o síndrome de abstinencia de drogas/alcohol/tabaco y anomalías congénitas. Se realizaron análisis univariados y multivariados usando una regresión logística por pasos (hacia adelante) para establecer los factores asociados al riesgo de fallecimiento.





## Resultados

### 4.1. Resultados del estudio descriptivo de la evolución de la enfermedad meningocócica

Entre la temporada 1996-1997 y la temporada 2012-2013, se notificaron un total de 3.331 casos confirmados por laboratorio de enfermedad meningocócica por serogrupo C. En la [Figura 16](#) se muestra el descenso en la incidencia de la enfermedad para todos los casos, los <25 años y los ≥25 años.

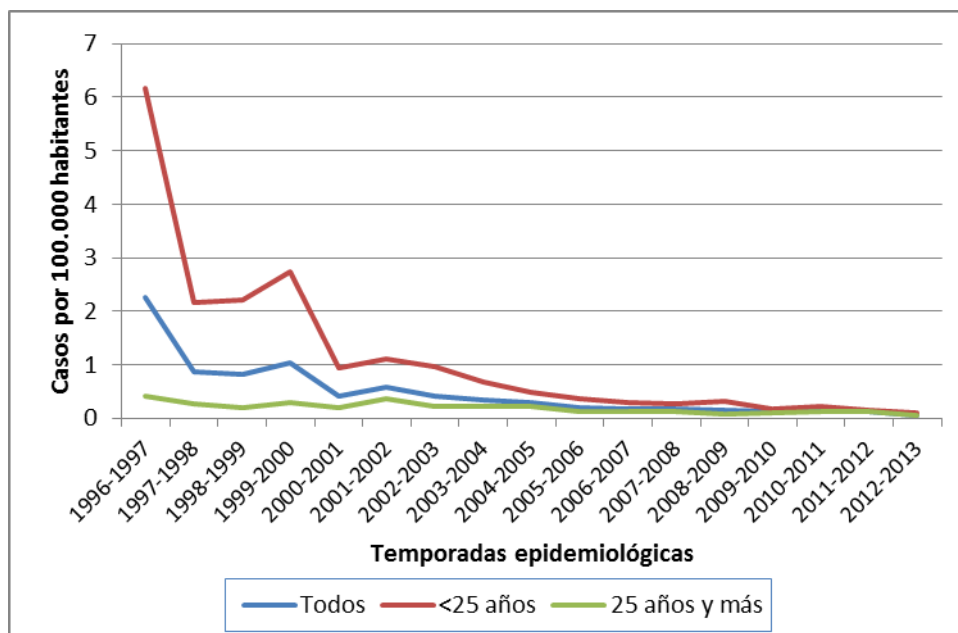


Figura 16. Tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) por temporada epidemiológica de enfermedad meningocócica por serogrupo C (total, <25 y ≥ 25 años). Temporadas 1997-1998 a 2012-2013. España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

La temporada 1996-1997, fue una temporada atípica debido a que en España todavía se observaba una alta incidencia (2,27 casos por 100.000 habitantes) de una cepa hipervirulenta de serogrupo C[125,140]. Entre las temporadas 1997-1998 y 1999-2000 la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C bajo notablemente y permaneció alrededor de los 0,9 casos por 100.000 habitantes. Después de la introducción de la vacuna contra el meningococo C, a finales del año 2000, las tasas disminuyeron notablemente, principalmente en el grupo de <25 años, debido a que fueron objetivo de los programas de vacunación de rutina y captación. Al final del periodo, la incidencia en <25 y en  $\geq 25$  años se fue aproximando. Así en la temporada 2012-2013 la incidencia fue 0,09 y 0,05 casos por 100.000 habitantes, respectivamente para esos grupos de edad. La tasa de incidencia global para esa temporada fue además la menor notificada desde el comienzo de la vigilancia de la enfermedad en España con 0,06 casos por 100.000 habitantes.

El número de casos y la incidencia, por grupos de edad y periodo, se muestran en la [Tabla 17](#). La tasa de incidencia se mostró elevada durante la temporada 1996-1997 (2,27 casos por 100.000 habitantes) debido a la persistencia de la circulación de una cepa hipervirulenta. Desde el periodo pre-vacunal al periodo de la rutina-2 la incidencia decreció de 0,90 a 0,14 casos por 100.000 habitantes.



Grupo de edad	1996/97		Periodo pre-vacunal 1997/98-1999/00		Periodo rutina-1 2000/01-2005/06		Periodo rutina-2 2006/07-2012/13	
	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa	N	Tasa
<1 año	63	17,43	125	11,35	30	1,18	12	0,35
1-4 años	321	21,12	423	9,57	112	1,17	34	0,25
5-14 años	220	4,90	166	1,30	150	0,62	45	0,15
15-24 años	183	2,87	153	0,83	232	0,70	87	0,25
25-44 años	24	0,20	54	0,15	185	0,23	128	0,12
45-64 años	25	0,29	54	0,20	111	0,19	73	0,09
>64 años	33	0,53	56	0,29	107	0,25	52	0,10
Desconocida	28		44	-	1	-	-	-
<b>Todos</b>	<b>897</b>	<b>2,27</b>	<b>1075</b>	<b>0,90</b>	<b>928</b>	<b>0,37</b>	<b>431</b>	<b>0,14</b>

**Tabla 17. Número de casos y tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) por periodo de interés. España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología

En la [Tabla 18](#) podemos observar los ratios entre las tasas de incidencia (IRR) en el periodo correspondiente y el periodo de referencia (periodo pre-vacunal). Durante el periodo de la rutina-1, los grupos de edad que habían sido objetivo de los programas de vacunación de rutina reportaron un descenso notable en la incidencia. Los grupos de edad de <1 y 1-4 años presentaron un descenso del 90% y el 88% ( $p<0,001$ ), respectivamente. Los programas de catch-up tuvieron una mayor cobertura en los niños menores de 6 años y la cobertura fue descendiendo con la edad de vacunación. Debido a esto, la reducción en las tasas de incidencia en los grupos objetivo de los programas de catch-up durante el primer periodo fueron del 53% ( $p<0,001$ ) para el grupo de 5-14 años y del 16%, aunque no significativa estadísticamente ( $p=0,098$ ), para el grupo de 15-24 años.

Grupos de edad	Periodo rutina-1 2000/01-2005/06			Periodo rutina-2 2006/07-2012/13		
	IRR	IC 95%	p-valor	IRR	IC 95%	p-valor
<1 año	0,10	0,070-0,155	<0,001	0,03	0,017-0,056	<0,001
1-4 años	0,12	0,099-0,150	<0,001	0,03	0,019-0,037	<0,001
5-14 años	0,47	0,380-0,591	<0,001	0,11	0,082-0,158	<0,001
15-24 años	0,84	0,686-1,032	0,098	0,31	0,235-0,397	<0,001
25-44 años	1,54	1,139-2,088	0,005	0,83	0,607-1,147	0,264
45-64 años	0,95	0,687-1,317	0,765	0,45	0,317-0,642	<0,001
>64 años	0,88	0,637-1,216	0,439	0,38	0,229-0,488	<0,001
Todos	0,43	0,392-0,468	<0,001	0,16	0,140-0,175	<0,001

Periodo de referencia 1997/98-1999/00

**Tabla 18. Ratios entre las tasas de incidencia (IRR: incidence rate ratios) por periodo de vacunación, para todos y por grupo de edad. Periodo de referencia pre-vacunal: 1997/98-1999/00. España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

En aquellos grupos que no fueron objeto de la vacunación por ser mayores de 19 años en el momento de que se lanzaran las campañas de catch-up, la tasa aumentó en el primer periodo en el grupo de 25-44 años (IRR: 1,54;  $p=0,005$ ). Sin embargo, en los grupos de 45-64 y >64 años no hubo cambios estadísticamente significativos en las tasas, en comparación con el periodo pre-vacunal ( $p=0,765$  y  $p=0,439$ , respectivamente).

Durante el periodo de la rutina-2, las tasas continuaron descendiendo, no solo en los grupos que habían sido objetivo de los planes de vacunación, sino también en los grupos de edad de 45-64 y >64 años. Estos grupos a pesar de no haber sido objeto de ningún plan de vacunación presentaron un descenso en las tasas de incidencia del 55% ( $p<0,001$ ) en el grupo de 45-64 años y del 62% ( $p<0,001$ ) en el grupo de >64 años. El descenso en la incidencia en los adultos entre 25 y 44 años no fue estadísticamente

significativo (IRR: 0,83;  $p=0,264$ ). Sin embargo, se observó un mayor descenso en el grupo de 25-34 años (IRR: 0,64;  $p=0,001$ ), que en el de 35-44 años (IRR: 0,80;  $p=0,372$ ).

El descenso global en las tasas de incidencia durante el segundo periodo fue del 84% ( $p<0,001$ ). El gran descenso en las tasas de incidencia en los grupos objetivo de los planes de vacunación se reflejó indirectamente en el aumento de la media de edad de los casos notificados. Así, la edad media pasó de 13,6 años en el periodo pre-vacunal, a una media de 28,5 años en el periodo de la rutina-1 y, a una media de 33,4 años en el periodo de la rutina-2.

## Letalidad

La [Tabla 19](#) muestra el número de defunciones y la letalidad (%) por periodo. La letalidad en la temporada 1996-1997 y en el periodo pre-vacunal fue similar y se mantuvo alrededor del 10%. Después de la introducción de la vacuna conjugada contra el meningococo C las tasas de letalidad globales aumentaron por encima del 20%. La letalidad fue mayor en los grupos de edad de 45-64 y >64 años. La proporción de casos menores de 25 años fue menor en los periodos de la rutina-1 (54,3%) y rutina-2 (41,3%), en comparación con el periodo pre-vacunal (85,5%), debido a la reducción de la incidencia en los grupos vacunados. Por lo tanto, se esperaba un incremento en la letalidad global debido a la mayor edad media de los casos. Sin embargo, la letalidad aumentó no solo a nivel global sino también por grupo de edad ( $p < 0,001$ ), indicando un cambio en la letalidad global en esos periodos.

Grupo de edad	1996/97			Periodo pre-vacunal 1997/98-1999/00			Periodo rutina-1 2000/01-2005/06			Periodo rutina-2 2006/07-2012/13		
	Fallecidos	Tasa defunción	Letalidad (%)	Fallecidos	Tasa defunción	Letalidad (%)	Fallecidos	Tasa defunción	Letalidad (%)	Fallecidos	Tasa defunción	Letalidad (%)
<1 año	7	1,94	11,1	15	1,36	12,0	6	0,24	20,0	0	0,00	0,0
1-4 años	26	1,71	8,1	39	0,88	9,2	11	0,11	9,8	2	0,01	5,9
5-14 años	15	0,33	6,8	9	0,07	5,4	16	0,07	10,7	9	0,03	20,0
15-24 años	20	0,31	10,9	15	0,08	9,8	48	0,14	20,7	23	0,07	26,4
25-44 años	4	0,03	16,7	6	0,02	11,1	45	0,06	24,3	31	0,03	24,2
45-64 años	5	0,06	20,0	9	0,03	16,7	34	0,06	30,6	23	0,03	31,5
>64 años	9	0,15	27,3	13	0,07	23,2	38	0,09	35,5	12	0,02	23,1
Desconocido	4	-	14,3	7	-	15,9	0	-	0,0	-	-	-
<b>Todos</b>	<b>90</b>	<b>0,23</b>	<b>10,0</b>	<b>113</b>	<b>0,09</b>	<b>10,5</b>	<b>198</b>	<b>0,08</b>	<b>21,3</b>	<b>100</b>	<b>0,03</b>	<b>23,2</b>

**Tabla 19. Número de defunciones, tasa de defunción (defunciones por 100.000 habitantes) y letalidad (%) por grupo de edad y periodo de interés. España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

A pesar del aumento de la letalidad, el descenso de la incidencia se reflejó en un descenso en las tasas de mortalidad debido al meningococo. Las tasas de

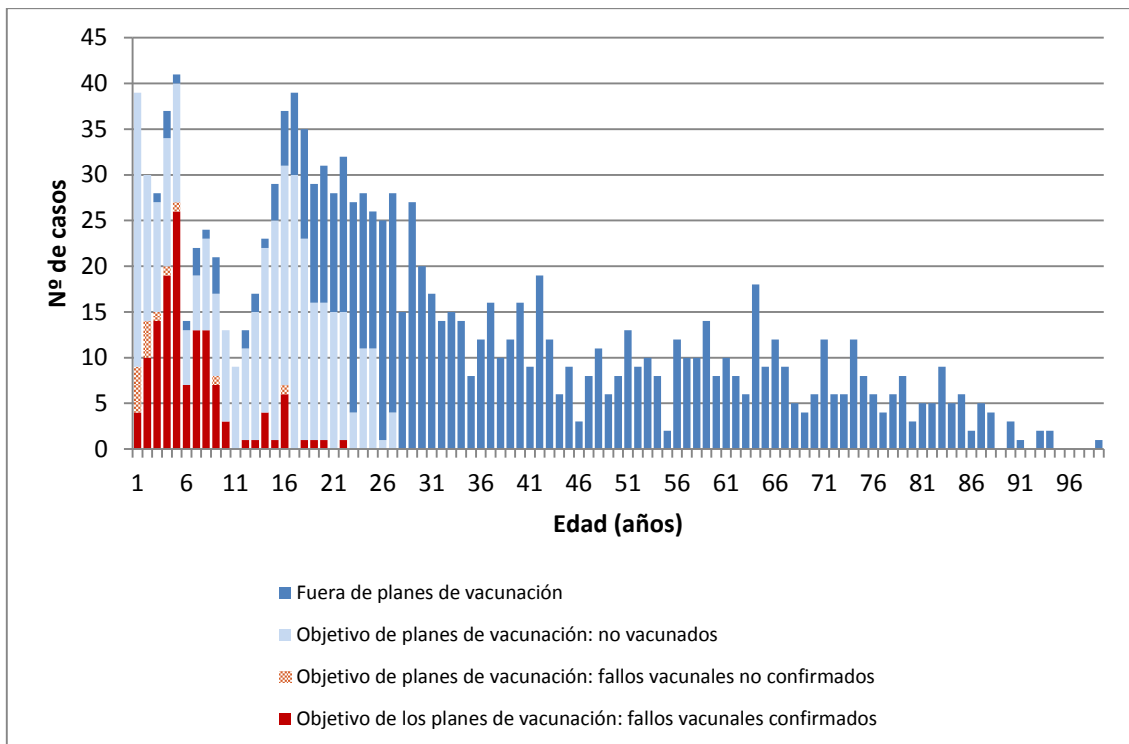
mortalidad fueron 0,09; 0,08 y 0,03 defunciones por 100.000 habitantes en cada uno de los periodos: pre-vacunal, rutina-1 y rutina-2, respectivamente.

Desde la temporada 2006-2007, no se registró ninguna defunción en el grupo de edad de <1 año, ni en menores de 4 años. Dos casos con 4 años de edad fallecieron en el periodo de la rutina-2.

## **4.2. Resultados del estudio de efectividad vacunal de los programas de vacunación de rutina y de refuerzo (catch-up)**

### **4.2.1. Resultados del estudio de la efectividad vacunal global, efectividad vacunal a $\leq 1$ año desde la vacunación y después de 1 año desde la vacunación**

Un total de 1.317 casos confirmados por laboratorio de serogrupo C fueron notificados entre el día 1 de enero del 2001 y el 1 de diciembre del 2013 y fueron incluidos en el estudio de efectividad vacunal. En la [Figura 17](#) se muestra la distribución de los casos notificados en el periodo de estudio por edad en el momento de inicio de síntomas, el estatus de haber sido objetivo de alguno de los planes de vacunación llevados a cabo en su comunidad autónoma (rutina o catch-up) y el estatus de vacunación (fallo vacunal confirmado, no confirmado y no vacunado).



**Figura 17. Distribución de los casos confirmados de serogrupo C notificados entre el 01/01/2001 y el 01/12/2013 por edad en el momento de inicio de síntomas, estatus de haber sido objetivo de alguno de los planes de vacunación llevados a cabo en su comunidad autónoma (rutina o catch-up) y el estatus de vacunación (fallo vacunal confirmado, no confirmado y no vacunado). España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

De ellos, 931 (70,7%) casos no habían sido objetivo de los planes de vacunación (rutina o catch-up) debido a que tenían edad superior a las edades a la que se ofertaba la vacunación (798; 60,6%) o porque fueron caso antes de iniciar las campañas de vacunación (133; 10,1%). Cuatro casos de Ceuta y Melilla fueron eliminados por los criterios de exclusión impuestos; 1 caso porque tenía fecha de inicio de síntomas en el año 2013 y el dato de las coberturas no estaba disponible para ese año; y 5 casos porque habían recibido vacunas polisacáridas (2), tuvieron coberturas vacunales incoherentes (2) o no fueron vacunadas en España (1).

Por lo tanto, 376 (28,5%) casos notificados durante el periodo de estudio fueron objetivo de alguno de los planes de vacunación (rutina o catch-up) desarrollados en el país. Después de la revisión de dichos casos: 123 casos fueron objetivo de la rutina-1 (3 dosis a los 2, 4 y 6 meses); 22 de la rutina-2 (2 dosis a los 2 y 4-6 meses y una dosis de refuerzo al año de edad); y 231 de las campañas de catch-up.

Entre aquellos que fueron objetivo de las campañas de catch-up: 19 tenían entre 6 y 12 meses en el momento de la vacunación y fueron incluidos en el grupo de catch-up 1; 82 tenían >12 y <6 años y fueron incluidos en el grupo de catch-up 2; y 130 tenían entre  $\geq 6$  y <20 años y fueron incluidos en el grupo de catch-up 3.

De los 376 casos seleccionados, 15 fueron considerados como casos sospechosos de fallo vacunal (12 casos parcialmente vacunados, 2 casos con fecha de inicio de síntomas antes de los 14 días desde la vacunación y 1 caso tenía información incompleta sobre su vacunación). En total, 361 casos se incluyeron en el estudio:

- 128 casos habían recibido vacunación correctamente y se consideraron fallo vacunal confirmados.
- 233 casos no habían recibido ninguna dosis y se incluyeron como no vacunados.

De los 128 fallos vacunales confirmados, 83 (64,8%) recibieron la vacuna en un programa de rutina y 45 (35,2%) en un catch-up. Se notificaron 17 defunciones (13,3%) entre los 128 casos con fallo vacunal confirmado y 43 (18,5%) entre los 233 casos no



vacunados. La edad media entre los casos con fallo vacunal confirmado fue 3,77 años (DE: 2,13) para los casos vacunados mediante rutina y de 10,17 años (DE: 10,46) para los vacunados mediante campañas de catch-up.

La efectividad vacunal de la vacuna conjugada contra el meningococo C se muestra en la [Tabla 20](#). La efectividad vacunal fue mayor para la rutina-2 comparada con la rutina-1 (99,3% vs. 90,2%;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, cuando se evaluó la efectividad vacunal a tiempos cortos desde la vacunación (tiempo desde la vacunación  $\leq 1$  año) las diferencias no fueron muy grandes (97,5% vs. 99,8% para la rutina-1 y 2, respectivamente), pero sí estadísticamente significativas ( $p = 0,030$ ). A tiempos superiores a 1 año desde la vacunación, la efectividad vacunal para la rutina-1 fue de 85,1% y para la de la rutina-2 del 89,1%, existiendo una pérdida significativa de efectividad vacunal en ambos casos ( $p < 0,001$ ) con respecto a la  $EV \leq 1$  año.

Las campañas de catch-up mostraron efectividades vacunales heterogéneas, con mayores efectividades vacunales en el catch-up 1 (96,1%) y el catch-up 3 (97,3%) en comparación con el catch-up 2 (94,9%). Sin embargo, la  $EV > 1$  año desde la vacunación para los programas de catch-up presentaron un mayor efectividad vacunal a largo plazo al aumentar la edad (90,7%; 92,6% y 95,7% para las cohortes incluidas en el catch-up 1, 2 y 3, respectivamente). Por lo que las diferencias se deben a una menor  $EV \leq 1$  año desde la vacunación en el grupo de vacunados entre 1 y 5 años de edad.

La efectividad vacunal global incluyendo tanto las cohortes vacunadas mediante la rutina como las vacunadas mediante campañas de catch-up fue 94,8%: 98,8% para la efectividad vacunal  $\leq 1$  año desde la vacunación y 90,9% para  $>1$  año desde la vacunación.

Para evaluar la sensibilidad de nuestras estimaciones, se calculó la EV incluyendo aquellos casos que habían sido clasificados como sospechosos para ver el efecto que tenían en dicha medida. En total 15 casos se consideraron como sospechosos de haber sido fallo vacunal: 7 en la rutina-1; 5 en la rutina-2 y 3 en las campañas de catch-up. La EV global incluyendo estos casos pasó de 94,83% (IC95%: 93,37% a 95,97%) a 94,28% (IC95%: 92,7% a 95,5%). Para la rutina-1 pasó de 90,21% (IC95%: 85,07% a 93,59%) a 89,29% (IC95%: 83,76% a 92,93%); para la rutina-2 de 99,27% (IC95%: 97,48% a 99,79%) a 98,12% (IC95%: 95,33% a 99,24%); y para las campañas de catch-up de 96,00% (IC95%: 94,29% a 97,20%) a 95,73% (IC95%: 93,95% a 96,99%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la EV al incluirlos, a pesar de que descendió ligeramente la EV.

Adicionalmente también se calculó para establecer la sensibilidad a los cambios en las coberturas la EV global si hubiéramos usado las coberturas vacunales anuales (EV: 93,82%; IC95%: 92,14% a 95,14%), en vez de por CCAA (EV: 94,83%; IC95%: 93,37% a 95,97%). Si no hubiéramos rellenado los valores faltantes (44 casos presentaban valores faltantes; 12,19%) en las coberturas por la mediana la EV global hubiera sido 94,81% (IC95%: 93,13% a 96,08%). La EV global, por tanto, si

rellenábamos los datos faltantes como si no, fue similar. De igual forma la EV para los programas de catch up, que era la que se veía afectada por la presencia de datos faltantes tampoco se vio afectada: la efectividad vacunal para el catch-up sin rellenar los datos faltantes fue 96,56% (94,57% a 97,82%) y rellenándolos fue del 96,00% (IC95: 94,29% a 97,20%). La estimación de la EV usando datos de cobertura por CCAA fue, sin embargo, ligeramente superior a cuando usamos datos nacionales.

Se evaluó también el riesgo en el primer año entre los diferentes periodos. Los casos en niños <2 meses fueron similares en los diferentes periodos: 2 en el periodo pre-vacunal; 2 en el periodo de la rutina-1; y 3 en el periodo de la rutina-2. Sin embargo, los casos en niños entre 2 y 3 meses se redujeron de 19 en el periodo pre-vacunal a 9 en el periodo de la rutina-1 y a 2 en el periodo de la rutina-2. Ninguno de los casos <4 meses en el periodo-2 habían recibido ninguna dosis de vacuna.

Cohorte	Edad en el momento de la vacunación contra el meningococo C	Dosis pautadas	Cohorte de nacimiento	Casos confirmados de meningococo por serogrupo C (fallos vacunales confirmados)			% efectividad vacunal (IC95%) <sup>a</sup>			p-valor
				Total	Tiempo desde la vacunación (años)		Total	Tiempo desde la vacunación (años)		
					≤1	>1		≤1	>1	
Rutina-1	2, 4, 6 meses	3	08/2000-09/2006	116 (79)	34 (14)	82 (65)	90,21 (85,07; 93,59)	97,53 (94,69; 98,85)	81,44 (67,36; 89,45)	<0,001
Rutina-2	2, 4-6 meses (+refuerzo >1 año)	3	10/2006-06/10/2013	17 (4)	13 (1)	4 (3)	99,27 (97,48; 99,79)	99,78 (98,28; 99,97)	89,11 (-23,03; 99,04)	0,016
Catch-up				228 (45)	74 (4)	154 (41)	96,00 (94,29; 97,20)	99,23 (97,78; 99,73)	93,79 (90,81; 95,81)	<0,001
Catch-up 1	≥6 and ≤12 meses	2	08/1999-07/2000	19 (7)	8 (1)	11 (6)	96,12 (89,71; 98,53)	99,35 (94,13; 99,93)	90,69 (68,67; 97,23)	0,038
Catch-up 2	>12 meses and <6 años	1	10/1994-09/1999	79 (29)	20 (3)	59 (26)	94,89 (91,67; 96,86)	98,69 (95,34; 99,63)	92,63 (87,24; 95,74)	0,014
Catch-up 3	≥6 años	1	*	130 (9)	46 (0)	84 (9)	97,30 (94,63; 98,65)	100 (-)	95,72 (91,29; 97,90)	-
Global				361 (128)	121 (19)	240 (109)	94,83 (93,37; 95,97)	98,82 (97,96; 99,31)	90,89 (87,79; 93,21)	<0,001

<sup>a</sup>Efectividad vacunal calculada para niños/adolescentes objetivo de los planes de vacunación que han recibido todas las dosis pautadas en comparación de los que no han recibido ninguna. Se excluyen los casos parcialmente vacunados.

**Tabla 20. Efectividad vacunal para la vacuna conjugada contra el meningococo C en las cohortes objetivo de los planes de vacunación. Datos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica entre el 01/01/2001 y el 01/12/2013. España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

#### **4.2.2. Resultados del estudio de la efectividad vacunal por edad de vacunación: global, a $\leq 1$ año desde la vacunación y después de 1 año desde la vacunación.**

Para explorar la efectividad vacunal por edad de vacunación, se comenzó evaluando si las diferentes pautas de vacunación influían en las estimaciones. Se hicieron 3 estimaciones distintas:

- Una de ellas incluyendo, además de la rutina-1 y el catch-up, la rutina-2 (casos confirmados, vacunados con 3 dosis al año de edad, y no confirmados, con dos dosis a los 6 meses).
- Una segunda estimación eliminando los casos confirmados de la rutina-2, debido a que al año tienen 3 dosis mientras que el catch-up al año administra 1 dosis. Esto redujo la efectividad vacunal en vacunados al año de edad de 98,13% a 93,74%.
- Una tercera estimación eliminando la rutina-2 totalmente, ya que a los 6 meses administra 2 dosis y, la rutina-1, 3 dosis. Con esto la EV en vacunados antes del año de edad pasó de 91,16% a 91,48%.

Finalmente, de las tres estimaciones nos quedamos con la que incluía la rutina-1 y el catch-up únicamente, ya que nos pareció que comprendía una tendencia descendente en el número de las dosis que pudiera explicar el efecto de la edad. Esto incluía casos con 3 dosis en niños menores de 6 meses, 2 dosis en niños entre 6 y 12 meses y 1 dosis en aquellos vacunados a partir del año de edad

Estimamos la efectividad vacunal introduciendo la variable edad de vacunación como variable continua en un modelo de regresión logística. En la siguiente tabla se muestran tanto las estimaciones puntuales como las estimaciones obtenidas mediante regresión logística y el porcentaje de aumento estimado de la efectividad vacunal al aumentar la edad de vacunación, teniendo como referencia la edad 0 años ([Tabla 21](#)).

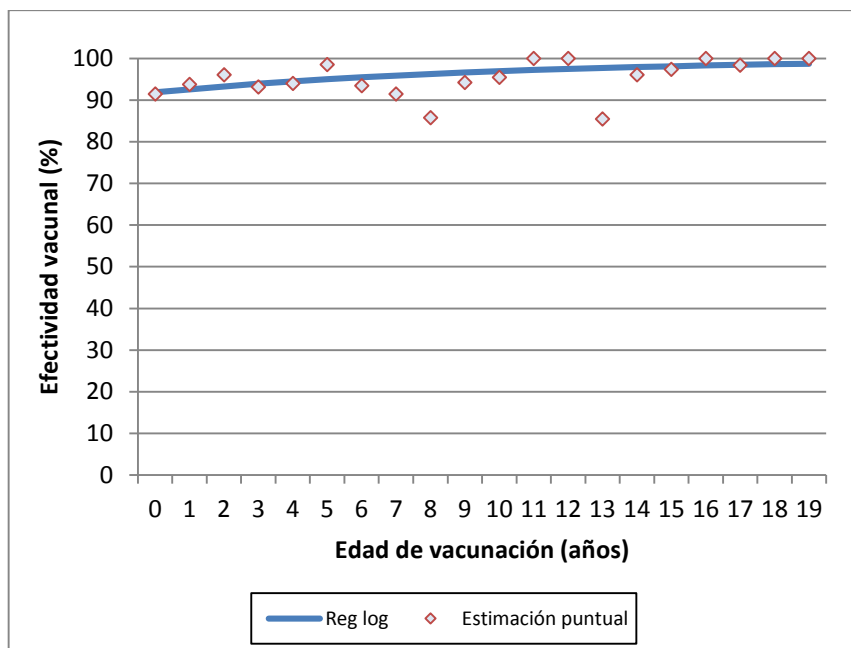
Edad de vacunación (años)	Fallos vacunales (Casos totales)	Efectividad vacunal puntual			Efectividad vacunal estimada por reg. Logística			
		EV (%)	IC95%sup	IC95%inf	EV (%)	IC95%sup	IC95%inf	% aumento (ref. tiempo=0)
0	87 (136)	91,48	94,16	87,56	91,83	94,06	88,76	0,00
1	8 (19)	93,74	97,6	83,67	92,59	94,92	89,18	0,83
2	6 (18)	96,07	98,6	88,93	93,28	95,66	89,59	1,58
3	7 (15)	93,13	97,7	79,5	93,91	96,29	89,98	2,26
4	4 (11)	93,98	98,37	77,74	94,47	96,83	90,36	2,88
5	1 (9)	98,54	99,83	87,39	94,99	97,29	90,72	3,44
6	3 (7)	93,43	98,69	67,04	95,45	97,69	91,07	3,95
7	1 (6)	91,47	99,04	24,07	95,88	98,02	91,41	4,41
8	2 (7)	85,77	97,3	25,02	96,26	98,31	91,73	4,83
9	1 (7)	94,17	99,31	50,9	96,61	98,56	92,04	5,21
10	1 (6)	95,44	99,54	54,91	96,93	98,77	92,34	5,55
11	0 (1)	100	-	-	97,21	98,95	92,63	5,86
12	0 (2)	100	-	-	97,47	99,10	92,90	6,15
13	1 (3)	85,42	98,78	-73,97	97,71	99,23	93,17	6,40
14	1 (9)	96,04	99,52	67,68	97,92	99,34	93,43	6,64
15	1 (9)	97,33	99,7	76,07	98,11	99,44	93,67	6,85
16	0 (15)	100	-	-	98,29	99,52	93,91	7,04
17	1 (29)	98,34	99,78	87,63	98,45	99,59	94,14	7,21
18	0 (21)	100	-	-	98,59	99,65	94,36	7,37
19	0 (15)	100	-	-	98,72	99,70	94,57	7,51

**Tabla 21. Efectividad vacunal por edad de vacunación (estimaciones puntuales y obtenidas por regresión logística) para casos incluidos en la rutina-1 y en los programas de catch-up y porcentaje de aumento de la efectividad vacunal por edad de vacunación (Referencia: edad 0 años). España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

La [Figura 18](#) muestra el aumento de la efectividad vacunal para la rutina-1 y las campañas de catch up con la edad de vacunación, recogido en la tabla anterior. Se observa, que a pesar de que las estimaciones puntuales sufren fluctuaciones debidas a que el número de casos por edad de vacunación no es muy elevado, la estimación lograda mediante regresión logística parece ajustarse a las estimaciones puntuales.

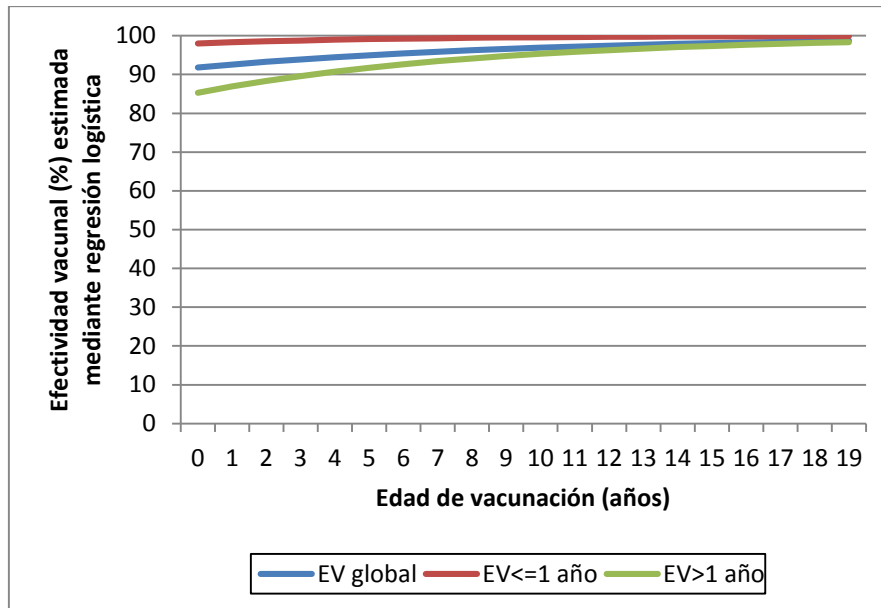
A mayores edades se observó un incremento en la efectividad vacunal, que fue mayor del 98% en los vacunados con 1 dosis después de los 14 años de edad.



**Figura 18. Efectividad vacunal global por edad de vacunación (estimaciones puntuales y obtenidas por regresión logística) para casos incluidos en la rutina-1 y en los programas de catch-up. España.**  
Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Calculamos igualmente la efectividad vacunal por edad de vacunación a  $\leq 1$  año desde la vacunación y  $>1$  desde la vacunación mediante regresión logística. Como podemos observar en la [Figura 19](#) y en la [Tabla 22](#) la  $EV \leq 1$  año desde la vacunación fue muy estable independientemente de la edad de los casos, siendo la estimación del 98,02% en menores de 1 año y alcanzando el 99,91% de efectividad vacunal (% de aumento=1,93%) en vacunados a los 19 años. La efectividad vacunal a largo plazo, sin embargo, aumentó notablemente (% de aumento=15,25%) en vacunados a los 19 años ( $EV=98,34\%$ ) frente a vacunados antes del año de edad ( $EV=83,33\%$ ).





**Figura 19. Estimaciones de la efectividad global, a  $\leq 1$  año y  $> 1$  año desde la vacunación mediante regresión logística por edad de vacunación. España.**  
Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

Las diferencias entre la efectividad vacunal a  $\leq 1$  año y  $> 1$  año desde la última dosis de vacuna fueron disminuyendo al aumentar la edad. Así pues, la EV $>1$  comparada con la EV $\leq 1$  pasó de ser un 12,69% menor ( $p < 0,001$ ) en vacunados antes del año de edad a ser 1,57% menor, aunque no de forma significativa, en los vacunados a los 19 años de edad.

Edad de vacunación (años)	Fallos vacunales (Casos totales)	Efectividad vacunal ≤1 año estimada por reg. Logística				% aumento (ref. tiempo=0)	Fallos vacunales (Casos totales)	Efectividad vacunal >1 año estimada por reg. Logística				% aumento (ref. tiempo=0)
		EV	IC95%sup	IC95%inf				EV	IC95%sup	IC95%inf		
0	15 (42)	98,02	98,96	96,22	-	72 (94)	85,33	90,17	78,11	-		
1	1 (6)	98,32	99,32	95,82	0,30	7 (13)	86,92	91,80	79,12	1,86		
2	0 (6)	98,57	99,56	95,37	0,56	6 (12)	88,34	93,17	80,09	3,53		
3	1 (3)	98,79	99,71	94,87	0,78	6 (12)	89,60	94,31	81,01	5,01		
4	0 (0)	98,97	99,81	94,32	0,97	4 (11)	90,73	95,25	81,89	6,33		
5		99,12	99,88	93,71	1,12	1 (6)	91,73	96,04	82,73	7,51		
6	1 (2)	99,26	99,92	93,04	1,26	2 (5)	92,63	96,70	83,53	8,56		
7	0 (4)	99,37	99,95	92,29	1,37	1 (2)	93,43	97,25	84,29	9,49		
8	0 (1)	99,46	99,97	91,46	1,47	2 (6)	94,14	97,71	85,02	10,33		
9	0 (2)	99,54	99,98	90,55	1,55	1 (5)	94,78	98,09	85,72	11,07		
10	0 (1)	99,61	99,99	89,54	1,62	1 (5)	95,34	98,41	86,38	11,74		
11	0 (0)	99,67	99,99	88,41	1,68	0 (1)	95,85	98,67	87,01	12,33		
12	0 (1)	99,72	99,99	87,17	1,73	0 (1)	96,30	98,89	87,61	12,86		
13	0 (2)	99,76	100,00	85,80	1,78	1 (1)	96,70	99,08	88,19	13,33		
14	0 (1)	99,80	100,00	84,27	1,81	1 (8)	97,06	99,23	88,73	13,75		
15	0 (2)	99,83	100,00	82,59	1,84	1 (7)	97,38	99,36	89,25	14,12		
16	0 (5)	99,85	100,00	80,72	1,87	0 (10)	97,66	99,47	89,75	14,45		
17	0 (10)	99,88	100,00	78,65	1,89	1 (19)	97,91	99,56	90,23	14,75		
18	0 (10)	99,89	100,00	76,36	1,91	0 (11)	98,14	99,63	90,68	15,02		
19	0 (7)	99,91	100,00	73,83	1,93	0 (8)	98,34	99,69	91,11	15,25		

**Tabla 22. Efectividad vacunal a tiempo ≤1 año y >1 año desde la vacunación calculado mediante regresión logística. España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

### 4.2.3. Resultados de la evaluación de la pérdida de la efectividad vacunal a largo plazo relacionada con la edad de vacunación

De los 361 casos incluidos en el artículo I[138] se excluyeron los 17 casos vacunados mediante la rutina-2. Principalmente, debido al efecto que hemos descrito en el punto anterior referente a la sobreestimación de la EV en vacunados al año de edad al incluir la rutina-2. Adicionalmente, se incluyó un nuevo caso que había sido declarado durante el mes de diciembre de 2013 a la Red Nacional de Vigilancia. Por lo tanto, 345 casos fueron incluidos en el estudio de pérdida de efectividad vacunal a largo plazo. La [Tabla 23](#) muestra el número de fallos vacunales, el promedio y rango de coberturas por programa de vacunación y grupo de edad.

Grupo de vacunación	Programa de vacunación	Edad de vacunación	Dosis pautadas	Cobertura media (Rango)	Fallos vacunales confirmados	Total casos	% fallos vacunales
1.	Rutina+catch-up	<1 año	2-3	93,98% (68,13%; 99,37%)	87	136	63,97
	Rutina	2-4-6 meses	3	94,21% (68,13%; 99,37%)	80	117	68,38
	Catch-up	6-11 meses	2	92,57% (86,10%; 98,90%)	7	19	36,84
2.	Catch-up	1-11 años	1	84,75% (45,80%; 97,50%)	34	106	32,08
3.	Catch-up	12-19 años	1	67,70% (45,80%; 95,80%)	4	103	3,88
Todos	Rutina+catch-up	0-19 años	1-3	83,30% (45,80%; 99,37%)	125	345	36,23

\*Cada caso fue ajustado por la cobertura del programa de vacunación del que fue objetivo en su CCAA. Las medias y rangos de coberturas que se muestran en esta tabla son las medias y los rangos de los casos incluidos, no del total de los programas de vacunación.

**Tabla 23. Fallos vacunales, coberturas medias y rango de coberturas (por grupo y programa de vacunación). España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

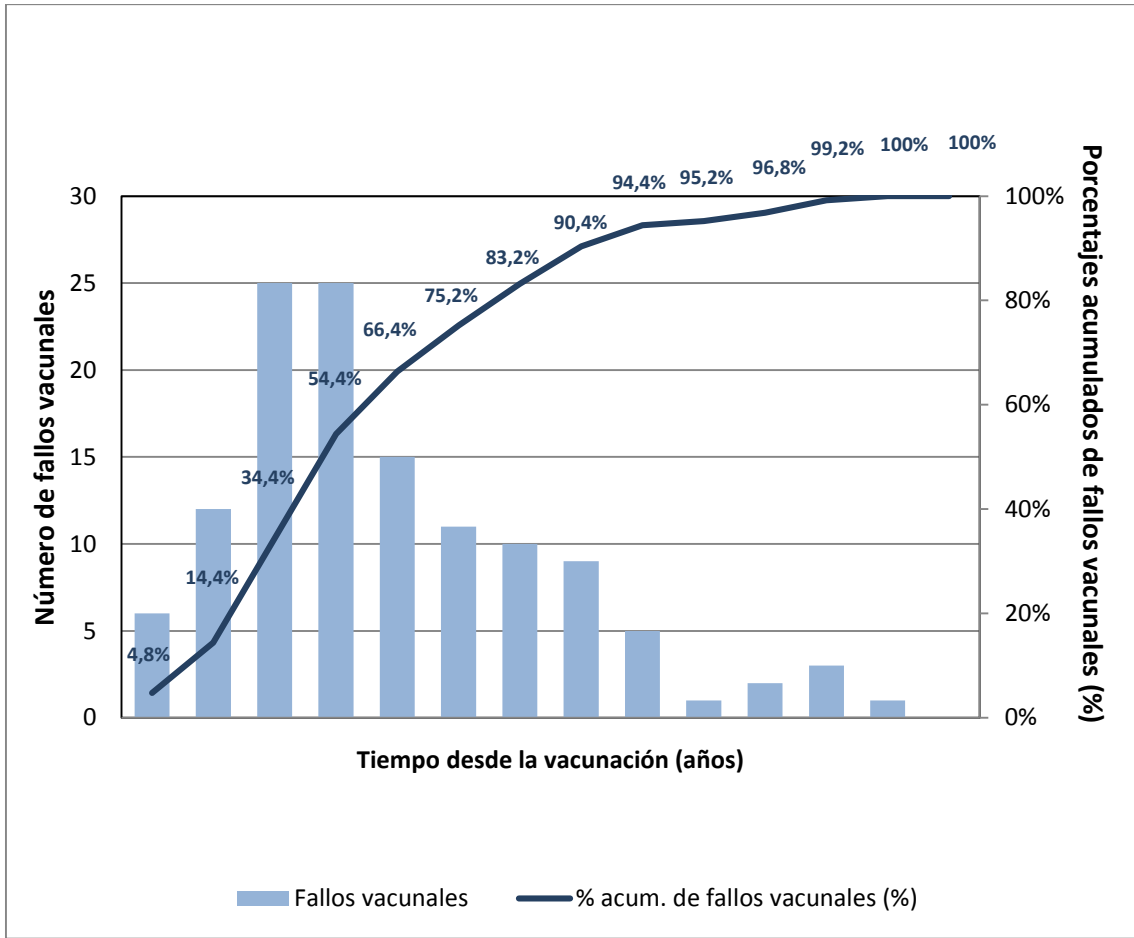
La distribución del número de casos fue similar entre los grupos de edad. De los 345 casos confirmados de meningococo C incluidos en nuestro análisis, 125 (36,23%) fueron casos confirmados de fallo vacunal. La proporción de los fallos vacunales fue

mayor en los niños vacunados mediante la rutina-1 (68,38%) que en los vacunados mediante programas de catch-up (19,74%) a cualquier edad.

Teniendo en cuenta la edad de vacunación, la proporción de fallos vacunales descendió al aumentar la edad de vacunación. En aquellos vacunados antes del año de edad fue del 63,97%, bajando al 36,84% en aquellos vacunados entre los 1 y los 11 años y al 3,88% en aquellos vacunados entre los 12 y los 19 años.

Cuando estudiamos la distribución de los fallos vacunales por el tiempo desde la vacunación ( $time_{sv}$ ) observamos que solo el 4,8% de los fallos vacunales fueron notificados durante el primer año desde la vacunación. La notificación de fallos vacunales aumentó notablemente después del segundo año desde la vacunación ([Figura 20](#)) y continuaron representando aproximadamente el 50% de los casos hasta el sexto año desde la vacunación.

La tasa de mortalidad fue similar en los fallos vacunales (14,75%) y en los casos no vacunados (19,27%), aunque ligeramente menor en los fallos vacunales. El odds ratio (OR) para el evento de muerte en los fallos vacunales vs. no vacunados, ajustado por la edad en el momento de inicio de síntomas, mostró que no había diferencias entre vacunados y no vacunados (OR: 0,95;  $p=0,886$ ). Sí que se observó una relación entre el fallecimiento y la edad en el momento del comienzo de los síntomas (OR: 1,04;  $p=0,037$ ).



Tiempo desde la vacunación (Años)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Total
Fallos vacunales	6	12	25	25	15	11	10	9	5	1	2	3	1	0	125
Nº casos total	51	57	66	38	37	21	16	21	16	3	8	6	4	1	345
%	11.76	21.05	37.88	65.79	40.54	52.38	62.50	42.86	31.25	33.33	25.00	50.00	25.00	0.00	36.23

**Figura 20. Distribución de los fallos vacunales por tiempo desde la vacunación (años). España.**  
Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

### ***Modelos para estimar la efectividad vacunal a largo plazo***

La [Tabla 24](#) muestra la efectividad vacunal obtenida mediante estimaciones puntuales, regresión logística simple y un modelo de regresión con *rc-splines*. Aunque los casos notificados estaban más concentrados a tiempos cortos desde la vacunación, un total de 27,8% (96/345) desarrollaron la enfermedad  $\geq 5$  años desde la vacunación y nos permitieron realizar estimaciones a largo plazo. La distribución de los casos en el tiempo desde la vacunación fue similar en todos los grupos. El 23,5% en los vacunados antes del año fueron caso  $\geq 5$  años después de la vacunación, el 32,1% en los vacunados a los 1-11 años y el 29,1% en los vacunados a los 12-19 años.

Las estimaciones puntuales de la efectividad vacunal para cada tiempo desde la vacunación ( $\text{time}_{sv}$ ) fueron irregulares debido al bajo número de eventos por unidad de tiempo ([Tabla 24](#)). Observamos un descenso importante en la efectividad vacunal relacionada con el aumento del porcentaje de fallos vacunales  $\approx 3$  años desde la última dosis pautada para todos los casos, para aquellos vacunados antes del año y para los vacunados entre 1 y 11 años de edad. En el grupo de los vacunados entre los 12 y los 19 años la efectividad vacunal permaneció estable y cercana al 100% independientemente del tiempo desde la vacunación transcurrido, a excepción de un pequeño descenso a los dos años desde la vacunación en el que la efectividad vacunal descendió ligeramente ( $\text{VE}_{2 \text{ años desde la vacunación}} = 87,91\%$ ; IC95%: 53,29% a 96,87%).

El modelo de regresión logística simple mostró que el descenso en la efectividad vacunal relacionado con el aumento de fallos vacunales no seguía un modelo lineal. Por lo tanto, la asociación no lineal entre las variables se evaluó mediante un modelo de regresión logística con *rc-splines*. Los modelos se rechazaron cuando los parámetros obtenidos no eran estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) o el test de Wald no pudo rechazar la hipótesis nula de linealidad para el nudo ( $p > 0,05$ ).

Los modelos con dos nudos (el mínimo necesario) ajustaron peor que los modelos con tres nudos. Al introducir un nudo adicional (modelo con 4 nudos) todos los modelos fueron rechazados. De todos los modelos con 3 nudos obtenidos: el mejor AIC, con parámetros estadísticamente significativos y test de Wald con  $p < 0,05$  se dio para cuando se introdujo los nudos a tiempos desde la vacunación de 2, 3 y 4 años para todos, los vacunados antes del año de edad y los vacunados entre 1 y 11 años.

Aunque se observaba un descenso puntual en la efectividad vacunal en los vacunados entre 12 y 19 años, todos los modelos que se comprobaron fueron rechazados. Esto ocurrió incluso cuando se incluía un nudo a tiempo desde la vacunación de 2 años. De forma que en este caso se utilizó una regresión logística simple para estimar la efectividad vacunal por tiempo desde la vacunación.

Todos los grupos	Tiempo desde la vacunación (años)										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Fallos vacunales (Total de casos)</b>	<b>6 (51)</b>	<b>12 (57)</b>	<b>25 (66)</b>	<b>25 (38)</b>	<b>15 (37)</b>	<b>11 (21)</b>	<b>10 (16)</b>	<b>9 (21)</b>	<b>5 (16)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>2 (8)</b>
<b>EV (estimaciones puntuales)</b>	98,81	98,20	95,04	80,03	91,92	91,58	82,32	82,81	91,70	90,96	95,07
<b>(IC 95%)</b>	(96,91;99,54)	(96,27;99,13)	(91,36;97,15)	(56,73;90,79)	(82,16;96,34)	(77,93;96,79)	(43,79;94,44)	(56,02;93,28)	(72,51;97,50)	(-0,14;99,28)	(71,03;99,16)
<b>EV (regresión logística simple)</b>	96,93	96,32	95,59	94,71	93,67	92,42	90,91	89,12	86,96	84,38	81,29
<b>(IC 95%)</b>	(95,41;97,94)	(94,82;97,38)	(94,10;96,70)	(93,14;95,93)	(91,82;95,10)	(89,99;94,25)	(87,48;93,41)	(84,12;92,54)	(79,68;91,64)	(73,86;90,67)	(66,26;89,63)
<b>EV (reg. logística rc-splines)</b>	99,12	97,81	94,54	88,44	87,16	87,86	88,53	89,16	89,76	90,32	90,85
<b>(IC 95%)</b>	(98,18;99,57)	(96,57;98,60)	(92,49;96,03)	(82,37;92,42)	(80,97;91,34)	(82,89;91,39)	(83,85;91,85)	(83,99;92,66)	(83,56;93,62)	(82,79;94,56)	(81,77;95,41)
<b>&lt;1 año; 2-3 dosis</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Fallos vacunales (Total de casos)</b>	<b>4(17)</b>	<b>11(25)</b>	<b>14(26)</b>	<b>17(19)</b>	<b>14(17)</b>	<b>8(11)</b>	<b>9(9)</b>	<b>6(6)</b>	<b>3(4)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(1)</b>
<b>EV (estimaciones puntuales)</b>	98,95	96,94	94,70	62,05	79,84	89,55	*	*	68,18	***	***
<b>(IC 95%)</b>	(96,47;99,69)	(92,59;98,74)	(87,83;97,69)	(-69,54;91,51)	(27,37;94,41)	(58,73;97,35)			(-273,36;97,29)		
<b>EV (regresión logística simple)</b>	98,02	96,65	94,32	90,37	83,67	72,30	53,03	20,36	**	**	**
<b>(IC 95%)</b>	(96,13;98,99)	(94,39;98,00)	(91,35;96,27)	(85,19;93,74)	(71,99;90,47)	(44,09;86,28)	(-14,43;80,72)	(-137,06;73,24)			
<b>EV (reg. logística rc-splines)</b>	99,04	97,27	92,27	81,23	75,28	72,07	68,45	64,36	59,73	54,50	48,60
<b>(IC 95%)</b>	(97,56;99,62)	(95,18;98,45)	(87,10;95,37)	(61,31;90,89)	(52,87;87,04)	(47,45;85,16)	(30,11;85,76)	(-2,48;87,60)	(-56,79;89,66)	(-144,65;91,54)	(-285,67;93,15)
<b>1-11 años; 1 dosis</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Fallos vacunales (Total de casos)</b>	<b>2(6)</b>	<b>1(22)</b>	<b>8(28)</b>	<b>8(10)</b>	<b>1(6)</b>	<b>3(6)</b>	<b>1(2)</b>	<b>2(5)</b>	<b>2(3)</b>	<b>1(2)</b>	<b>2(6)</b>
<b>EV (estimaciones puntuales)</b>	91,81	99,55	96,49	53,38	97,33	83,42	92,64	84,44	66,68	84,80	91,75
<b>(IC 95%)</b>	(31,42;99,02)	(96,53;99,94)	(91,64;98,52)	(-136,52;90,81)	(75,08;99,71)	(9,65;96,96)	(-53,36;99,65)	(-11,78;97,83)	(-746,81;98,69)	(-189,81;99,20)	(47,97;98,69)
<b>EV (regresión logística simple)</b>	96,85	96,39	95,85	95,25	94,55	93,75	92,83	91,78	90,57	89,19	87,61
<b>(IC 95%)</b>	(93,76;98,41)	(93,44;98,01)	(93,00;97,55)	(92,38;97,03)	(91,49;96,51)	(90,18;96,02)	(88,32;95,60)	(85,76;95,26)	(82,34;94,97)	(77,85;94,73)	(71,99;94,52)
<b>EV (reg. logística rc-splines)</b>	99,45	98,40	95,40	88,96	87,29	87,83	88,34	88,83	89,30	89,75	90,18
<b>(IC 95%)</b>	(97,18;99,89)	(95,81;99,39)	(91,94;97,37)	(76,07;94,90)	(72,78;94,07)	(76,37;93,73)	(78,63;93,64)	(79,62;93,88)	(79,48;94,42)	(78,43;95,13)	(76,64;95,88)
<b>12-19 años; 1 dosis</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Fallos vacunales (Total de casos)</b>	<b>0(28)</b>	<b>0(10)</b>	<b>3(12)</b>	<b>0(9)</b>	<b>0(14)</b>	<b>0(4)</b>	<b>0(5)</b>	<b>1(10)</b>	<b>0(9)</b>	<b>0(1)</b>	<b>0(1)</b>
<b>EV (estimaciones puntuales)</b>	100*	100*	87,91	100*	100*	100*	100*	96,05	100*	***	***
<b>(IC 95%)</b>	-	-	(53,29;96,87)	-	-	-	-	(68,59;99,50)	-		
<b>EV (regresión logística simple)</b>	98,55	98,54	98,53	98,52	98,51	98,50	98,49	98,48	98,46	98,45	98,44
<b>(IC 95%)</b>	(93,44;99,68)	(94,78;99,59)	(95,59;99,51)	(95,91;99,46)	(95,76;99,47)	(95,10;99,54)	(93,91;99,62)	(92,07;99,71)	(89,38;99,78)	(85,52;99,83)	(80,05;99,88)

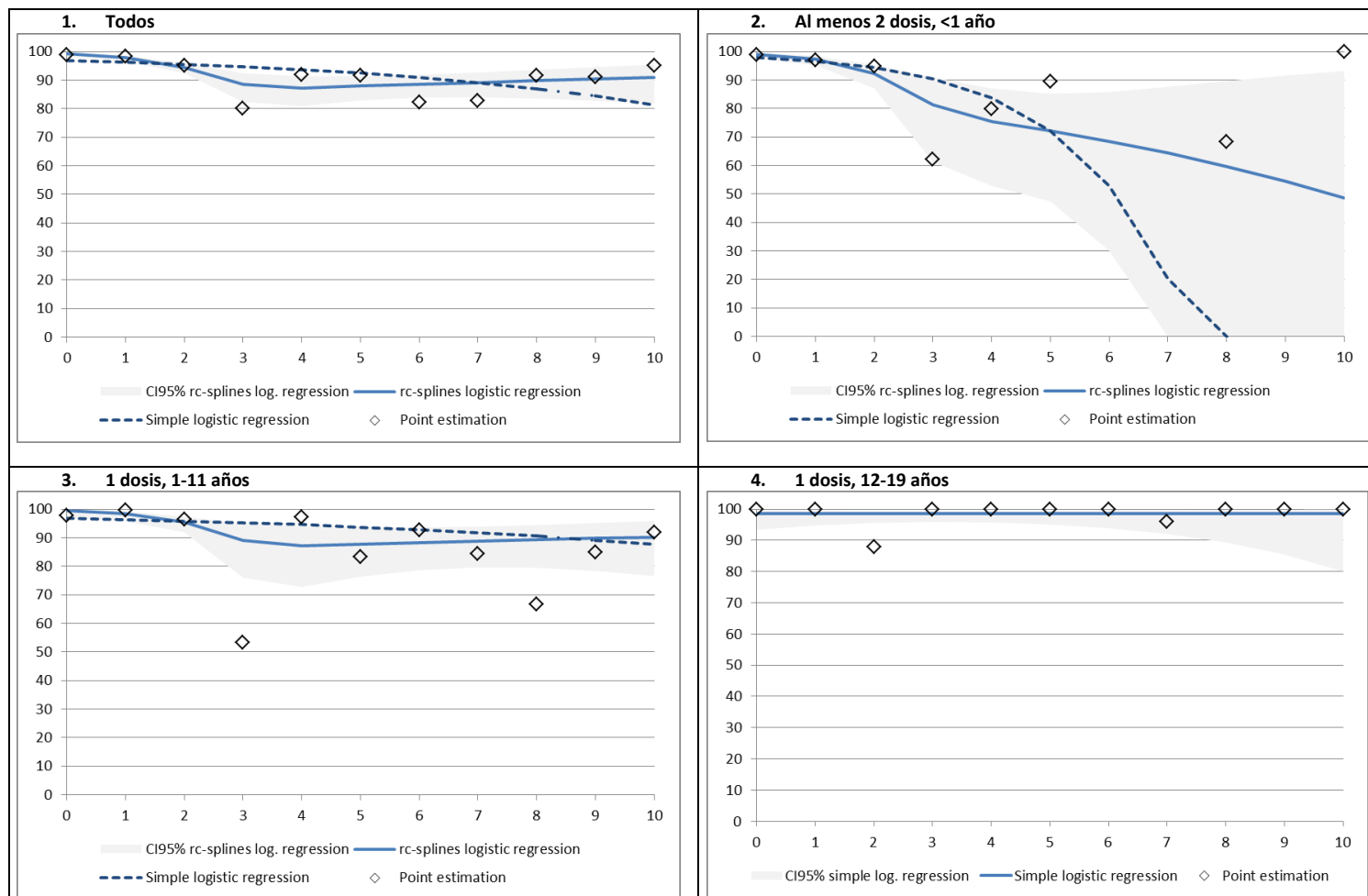
\* Todos los casos se incluían en el mismo grupo (fallos vacunales o no vacunados). Si todos los casos fueron no vacunados consideramos ≈100% de EV. Si fueron fallos vacunales no pudimos asumir 0% de EV.

\*\* Valores negativos de EV (EV ≤ 0%).

\*\*\* Observaciones insuficientes. No se calculó la EV para un único evento.

**Tabla 24. Efectividad vacunal (EV) por tiempo desde la vacunación calculada mediante estimación puntual, regresión logística simple y regresión logística con *rc-splines* (si aplicaba). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.**





**Figura 21. Estimaciones puntuales, por regresión logística simple y por regresión logística con *rc-splines* (si aplicaba) por tiempo desde la vacunación (años): para todos los casos (1); para aquellos con 2-3 dosis antes del año de edad (2); para aquellos con 1 dosis entre los 1-11 años (3); y para aquellos con 1 dosis entre los 12-19 años (4). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.**

### ***Cambios en la efectividad vacunal en el tiempo desde la vacunación***

En la [Figura 21](#), se muestran las estimaciones obtenidas. La efectividad vacunal por tiempo desde la vacunación a tiempos 0 o 1 años desde la vacunación fue cercana al 100% para las estimaciones puntuales y los modelos en los grupos de vacunación.

La regresión logística simple mostró un descenso gradual en la efectividad vacunal incompatible con las estimaciones puntuales a largo plazo, excepto en el grupo de vacunados 12 a 19 años. En particular, en aquellos vacunados antes del año de edad el efecto fue muy marcado y la regresión logística simple estimó una efectividad vacunal del 0% a tiempo 8 años desde la vacunación, algo que no correlaciona con la epidemiología de la enfermedad.

Usando el modelo de regresión logística con *rc-splines*, se lograba un mejor ajuste para todos, los vacunados antes del año de edad y los vacunados entre 1 y 11 años. Con este método se estimó el porcentaje de cambio en la estimación de la efectividad vacunal a tiempo 10 años desde la vacunación con respecto a tiempo 0 años en -8,3% (de 99,12% a 90,85%) para todos; -50,9% (de 99,04% a 48,60%) en aquellos vacunados antes del año de edad; y del -9,3% (de 99,45% a 90,18%) en aquellos vacunados entre 1 y 11 años de edad. Hay que tener en cuenta que esta medida de EV no es acumulada, sino que estimaría la EV a tiempos concretos. Por lo tanto, lo que podríamos decir gracias a estos modelos es que la EV no tiene un comportamiento lineal en relación al tiempo, sino que desciende de forma marcada a los 3 años desde la vacunación y luego, en el caso de vacunados antes del año sigue descendiendo, mientras que en vacunados entre 1-11 años aumenta ligeramente.

Si nos fijamos en la caída más acusada de la EV a tiempos cortos, parece que una parte de la población al perder los anticuerpos circulantes aparece como caso pronto en el tiempo. Esto podría estar relacionado con otros factores individuales (otras patologías o características individuales del paciente) que supusieran una especial susceptibilidad, nada más perder la protección. Lo que explicaría la caída en la EV a tiempos 2-3 años y su posterior recuperación con un patrón más parecido al que hemos descrito en el Escenario B de la [Figura 14](#). Por tanto, la cinética de pérdida de EV por tiempo desde la vacunación no es similar a la de la pérdida de anticuerpos, que es exponencial.

Para aquellos vacunados entre los 12 y 19 años, debido al bajo número de fallos vacunales, aunque se observó un descenso leve en la efectividad vacunal encontrado a los 2 años desde la vacunación, los modelos con *rc-splines* fueron rechazados. Por tanto, para este grupo se estimó la efectividad vacunal con un modelo de regresión logística simple. Después de 10 años desde la vacunación no se observó pérdida en la efectividad vacunal (%descenso=0,11%;  $p= 0,968$ ) con este modelo.

### ***Efecto de la pérdida de efectividad vacunal en el tiempo sobre la efectividad vacunal acumulada***

Debido a que las estimaciones presentadas anteriormente son para el valor de la efectividad vacunal a un tiempo concreto desde la vacunación, quisimos ver a fecha final del estudio (31 de diciembre del 2013) como la incorporación de casos detectados a tiempos distintos desde la vacunación iban afectado la efectividad vacunal acumulada. La efectividad vacunal acumulada es la que se utiliza y se presenta normalmente como efectividad vacunal global en los estudios presentados, por nuestro y otros países, anteriormente.

Tal y como hemos presentado las estimaciones para los diferentes tiempos desde la vacunación esperaríamos que la efectividad vacunal acumulada se viera afectada especialmente cuando el programa de vacunación llevara al menos 3 años en marcha. Esto se debería a que la mayor pérdida de efectividad en nuestro caso se vio en aquellas personas con tiempos desde la vacunación  $\geq 3$  años. Este efecto se observaría especialmente en planes de vacunación implantados en menores de 1 año.

En la [Tabla 25](#) mostramos para fecha 31 de diciembre del 2013 como la entrada de casos a diferentes tiempos desde la vacunación ha ido penalizando la efectividad vacunal acumulada. La efectividad vacunal a tiempos  $\leq 0$  y  $\leq 1$  año desde la vacunación para todos los grupos y por grupo de vacunación, se mostraron elevadas. La mayor caída en la efectividad vacunal acumulada fue cuando se incorporaron casos con fallos vacunales tras tres años desde la vacunación. Tras lo cual, aunque la efectividad

vacunal continuó decreciendo lo hizo de forma más moderada, aunque el descenso progresivo fue mayor para los vacunados antes del año de edad que para los vacunados entre 1 y 11 años. En el caso de los vacunados entre los 12 y los 19 años, la efectividad vacunal se mantuvo alrededor 98,5% según iban incorporándose nuevos casos, aunque la efectividad vacunal antes de los 2 años desde la vacunación fue del 100%. Estos datos reflejan cómo se va perdiendo la EV en el tiempo en las cohortes vacunadas. Algo que se tiene que tener en cuenta en programas de vacunación en recién nacidos, ya que pierden la protección pronto en el tiempo y, por tanto, se van a ir creando bolsas de susceptibles que pueden influenciar la dinámica de la enfermedad en el futuro.

Si nos fijamos, sin embargo, en el descenso en la EV acumulada por tiempo desde la vacunación, esta sí sigue una cinética exponencial, como la que se describe en el escenario B de la [Figura 14](#).

Efectividad vacunal acumulada		Tiempo desde la vacunación (años)											
		≤0	≤1	≤2	≤3	≤4	≤5	≤6	≤7	≤8	≤9	≤10	Total (≤13 años)
Todos los grupos	Fallos vacunales (Total de casos)	6(51)	18(108)	43(174)	68(212)	83(249)	94(270)	104(286)	113(307)	118(323)	119(326)	121(334)	125(345)
	EV (IC 95%)	98,81 (96,91;99,54)	98,47 (97,27;99,14)	97,32 (96,04;98,19)	95,95 (94,35;97,09)	95,52 (93,93;96,70)	95,26 (93,67;96,45)	94,86 (93,21;96,11)	94,40 (92,67;95,72)	94,30 (92,59;95,61)	94,27 (92,56;95,59)	94,29 (92,61;95,59)	94,18 (92,49;95,48)
<1 año; 2-3 dosis	Fallos vacunales (Total de casos)	4(17)	15(42)	29(68)	46(87)	60(104)	68(115)	77(124)	83(130)	86(134)	86(134)	86(135)	87(136)
	EV (IC 95%)	98,95 (96,47;99,69)	97,96 (95,89;98,99)	96,99 (94,89;98,23)	95,23 (92,43;96,99)	94,09 (90,98;96,12)	93,76 (90,68;95,83)	92,76 (89,30;95,10)	91,74 (87,85;94,39)	91,41 (87,42;94,14)	91,41 (87,42;94,14)	91,61 (87,75;94,26)	91,48 (87,56;94,16)
1-11 años; 1 dosis	Fallos vacunales (Total de casos)	2(6)	3(28)	11(56)	19(66)	20(72)	23(78)	24(80)	26(85)	28(88)	29(90)	31(96)	34(106)
	EV (IC 95%)	91,81 (31,42;99,02)	98,81 (95,84;99,66)	97,69 (95,37;98,85)	96,04 (92,97;97,76)	96,14 (93,29;97,78)	95,64 (92,63;97,42)	95,57 (92,59;97,36)	95,25 (92,18;97,12)	94,98 (91,84;96,92)	94,84 (91,67;96,81)	94,70 (91,56;96,67)	94,49 (91,41;96,47)
12-19 años; 1 dosis	Fallos vacunales (Total de casos)	0(28)	0(38)	3(50)	3(59)	3(73)	3(77)	3(82)	4(92)	4(101)	4(102)	4(103)	4(103)
	EV (IC 95%)	100*	100*	97,65 (92,36;99,28)	98,00 (93,56;99,38)	98,27 (94,46;99,46)	98,51 (95,20;99,54)	98,61 (95,53;99,57)	98,33 (95,40;99,40)	98,49 (95,85;99,45)	98,51 (95,91;99,46)	98,52 (95,92;99,46)	98,52 (95,92;99,46)

\* Todos los casos se incluyeron en el mismo grupo (fallo vacunal o no vacunados. Si todos los casos fueron no vacunados consideramos≈100% de EV. Si fueron fallos vacunales no pudimos asumir 0% de EV.

**Tabla 25. Efecto de la pérdida de efectividad vacunal en el tiempo sobre la efectividad vacunal acumulada, (Última actualización: 31 de diciembre 2013). España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología.

### 4.3. Resultados del estudio de las diferencias clínicas entre los fallos vacunales y los casos no vacunados previamente.

De los 362 casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica se encontró información de las hospitalizaciones de 333 (92%) en la base de datos del CMBD. Los casos que no se encontraron se distribuyeron de forma uniforme entre los fallos vacunales (N=12; 9,30%) y los no vacunados (N=17; 7,30%).

En la [Tabla 26](#) describimos las características generales de los casos incluidos en el artículo III. De 333 casos incluidos, 179 (53,75%) fueron hombres y 154 (46,25%) mujeres. La edad media de los casos fue 9,75 años (DE: 7,90). La edad media fue menor ( $p<0,001$ ) en los fallos vacunales (media: 6,19 años; DE: 4,21) que en los no vacunados (media: 11,68 años; DE: 8,73).

Del total de los casos: el 28,83% presentaron meningitis solo, el 51,65% septicemia que fue la forma clínica predominante y el 16,77% presentaron ambas formas clínicas juntas. La distribución de las formas clínicas fue diferente entre los casos de fallo vacunal y los no vacunados ( $p=0,038$ ), presentando los fallos vacunales una mayor proporción de casos con septicemia que los no vacunados ( $p=0,002$ ). La proporción de fallos vacunales fue menor entre los casos de meningitis y de ambas formas clínicas (29,63% y 26,04%, respectivamente), respecto a los casos con septicemia únicamente (43,02%).

La edad media en los casos que presentaron septicemia sola fue menor (8,68 años) que los casos con meningitis sola (11,87 años;  $p=0,002$ ). Hubo 2 casos con encefalitis, uno con 7 años y otro con 13 años (que además presentó meningitis). La edad media para los casos con Síndrome de Waterhouse-Friderichsen fue de 11,57 años, 3 de ellos, además presentaron septicemia. Entre las formas clínicas que se presentan de forma habitual en adultos jóvenes, un caso presentó pericarditis a los 23 años y, otro, artropatía a los 24 años.

Variables categóricas	Todos (N=333)		Casos con fallo vacunal (N=117)		Casos no vacunados (N=216)		p-valor
	N	%	N	%	N	%	
<b>Sexo</b>							
Hombre	179	53,75	63	53,85	116	53,70	0,980
Mujer	154	46,25	54	46,15	100	46,30	
Fallecido	58	17,42	16	13,68	42	19,44	0,185
<b>Presentación clínica</b>							
Meningitis	96	28,83	25	21,37	71	32,87	0,027
Septicemia	172	51,65	74	63,25	98	45,37	0,002
Ambas (meningitis+septicemia)	54	16,77	16	13,68	38	17,59	0,355
Encefalitis	2	0,60	2	1,71	0	0,00	0,054
Síndrome W-F	7	2,10	1	0,85	6	2,78	0,243
Carditis	1	0,30	0	0,00	1	0,46	0,461
Artropatía	1	0,30	0	0,00	1	0,46	0,461
Otras	8	2,40	2	1,71	6	2,78	0,543
<b>Variables cuantitativas</b>							
	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	p-valor
Edad	9,75 (7,90)	0-26	6,19 (4,21)	0-21	11,68 (8,73)	0-26	<0,001
Días de estancia	12,07 (14,57)	0-109	11,68 (14,43)	0-109	12,28 (14,68)	0-107	0,721
Días hasta el fallecimiento	5 (9,98)	0-46	3,38 (4,88)	0-16	5,62 (11,32)	0-46	0,634

**Tabla 26. Características clínicas y epidemiológicas de todos los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, los fallos vacunales y los no vacunados. España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

De los 333 casos incluidos, 21 (6,31%) tuvieron una readmisión/traslado hospitalario. De ellos, 20/21 fueron readmitidos o trasladados en el mismo día y uno



de ellos fue readmitido a los 41 días. Los días de estancia hospitalaria fueron diferentes en ambos, fallos vacunales y no vacunados ( $p=0,721$ ).

La letalidad (%) fue del 13,68% en los fallos vacunales y del 19,44% en los no vacunados ( $p=0,185$ ). El fallecimiento ocurrió en la mayoría de los casos en los primeros días de hospitalización (75,86% de los casos falleció en  $\leq 5$  días) y 21 (36,21%) de los fallecidos fueron notificados el mismo día de la hospitalización. En los fallos vacunales el tiempo promedio hasta el fallecimiento fue 3,38 días (75% de ellos fallecieron en  $\leq 3,5$  días) y, en los no vacunados, 5,62 días (75% fallecieron en  $\leq 8$  días), aunque no fue estadísticamente significativo ( $p=0,634$ ). El tiempo promedio hasta el fallecimiento fue 5,33 días (DE: 5,15) en los casos de meningitis (sola) y 2,84 días (DE: 4,85) en los casos de septicemia (sola), siendo estadísticamente diferentes ( $p= 0,094$ ).

Se encontraron factores de riesgo para la enfermedad en 10 de los 58 casos (17,24%) que habían fallecido y en 41 de los 275 (14,91%) de los casos supervivientes ( $p=0,654$ ). De los 14 casos con abuso de sustancias (drogas, alcohol y tabaco), 10 (71,43%) de ellos presentaron síndrome de abstinencia por consumo de tabaco, solo (8) o en combinación con otras drogas (2), y los otros 4 (28,57%) presentaban cuadros de abuso de cocaína, cannabis o alcohol.

Solo 3 (18,75%) de los casos de fallo vacunal murieron después del séptimo día de hospitalización. Todos ellos con algún factor de riesgo para la enfermedad adicional (infecciones concomitantes). Mientras que 11 (26,19%) de los no vacunados murieron después de los 7 días de hospitalización, 3 de ellos (42,86%) con un factor de riesgo adicional (2 de ellos con una infección y 1 de ellos con inmunodeficiencia).

En la [Tabla 27](#) quedan recogidos los diagnósticos y procedimientos más relevantes encontrados en los pacientes incluidos en el estudio. En total hubo 51 (15,32%) casos que presentaron al menos un factor de riesgo para la enfermedad: 17 (14,53%) entre los fallos vacunales y 34 (15,74%) entre los no vacunados. Entre ellos, el 9,91% (N=33) de los casos presentaron una enfermedad infecciosa concomitante, el 4,20% (N=14) abuso de sustancias (drogas, alcohol o tabaco), el 1,20% (N=4) inmunodeficiencia, el 1,20% (N=4) anomalías congénitas y el 0,60% (N=2) neoplasias.

El diagnóstico más frecuente durante la hospitalización fue la alteración sanguínea (N=106; 31,83%) seguido de convulsiones/colapso/shock/coma (N=93; 27,93%) y problema respiratorio (N=55; 16,52%).

Comparando entre fallos vacunales y casos no vacunados, se observó que el abuso de sustancias (drogas, alcohol o tabaco) fue mayor en los no vacunados ( $p=0,025$ ), pero es importante mencionar que los no vacunados tenían una edad media mayor que los vacunados, por la relación entre fallo vacunal y edad de vacunación. Aparte del aumento del consumo de sustancias en no vacunados, solo se encontró una proporción significativamente más alta en las alteraciones renales en no vacunados ( $p=0,036$ ). Sin embargo, después de ajustar por edad, la edad fue el único parámetro estadísticamente significativo que explicó las diferencias entre los grupos ( $p<0,001$ ).

	Todos (N=333)		Fallos vacunales (N=117)		Casos no vacunados (N=216)		Meningitis (N=96)		Septicemia (N=172)		Ambas (N=54)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Factores de riesgo para la enfermedad*</b>	<b>51</b>	<b>15,32</b>	<b>17</b>	<b>14,53</b>	<b>34</b>	<b>15,74</b>	<b>17</b>	<b>17,71</b>	<b>26</b>	<b>15,12</b>	<b>6</b>	<b>11,11</b>
-Enfermedades infecciosas concomitantes	33	9,91	13	11,11	20	9,26	12	12,50	16	9,30	4	7,41
-Neoplasmas	2	0,6	1	0,85	1	0,46	1	1,04	1	0,58	0	0,00
-Inmunodeficiencias	4	1,2	1	0,85	3	1,39	1	1,04	2	1,16	1	1,85
-Abuso de drogas/alcohol/tabaco	14	4,2	1	0,85	13	6,02	5	5,21	7	4,07	2	3,70
-Anomalías congénitas	4	1,2	2	1,71	2	0,93	0	0,00	2	1,16	1	1,85
<b>Alteraciones de los órganos de los sentidos</b>	<b>11</b>	<b>3,3</b>	<b>3</b>	<b>2,56</b>	<b>8</b>	<b>3,7</b>	<b>5</b>	<b>5,21</b>	<b>4</b>	<b>2,33</b>	<b>2</b>	<b>3,70</b>
-Alteraciones auditivas	3	0,9	2	1,71	1	0,46	1	1,04	2	1,16	0	0,00
-Alteraciones oculares	8	2,4	1	0,85	7	3,24	4	4,17	2	1,16	2	3,70
Alteraciones oculares neurológicas	3	0,9	0	0	3	1,39	2	2,08	0	0,00	1	1,85
Alteraciones oculares no neurológicas	5	1,5	1	0,85	4	1,85	2	2,08	2	1,16	1	1,85
<b>Alteraciones cardíacas</b>	<b>28</b>	<b>8,41</b>	<b>9</b>	<b>7,69</b>	<b>19</b>	<b>8,8</b>	<b>1</b>	<b>1,04</b>	<b>16</b>	<b>9,30</b>	<b>9</b>	<b>16,67</b>
-Fallo cardíaco	11	3,3	4	3,42	7	3,24	0	0,00	7	4,07	3	5,56
<b>Alteraciones del sistema circulatorio</b>	<b>30</b>	<b>9,01</b>	<b>12</b>	<b>10,26</b>	<b>18</b>	<b>8,33</b>	<b>4</b>	<b>4,17</b>	<b>16</b>	<b>9,30</b>	<b>8</b>	<b>14,81</b>
<b>Alteraciones de la sangre</b>	<b>106</b>	<b>31,83</b>	<b>38</b>	<b>32,48</b>	<b>68</b>	<b>31,48</b>	<b>12</b>	<b>12,50</b>	<b>64</b>	<b>37,21</b>	<b>25</b>	<b>46,30</b>
-Recuento anormal de plaquetas	18	5,41	5	4,27	13	6,02	0	0,00	10	5,81	5	9,26
-Leucocitopenia/neutropenia	5	1,50	2	1,71	3	1,39	0	0,00	4	2,33	1	1,85
-Alteraciones en el bazo	2	0,6	0	0	2	0,93	0	0,00	2	1,16	0	0,00
<b>Alteraciones digestivas</b>	<b>21</b>	<b>6,31</b>	<b>4</b>	<b>3,42</b>	<b>17</b>	<b>7,87</b>	<b>3</b>	<b>3,13</b>	<b>12</b>	<b>6,98</b>	<b>4</b>	<b>7,41</b>
<b>Alteraciones renales</b>	<b>43</b>	<b>12,91</b>	<b>9</b>	<b>7,69</b>	<b>34</b>	<b>15,74</b>	<b>4</b>	<b>4,17</b>	<b>24</b>	<b>13,95</b>	<b>12</b>	<b>22,22</b>
-Fallo renal	35	10,51	8	6,84	27	12,5	1	1,04	21	12,21	11	20,37
<b>Alteraciones respiratorias</b>	<b>55</b>	<b>16,52</b>	<b>17</b>	<b>14,53</b>	<b>38</b>	<b>17,59</b>	<b>11</b>	<b>11,46</b>	<b>35</b>	<b>20,35</b>	<b>7</b>	<b>12,96</b>
-Fallo respiratorio	21	6,31	7	5,98	14	6,48	2	2,08	13	7,56	4	7,41
<b>Alteraciones neurológicas**</b>	<b>38</b>	<b>11,41</b>	<b>11</b>	<b>9,4</b>	<b>27</b>	<b>12,5</b>	<b>13</b>	<b>13,54</b>	<b>17</b>	<b>9,88</b>	<b>7</b>	<b>12,96</b>
<b>Convulsiones/colapso/shock/coma</b>	<b>93</b>	<b>27,93</b>	<b>36</b>	<b>30,77</b>	<b>57</b>	<b>26,39</b>	<b>9</b>	<b>9,38</b>	<b>58</b>	<b>33,72</b>	<b>21</b>	<b>38,89</b>
-Shock/coma	89	26,73	34	29,06	55	25,46	7	7,29	56	32,56	21	38,89
<b>Alteraciones de la piel</b>	<b>26</b>	<b>7,81</b>	<b>11</b>	<b>9,4</b>	<b>15</b>	<b>6,94</b>	<b>4</b>	<b>4,17</b>	<b>13</b>	<b>7,56</b>	<b>8</b>	<b>14,81</b>
<b>Alteraciones de las articulaciones</b>	<b>31</b>	<b>9,31</b>	<b>9</b>	<b>7,69</b>	<b>22</b>	<b>10,19</b>	<b>5</b>	<b>5,21</b>	<b>21</b>	<b>12,21</b>	<b>4</b>	<b>7,41</b>
<b>Trasplante/pérdida de órganos</b>	<b>2</b>	<b>0,6</b>	<b>1</b>	<b>0,85</b>	<b>1</b>	<b>0,46</b>	<b>1</b>	<b>1,04</b>	<b>1</b>	<b>0,58</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>
<b>Amputación</b>	<b>5</b>	<b>1,5</b>	<b>1</b>	<b>0,85</b>	<b>4</b>	<b>1,85</b>	<b>1</b>	<b>1,04</b>	<b>0</b>	<b>0,00</b>	<b>4</b>	<b>7,41</b>

\*Factores de riesgo para la enfermedad: infecciones concomitantes, neoplasias, inmunodeficiencias, abuso de sustancias (alcohol, drogas, tabaco) y anomalías congénitas.

\*\*Alteraciones neurológicas excluyendo las alteraciones neurológicas de los órganos de los sentidos.

**Tabla 27. Distribución de los diagnósticos y procedimientos encontrados en todos los casos, los fallos vacunales y los casos no vacunados. España.**

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Comparando las presentaciones clínicas (meningitis vs. septicemia) los casos de septicemia tuvieron mayor riesgo de presentar alteraciones cardíacas (OR: 9,74; IC95%: 1,27 a 74,66;  $p=0,028$ ), alteraciones sanguíneas (OR: 4,15; IC95%: 2,10 a 8,18;  $p<0,001$ ), alteraciones renales (OR: 3,73; IC95%: 1,25 a 11,09;  $p=0,018$ ) o fallo renal (OR: 13,21; IC95%: 1,75 a 99,84;  $p=0,012$ ) y shock/coma (OR: 6,14; IC95%: 2,67 a 14,12;  $p<0,001$ ). Las alteraciones en las articulaciones fueron más frecuentes en septicemia (12,21%) comparado con la meningitis (5,21%), aunque no llegaron a ser estadísticamente significativas ( $p=0,071$ ).

En la [Tabla 28](#) mostramos la distribución de las características demográficas y los diagnósticos en los casos que habían fallecido (todos; vacunados y no vacunados; y por forma clínica). De todos, el 0% de los fallecidos presentaron una alteración en los órganos de los sentidos, 3 (5,17%) alteraciones en la piel, 2 (3,45%) alteraciones en las articulaciones y 2 (3,45%) un trasplante, la pérdida de un órgano o amputación. Ninguno de esos diagnósticos estuvo relacionado con el fallecimiento y no se muestran en la tabla.

El riesgo de fallecimiento fue mayor en mujeres que en hombres (OR: 1,83;  $p=0,039$ ), en  $>13$  años (OR: 2,52;  $p=0,002$ ) y fue especialmente alto en aquellos que sufrieron un fallo cardíaco (OR: 14,51;  $p<0,001$ ), convulsiones/colapso/shock/coma (OR: 9,31;  $p<0,001$ ), recuento anormal de plaquetas/leucocitopenia/neutropenia/alteraciones de bazo (OR: 8,54;  $p<0,001$ ) o fallo renal (OR: 7,89;  $p<0,001$ ). Dentro del grupo de los que presentaron recuento anormal de plaquetas, leucocitopenia, neutropenia o alteraciones de bazo: el mayor riesgo de

fallecimiento se encontró en aquellos con leucocitopenia/neutropenia (OR: 20,30; IC95%: 2,23 a 185,14;  $p=0,008$ ) comparado con el recuento anormal de plaquetas (OR: 8,96; IC95%: 3,31 a 24,28;  $p<0,001$ ) y las alteraciones del bazo (OR: 4,81; IC95%: 0,30 a 77,99;  $p=0,269$ ).

El fallo cardíaco estuvo más asociado al fallecimiento en los no vacunados (OR: 28,83;  $p=0,002$ ) que en los fallos vacunales (OR: 7,07;  $p=0,060$ ) que parecieron más afectados por el fallo respiratorio (OR: 22,5;  $p<0,001$ ).

Factores relacionados con el evento de muerte en casos de meningococo C				Factores relacionados con el evento de muerte en fallos vacunales y no vacunados				Factores relacionados con el evento de muerte en casos de meningitis, septicemia o ambas					
VARIABLES		Todos (N=58; 17,24%)		Fallos vacunales (n=16; 19,44%)		No vacunados (n=42; 13,68%)		Meningitis (n=9; 9,38%)		Septicemia (n=32; 18,60%)		Ambas (n=13; 24,07%)	
		N (%)***	OR (CI95%)	N (%)	OR (CI95%)	N (%)	OR (CI95%)	N (%)	OR (CI95%)	N (%)	OR (CI95%)	N (%)	OR (CI95%)
Sexo	Hombres (Ref.)	24 (13,41%)	<b>1,83*</b> (1,03; 3,25)	7 (11,11%)	<b>1,6</b> (0,55;4,63)	17 (14,66%)	<b>1,94</b> (0,98;3,95)	4 (6,56%)	<b>2,38</b> (0,59;9,51)	13 (13,98%)	<b>1,95</b> (0,89;4,25)	5 (25%)	<b>0,92</b> (0,26;3,34)
	Mujeres	34 (22,08%)		9 (16,67%)		25 (25%)		5 (14,29%)		19 (24,05%)		8 (23,53%)	
Grupo de edad	≤ 13 años (Ref.)	28 (12,67%)	<b>2,52*</b> (1,42;4,49)	13 (12,15%)	<b>3,1</b> (0,71;13,50)	15 (13,16%)	<b>2,38*</b> (1,18;4,78)	1 (2%)	<b>10,32*</b> (1,24;86,08)	17 (13,39%)	<b>3,24*</b> (1,45;7,22)	7 (18,92%)	<b>2,34</b> (0,64;8,50)
	> 13 años	30 (26,79%)		3 (30%)		27 (26,47%)		8 (17,39%)		15 (33,33%)		6 (35,29%)	
Factores de riesgo para la enfermedad	Si	10 (19,61%)	<b>1,19</b> (0,56;2,54)	4 (23,53%)	<b>2,26</b> (0,63;8,06)	6 (17,65%)	<b>0,87</b> (0,33;2,26)	2 (11,76%)	<b>1,37</b> (0,26;7,26)	5 (19,23%)	<b>1,05</b> (0,36;3,03)	3 (50%)	<b>3,8</b> (0,66;21,77)
Alteraciones cardíacas	Si	13 (46,43%)	<b>5,01**</b> (2,23;11,23)	3 (33,33%)	<b>3,65</b> (0,81;16,41)	10 (52,63%)	<b>5,73**</b> (2,16;15,22)	0 (0%)	-	7 (43,75%)	<b>4,08*</b> (1,39;11,96)	5 (55,56%)	<b>5,78*</b> (1,26;26,45)
Fallo cardíaco	Si	8 (72,72%)	<b>14,51**</b> (3,72;56,56)	2 (50%)	<b>7,07</b> (0,92;54,29)	6 (85,71%)	<b>28,83*</b> (3,37;246,85)	0 (0%)	-	5 (71,43%)	<b>12,78*</b> (2,36;69,31)	2 (66,67%)	<b>7,27</b> (0,60;87,85)
Fallo renal	Si	19 (54,29%)	<b>7,89**</b> (3,74;16,62)	4 (50%)	<b>8,08*</b> (1,79;36,60)	15 (55,56%)	<b>7,5**</b> (3,17;17,75)	0 (0%)	-	12 (57,14%)	<b>8,73**</b> (3,26;23,36)	7 (63,63%)	<b>10,79*</b> (2,41;48,42)
Fallo respiratorio	Si	10 (47,62%)	<b>5*</b> (2,01;12,42)	5 (71,43%)	<b>22,5**</b> (3,89;130,02)	5 (35,71%)	<b>2,48</b> (0,78;7,82)	0 (0%)	-	6 (46,15%)	<b>4,38*</b> (1,36;14,11)	3 (75%)	<b>12,00*</b> (1,13;127,98)
Alteraciones circulatorias	Si	10 (33,33%)	<b>2,65*</b> (1,17;6,03)	4 (33,33%)	<b>3,875*</b> (1,01;14,83)	6 (33,33%)	<b>2,25</b> (0,79;6,39)	0 (0%)	-	5 (31,25%)	<b>2,17</b> (0,70;6,76)	4 (50%)	<b>4,11</b> (0,86;19,68)
Alteraciones sanguíneas	Si	31 (29,25%)	<b>3,06**</b> (1,71;5,47)	8 (21,05%)	<b>2,37</b> (0,81;6,89)	23 (33,82%)	<b>3,47**</b> (1,73;6,96)	1 (8,33%)	<b>0,86</b> (0,10;7,59)	18 (28,13%)	<b>2,63*</b> (1,20;5,75)	10 (40%)	<b>5,78*</b> (1,37;24,34)
Recuento anormal de plaquetas/ Leucocitopenia/neutropenia/Alteraciones del bazo	Si	13 (59,09%)	<b>8,54**</b> (3,45;21,14)	2 (40%)	<b>4,67</b> (0,72;30,42)	11 (64,71%)	<b>9,94**</b> (3,42;28,85)	-	-	8 (61,54%)	<b>9**</b> (2,71;29,74)	3 (50%)	<b>3,8</b> (0,66;21,77)
Alteraciones digestivas	Si	8 (38,10%)	<b>3,23*</b> (1,27;8,18)	1 (25%)	<b>2,18</b> (0,21;22,33)	7 (41,18%)	<b>3,28*</b> (1,17;9,21)	0 (0%)	-	5 (41,67%)	<b>3,52*</b> (1,04;11,92)	3 (75%)	<b>12,00*</b> (1,13;127,97)
Alteraciones neurológicas	Si	11 (28,95%)	<b>2,15</b> (1,00;4,63)	4 (36,36%)	<b>4,48*</b> (1,14;17,57)	7 (25,93%)	<b>1,54</b> (0,60;3,93)	3 (30%)	<b>3,85</b> (0,83;17,86)	3 (17,65%)	<b>0,93</b> (0,25;3,45)	4 (57,14%)	<b>5,63*</b> (1,07;29,73)
Convulsiones/colapso/shock/coma	Si	40 (43,01%)	<b>9,31**</b> (4,95;17,51)	12 (33,33%)	<b>9,63**</b> (2,84;32,63)	28 (49,12%)	<b>10,00**</b> (4,70;21,28)	4 (44,44%)	<b>13,12*</b> (2,66;64,66)	21 (36,21%)	<b>5,31**</b> (2,34;12,07)	11 (52,38%)	<b>17,05*</b> (3,22;90,28)

\* <0.05

\*\* <0.001

\*\*\*% de fallecidos dentro del grupo

Tabla 28. Análisis univariable para evaluar la asociación entre las características demográficas y clínicas y el evento de muerte en casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C (para todos; para fallos vacunales y no vacunados; y para casos con meningitis, septicemia o ambas). España. Fuente: Centro Nacional de Epidemiología y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

En el análisis multivariable ([Tabla 29](#)) el fallo cardíaco fue el factor de riesgo principal para el fallecimiento en todos (OR: 9,43;  $p=0,005$ ), los no vacunados (OR: 17,30;  $p=0,024$ ) y los casos con septicemia (OR: 10,95;  $p=0,011$ ). El fallo respiratorio fue el factor de riesgo principal para el fallecimiento (OR: 44,24;  $p<0,001$ ) en los fallos vacunales y las convulsiones/colapso/shock/coma para aquellos con meningitis sola (OR: 10,55;  $p=0,010$ ) o en combinación con sepsis (OR: 17,05;  $p=0,001$ ). Los factores de riesgo para la enfermedad estuvieron asociados de forma independiente con el fallecimiento en los casos con fallo vacunal (OR: 4,95;  $p=0,045$ ).

<b>Todos</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Err. Std.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>IC95%</b>	
Fallo cardíaco	9,43	7,564	2,80	0,005	1,96	45,43
Grupo de edad	2,86	0,986	3,04	0,002	1,45	5,62
Convulsiones/Colapso/Shock/Coma	7,43	2,567	5,81	0,000	3,78	14,62
Recuento anormal de plaquetas/ Leucocitopenia/ Neutropenia/Alteraciones del bazo	3,12	1,652	2,15	0,031	1,11	8,81
<b>Fallos vacunales</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Err. Std.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>IC95%</b>	
Fallo cardíaco	20,72	23,283	2,70	0,007	2,29	187,45
Fallo respiratorio	44,24	43,332	3,87	0,000	6,49	301,65
Factores de riesgo de la enfermedad	4,95	3,954	2,00	0,045	1,04	23,68
Recuento anormal de plaquetas/ Leucocitopenia/ Neutropenia/Alteraciones del bazo	13,81	14,461	2,51	0,012	1,77	107,51
<b>No vacunados</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Err. Std.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>IC95%</b>	
Fallo cardíaco	17,30	21,913	2,25	0,024	1,45	207,05
Grupo de edad	2,42	1,045	2,04	0,041	1,04	5,64
Convulsiones/Colapso/Shock/Coma	7,76	3,208	4,96	0,000	3,45	17,45
Recuento anormal de plaquetas/ Leucocitopenia/ Neutropenia/Alteraciones del bazo	3,63	2,376	1,97	0,049	1,01	13,10
<b>Meningitis</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Err. Std.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>IC95%</b>	
Convulsiones/Colapso/Shock/Coma	10,55	9,617	2,59	0,010	1,77	62,96
Grupo de edad	9,95	11,119	2,06	0,040	1,11	88,93
<b>Septicemia</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Err. Std.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>IC95%</b>	
Fallo cardíaco	10,95	10,246	2,56	0,011	1,75	68,54
Grupo de edad	2,72	1,274	2,14	0,033	1,09	6,81
Convulsiones/Colapso/Shock/Coma	3,01	1,459	2,27	0,023	1,16	7,78
Fallo renal	4,07	2,363	2,41	0,016	1,30	12,70
<b>Ambos (meningitis+septicemia)</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Err. Std.</b>	<b>z</b>	<b>P&gt;z</b>	<b>IC95%</b>	
Convulsiones/Colapso/Shock/Coma	17,05	14,499	3,34	0,001	3,22	90,28

**Tabla 29. Análisis multivariable para evaluar la asociación entre características clínicas y demográficas y el evento de muerte en los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C (para todos; para fallos vacunales y no vacunados; y para las principales formas clínicas). España.** Fuente: Centro Nacional de Epidemiología y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.





## *Discusión*

Tras la inclusión de la vacuna conjugada contra el meningococo C en el calendario vacunal español, la incidencia de la enfermedad meningocócica por este serogrupo descendió notablemente[132]. Un estudio previo realizado en España ya había evaluado la efectividad de vacuna contra el meningococo serogrupo C hasta el año 2004[93], sin embargo, este estudio no había incorporado todos los planes de vacunación llevados a cabo en el país. Además de actualizar la información disponible, el estudio presentado en este trabajo incorpora los planes de vacunación que no habían sido incorporados en el estudio anterior, los enfocados a niños/adolescentes entre 6 y 19 años de edad. Esto ha permitido evaluar la efectividad vacunal a esas edades y el impacto global de todos los planes de vacunación. Adicionalmente, se evaluaron las características clínicas y epidemiológicas de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C incluidos en el estudio de efectividad vacunal.

El seguimiento de las tasas de incidencia de la enfermedad tras la incorporación de la vacuna en el año 2000, mostró que la incidencia descendió primero en aquellos grupos de edad que fueron objetivo de los programas de vacunación[93] y después, este efecto se observó en los demás grupos de edad. Estos resultados están en consonancia con lo encontrado en otros países en los que se ha descrito un gran impacto en la incidencia de la enfermedad y un importante efecto indirecto de la vacuna[128-130]. En nuestro caso, los mayores descensos se observaron en los grupos de edad de <4 años, que se componen mayoritariamente de niños vacunados

mediante vacunación de rutina en la infancia. El descenso en esos grupos fue del 90% en los niños <1 y del 88% en los niños de 1-4 años en el primer periodo (rutina-1), respecto al periodo pre-vacunal. En el segundo periodo (rutina-2), las tasas continuaron descendiendo hasta alcanzar el 97% de reducción en la enfermedad para ambos grupos de edad. En el periodo de la rutina-2 hubo solo 2 fallecidos con 4 años de edad por este serogrupo y ninguno en menores de 4 años.

Cuando se evaluó el riesgo en el primer año en los diferentes periodos, los casos en niños menores de 2 meses fueron similares en los diferentes periodos, sin embargo, los casos en niños entre 2 y 3 meses que ya han sido expuestos a una dosis de la vacuna, se redujeron de 19 en el periodo pre-vacunal a 2 en el periodo de la rutina-2. Ninguno de los casos menores de 4 meses notificados en el periodo-2 habían sido vacunados, lo cual es destacable, debido a que la aparición de casos en niños que no habían sido vacunados sigue generando inseguridad frente a pautas vacunales recomendadas en otros países que no incluyen dosis en recién nacidos[141]. A pesar de que pautas enfocadas a la vacunación en edades más avanzadas podrían generar mayor protección con un mayor coste-efectividad, la aparición de casos en niños recién nacidos es de motivo de alta preocupación tanto a nivel sanitario como social y es un factor muy relevante a tener en cuenta.

Los adultos jóvenes (25-44 años) fueron el único grupo de edad que no experimentó un descenso. Durante el primer periodo (rutina-1) incluso se observó un aumento de la incidencia, aunque se logró que descendiera no significativamente en el segundo periodo (IRR: 0,83;  $p=0,264$ ). Esta reducción podría deberse a que las

cohortes de adolescentes que habían sido objetivo de la vacunación al principio de la campaña (2000-2001) estarían empezando a entrar en este grupo, principalmente en el grupo de 25-34 años (IRR: 0,64;  $p=0,001$ ). Por tanto, en los próximos años se espera que, según vayan envejeciendo las cohortes, este grupo de edad también experimente un descenso significativo.

Como resultado negativo, a pesar de la reducción lograda en las tasas de incidencia y mortalidad se observó un aumento en la letalidad que, en parte, podría estar asociado al aumento en la edad de los casos. Sin embargo, se observó que este aumento en la letalidad aparecía en todos los grupos de edad y, por lo tanto, podría estar asociada a otros factores diferentes a la edad. Tanto es así, que las tasas de letalidad pasaron del 10-10,5% en los periodos pre-vacunales a estar por encima del 20% una vez introducida la vacuna, alcanzando el 23,2% en el segundo periodo (31,5% en los casos entre 45-64 años).

Un aumento de las tasas de letalidad ya ha sido descrito anteriormente asociado con brotes de algunos serotipos específicos del meningococo C en vez de con la enfermedad esporádica[142]. A pesar de que no disponemos de datos de los genotipos identificados en todos los casos de serogrupo C incluidos en este estudio, sabemos por los informes realizados que el serotipo circulante más frecuente en el caso del serogrupo C en los últimos años (en los que sí que disponemos de esta información) es el *porA* VR1: 5-1; *porA* VR2: 10-8[56]. Este es el serotipo que está circulando por Europa de forma mayoritaria al menos desde el año 2010 y se ha descrito asociado a brotes en Andalucía[57] y en hombres que tienen sexo con otros

hombres[143]. Sin embargo, no podemos disponer de información (debido a que las técnicas de identificación de porinas se han ido instaurando en los últimos años) de los casos notificados a principios del 2000 y no podemos justificar que el aumento de letalidad se haya debido a un cambio en los genotipos circulantes a partir del año 2000, que es donde se observa el cambio.

Podría parecer por tanto que este efecto estuviera asociado a la introducción de la vacuna. Sin embargo, en relación a las diferencias en la letalidad en casos previamente vacunados y casos no vacunados, tanto en el trabajo llevado a cabo por Auckland y col.[71] como en el artículo II de nuestro grupo[144] no se observaron diferencias en la mortalidad entre los casos vacunados y no vacunados previamente. En nuestro caso, en el artículo II[144], no obtuvimos diferencias significativas al ajustar por la edad del caso. Si tenemos en cuenta la rápida progresión de la enfermedad meningocócica y lo descrito en la introducción de este trabajo, en ausencia de anticuerpos circulantes una vez lograda la invasión, parece que la activación de las células de memoria y la producción de anticuerpos sería demasiado lenta para evitar la progresión de la enfermedad (tardaría 7 días aproximadamente en vacunados previamente y alrededor de 4 semanas en individuos no expuestos)[71,120,145]. De esta forma, las personas no vacunadas y las vacunadas previamente tendrían, a priori, la misma progresión de la enfermedad durante al menos los primeros días de invasión.

De cara a evaluar la efectividad vacunal y tras la selección de los casos incluidos en esta parte del estudio es muy importante destacar el mensaje que trasmite la [Figura 17](#). En esa figura vemos que entre enero de 2001 y diciembre de 2013 el 70,7%

de los casos notificados al Sistema de Vigilancia Epidemiológico no habían sido objetivo de ningún plan de vacunación, en su mayoría (85,71%) porque tenían edades superiores a las edades a las que se ofertaba la vacunación. Es de esperar que este porcentaje de personas sin protección se vaya reduciendo según las cohortes vayan avanzando en el tiempo y, por lo tanto, que se reduzca el número de casos en edades adultas y genere una protección poblacional mayor. Sin embargo, para garantizar ese efecto, también hay que tener en cuenta que las cohortes vacunadas al avanzar en su edad sigan manteniendo la protección frente al meningococo y no generen bolsas de susceptibles.

En esa línea consideramos evaluar la EV a corto y largo plazo de forma similar a como se había descrito en estudios anteriores (tiempo desde la vacunación  $\leq 1$  y  $> 1$  año), además de intentar explorar la relación entre la efectividad vacunal y el tiempo desde la vacunación en mayor profundidad a posteriori. En este trabajo actualizamos la información para la rutina-1, que Larrauri y col.[93] había evaluado hasta noviembre del 2004, hasta el final de la temporada 2005-2006 y obtuvimos una EV menor de la obtenida en el estudio previo (90,2% vs. 95,2%, respectivamente). Sin embargo, la  $EV \leq 1$  año desde la vacunación fue similar en ambos casos (97,5% vs. 98,4%), observándose más diferencias en la  $EV > 1$  año desde la vacunación (81,4% vs. 78,0%). Estas diferencias podrían ser debidas a que al notificarse un número mayor de casos la medida de la efectividad vacunal fuera más consistente, o simplemente, como explicaremos a posteriori, a un descenso no lineal en la EV a lo largo del tiempo tras la vacunación, que podría estar repercutiendo en un descenso de esta medida.

Si comparamos las dos rutinas utilizadas en España, la EV obtenida para la rutina-1 fue menor que la obtenida para la rutina-2. Este fenómeno es consistente con el aumento en los títulos de SBA y la mayor persistencia de anticuerpos descritos tras la administración de dosis de refuerzo o booster al año de edad contra el meningococo C, en comparación con las pautas con dosis a los  $\leq 6$  meses de edad[109-111]. En relación a esto, la EV >1 año desde la vacunación fue mayor en la rutina-2 (89,1% vs. 81,4%;  $p < 0,001$ ) haciendo que la EV total para esa rutina resultase superior y, por tanto, la pauta fuera más adecuada para la protección de la población.

Debido al rápido descenso de los anticuerpos en niños menores de 2 años, se han descrito pérdidas de los niveles de anticuerpos seroprotectores entre la primovacunación y las dosis de refuerzo[119]. La aparición de estos casos sigue siendo motivo de preocupación a la hora de elegir tiempos entre dosis para garantizar la protección entre ellas. En nuestro caso, entre los casos vacunados dentro de la rutina-2, hubo solo 2 casos que desarrollaron la enfermedad entre las dosis de primovacunación y de refuerzo. Incluyendo esos casos dentro de la estimación, la EV se redujo levemente a 98,8%, debido a un descenso en la EV  $\leq 1$  año desde la vacunación (EV  $\leq 1$ : 99,3%). A pesar del dato negativo de este resultado teniendo en cuenta que las coberturas de vacunación son muy elevadas en nuestro país y el número de niños vacunados desde el año 2006 con esta rutina muy elevado, la cifra no sugiere la necesidad de aproximar más las dosis.

Comparando nuestros datos con los de otros países, tanto en el trabajo de Larrauri y col.[93] como en el nuestro artículo I[138] se observa una mayor EV para la

rutina-1 (3 dosis a los 2, 4 y 6 meses) que la hallada en Reino Unido con una pauta acelerada (3 dosis a los 2, 3 y 4 meses)[125], lo que refuerza que las pautas con mayor tiempo entre dosis generan mayor inmunidad. A esto añadimos el aumento en la EV al introducir dosis a la edad de un año, lo que hace pensar que en situaciones de alta incidencia de la enfermedad se deben introducir planes de vacunación enfocados al grupo más afectado (<1 año) con objeto de reducir el impacto de la enfermedad en ese grupo específico. Sin embargo, en escenarios de baja incidencia se debe intentar retrasar alguna de las dosis para garantizar el coste-efectividad y la protección a largo plazo de los programas de vacunación contra el meningococo.

Desde el comienzo de las campañas de vacunación por los diferentes países se ha ido buscando la pauta de vacunación más adecuada para proteger a la población. Los programas de catch-up desarrollados en varios países han servido para proveer información sobre la EV en vacunados a edades más avanzadas. En nuestro caso pudimos ampliar la información en vacunados hasta los 19 años. La EV para las campañas de catch-up fue elevada, especialmente cuando se administró 1 dosis en niños/adolescentes entre los 6 y los 19 años. Aunque las vacunas contra el meningococo C parecen generar mayor seroprotección al aumentar la edad, la EV y la  $EV \leq 1$  año desde la vacunación de una única dosis entre los 1 y los 5 años (catch-up 2) fue menor que la obtenida con 2 dosis entre los 6 y los 12 meses (catch-up 1). Esto es bastante relevante, también en los estudios presentados por Reino Unido se observa este descenso en la EV al pasar de 2 dosis en niños <1 año a 1 dosis en niños muy próximos al año de edad[124,125]. Esto podría deberse a una menor respuesta inmunológica en niños entre 1-2 años, que quizás podrían haber necesitado más de

una dosis para alcanzar una respuesta adecuada, lo que se refleja en valores de EV menores.

Tal y como se viene destacando en este trabajo, parecen existir dos factores influyentes en la EV: la edad de vacunación y el tiempo desde la vacunación. Por lo tanto, quisimos evaluar como la edad de vacunación influía en las medidas de EV,  $EV \leq 1$  año y  $EV > 1$  año desde la vacunación. Utilizando un modelo de regresión logística para estimar la EV, en el que la edad (años) se incluyó como covariable, se observó un aumento progresivo en la EV, siendo esta mayor del 91% en niños menores de 1 año y alcanzando el 98% en los vacunados con 1 dosis después de los 14 años de edad. Teniendo en cuenta lo que venimos describiendo cuando hemos evaluado la EV en los diferentes grupos de vacunación, la  $EV \leq 1$  año desde la vacunación fue muy estable independientemente de la edad de vacunación de los casos, variando entre 98,02% en menores de 1 año y 99,91% en vacunados a los 19 años (% de aumento= 1,93%). La  $EV > 1$  año desde la vacunación, sin embargo, aumentó notablemente (% de aumento= 15,25%) en vacunados a los 19 años ( $EV=98,34\%$ ) frente a vacunados antes del año de edad ( $EV=83,33\%$ ). La  $EV \leq 1$  año desde la vacunación presentó valores por debajo del 90% en niños  $\leq 3$  años. Lo que señala que durante los dos primeros años desde la vacunación la protección conferida por la vacuna se mantiene independientemente de la edad de vacunación. Las diferencias entre la  $EV \leq 1$  año y la  $EV > 1$  año desde la última dosis de vacuna, a su vez, fueron disminuyendo al aumentar la edad, siendo no significativas las diferencias en vacunados a edades  $> 3$  años y reduciéndose de una diferencia del 14,69% en vacunados antes del año de edad a una del 1,57%, en aquellos vacunados a los 19 años.



Según estos resultados, nos dimos cuenta de que monitorizar la pérdida de EV a largo plazo (por años desde la vacunación) podría ser de gran interés. El mayor problema para abordar este parámetro es que la alta efectividad de la vacuna contra el meningococo C genera notables descensos en la incidencia de la enfermedad y, por lo tanto, el número de casos con el que hacer las estimaciones era limitado. Uno de los factores que tuvimos en cuenta al evaluar el efecto del tiempo desde la vacunación en la EV fue la necesidad de incorporar de alguna forma la edad de vacunación, aunque fuera creando grupos de edad.

En un siguiente paso, evaluamos el porcentaje de fallos vacunales por grupo de edad y por tiempo desde la vacunación en años. Los tres grupos de edad que consideramos fueron vacunados antes del año con 2-3 dosis, vacunados entre los 1 y 11 años con 1 dosis y vacunados entre 12 y 19 años con 1 dosis. Esta decisión se tomó, principalmente, porque el número de casos en cada uno de los grupos era similar (136, 106 y 103, respectivamente) y la evaluación por tiempo en años iba a dividir la muestra demasiado como para poder generar más de tres grupos y obtener poder estadístico. Teniendo en cuenta estos grupos, lo que nos encontramos fue que la mayoría de los fallos vacunales habían sido notificados en aquellos vacunados antes del año de edad (63,97%) y el porcentaje de fallos vacunales descendía en los grupos al aumentar la edad de sus componentes (32,08% en el grupo de vacunados entre 1-11 años y 3,88% en el grupo de vacunados entre 12-19 años). Adicionalmente, cuando se evaluó la distribución de los fallos vacunales por el tiempo desde la vacunación en años ( $time_{sv}$ ) se observó que los fallos vacunales notificados se habían notificado principalmente a

los 2-3 años desde la vacunación. Sugiriendo que el descenso de la efectividad podría ser más acusada tras un año desde la vacunación y no ser lineal (ni exponencial).

Tal y como se ha ido viendo en nuestro artículo I y en estudios previos realizados en otros países[45,93,124-126,138,146] la efectividad de las vacunas contra el meningococo C obtenida por el método de Screening correlaciona con los datos obtenidos en estudios previos de seroprevalencia[45]. Borrow y col.[109], por ejemplo, estudiaron la cinética de la persistencia de anticuerpos en niños. En su estudio observaron que las concentraciones de anticuerpos comenzaron a descender a partir de un mes desde la administración de la última dosis y descendía exponencialmente en función del tiempo. En esa misma línea Campbell y col.[45] evaluaron la pérdida de protección en niños vacunados con una rutina de 3 dosis a los 2, 3 y 4 meses en Reino Unido. El porcentaje de niños con títulos protectores ( $rSBA \geq 8$ ) descendía desde el 87% antes de los 12 meses desde la vacunación al 36% entre los 12-23 meses y después se mantenía más estable (33% entre los 24-35 meses y 34% en  $\geq 36$  meses). Lo que indicaba una pérdida rápida de la protección en vacunados a edades tempranas y, no solo eso, además indicaba un descenso en los niveles de anticuerpos no lineal.

Sin embargo, el meningococo es un microorganismo comensal del tracto respiratorio superior y la ausencia de anticuerpos circulantes no tiene por qué implicar un cambio del microorganismo de comensal a invasivo. Así que, la aparición de los casos no tenía por qué correlacionar con la cinética de pérdida de anticuerpos y ser exponencial, ya que la susceptibilidad era un factor a tener en cuenta. Algunas enfermedades o afectaciones del sistema inmunitario podrían estar implicadas, no solo

en la incapacidad de mantener los niveles de anticuerpos, sino también en favorecer la susceptibilidad de los pacientes, por ejemplo, favoreciendo otras infecciones que pudieran actuar como cofactores en la invasión[103,147]. Por lo tanto, podríamos encontrarnos con dos dinámicas diferentes, una marcada por un descenso natural de la inmunidad de forma exponencial, más acentuado en niños debido a su inmadurez, que hiciera que individuos normales quedaran expuestos y contrajeran la enfermedad esporádicamente según van volviéndose susceptibles y otra, que afectara a aquellos pacientes que tuvieran otros factores de riesgo e hiciera que presentaran la enfermedad con mayor facilidad una vez perdida la protección y se acumularan en tiempos cortos desde la vacunación.

Por lo tanto, tuvimos que tener en cuenta la posibilidad de modelos no lineales a la hora de calcular la efectividad vacunal por tiempo (años) desde la vacunación. Cuando calculamos la EV mediante estimaciones puntuales, en tiempos 0 ó 1 año desde la vacunación se encontró por encima del 90% en todos los grupos de edad, algo que se viene describiendo con los valores de  $EV \leq 1$  año desde la vacunación, en los que se observa que la respuesta frente a la vacuna a tiempos menores de 2 años parece ser elevada y muy uniforme en los diferentes grupos de edad.

A la hora de ver cómo cambiaba la EV después del año desde la vacunación, lo que se observó es que como resultado de la acumulación de fallos vacunales en los 2 o 3 años siguientes a la vacunación, las estimaciones puntuales sufrieron un descenso notable en la estimación. A tiempos mayores, sin embargo, los valores de EV volvieron a ser altos. Estos resultados estaban en contra de la asunción de que un modelo lineal

podría explicar la relación entre la EV y el tiempo desde la vacunación. Tal y como esperábamos, los ajustes lineales fueron rechazados en el grupo general, en los menores de un año y en el grupo de 1-11 años. En el caso de aquellos vacunados entre 12 y 19 años, aunque se encontró un leve descenso en la EV a los 2 años desde la vacunación, este no hizo que se rechazara el ajuste lineal. Independientemente, de si los modelos fueron ajustados de forma lineal (grupo de vacunados entre 12-19 años) o mediante *rc-splines* (todos, vacunados antes del año de edad y vacunados entre 1-11 años), lo que se observó es que después de la caída en la EV a los 2-3 desde la vacunación la EV volvía a estabilizarse.

Estos resultados estaban de acuerdo con la idea de encontrarnos con individuos susceptibles *per sé* que desarrollaban la enfermedad pronto tras la pérdida de los anticuerpos protectores. Por otra parte, irían apareciendo casos a lo largo del tiempo en individuos que entraran en contacto con el microorganismo y en ese momento presentaran algún factor que les hiciera volverse susceptibles a la invasión. Esto parece ser razonable teniendo en cuenta el descenso global en la incidencia del meningococo, a pesar de que los vacunados a edades tempranas no logran mantener niveles protectores de anticuerpos. También, teniendo en cuenta que la información disponible sobre que el estado de portador no correlaciona con la tasa de infección por grupo de edad. Por lo tanto, sería la susceptibilidad del paciente y los factores de riesgo los que influirían en la aparición de los casos y aquellos individuos especialmente susceptibles se verían expuestos a presentar la enfermedad poco tiempo después de perder los niveles protectores de anticuerpos.

Todo esto hace recapacitar acerca de lo que estamos evaluando cuanto utilizamos como medida de EV a largo plazo la  $EV > 1$  año desde la vacunación. En un escenario en el que el programa de vacunación que utilicemos lleve pocos años en marcha y los casos que hayan aparecido tengan tiempos de seguimiento cortos, la medida de  $EV > 1$  año desde la vacunación podría verse seriamente afectada por la acumulación de fallos vacunales a tiempos cortos (2-3 años desde la vacunación) y darnos estimaciones muy bajas de efectividad vacunal. Este podría haber sido el caso de Reino Unido, en cuyo primer estudio mostraba una  $EV > 1$  año desde la vacunación del 7% [125], cuando la reevaluación tres años después, incluyendo nuevos datos, mostró un 68% [45]. Adicionalmente, aunque esta medida, salvo en el caso anterior en el que podría desvirtuar el efecto de la vacuna, refleje una realidad de la EV a largo plazo, no debiéramos compararla entre países que hayan introducido la vacunación hace pocos años frente a países que lleven muchos años con los programas implantados. Esto se refleja de manera somera dentro de la tabla en la que mostramos el efecto de la pérdida de la EV según van entrando casos a tiempos mayores desde la vacunación. Esta tabla está actualizada hasta el 31 de diciembre del 2013 y debemos considerarla una tabla dinámica. En poblaciones con altas coberturas de vacunación, cada vez que un caso nuevo es notificado lo más probable es que sea un caso vacunado previamente y por lo tanto tenderá a engrosar el número de fallos vacunales y a reducir la EV. Por lo tanto, la reevaluación en el tiempo de los programas de vacunación es fundamental para ir viendo como la EV va cayendo según el paso de los años por este efecto, de forma que permita intervenir en caso necesario y modificar los planes de vacunación. Lo que sí logramos ver es que a fecha de última actualización, las EV globales en España se encuentran por encima del 90% (94,18%

para todos los grupos, excluyendo la rutina-2[144] y 94,83% incluyendo dicha rutina[138]).

Otra de las cosas que cabe destacar es que a pesar de que el número de fallos vacunales es reducido en el grupo de vacunados entre los 12-19 años y que el modelo lineal no fue rechazado, se observa el mismo patrón de caída de la EV a tiempos cortos (en este caso a tiempo desde la vacunación de 2 años). Aunque se conoce que la maduración del sistema inmune y la pérdida de los títulos protectores de SBA están relacionados con la edad de vacunación[110,115,116,121,148-150], incluso en adultos jóvenes se ha descrito la pérdida de los anticuerpos protectores[120]. En particular, Wing y col. encontraron que después de 28 días desde la vacunación todos los adultos entre 18-39 años presentaban una respuesta adecuada a la vacunación, pero un año después de la exposición a la vacuna el 12% habían fallado en mantener los niveles protectores de SBA[120]. Esto podría explicar que, aunque el número de fallos vacunales fue bajo y el descenso en EV a tiempo desde la vacunación de 2 años fue no significativo para romper la linealidad del modelo, sí que parece que los casos de fallo vacunal parecen acumularse pronto tras la vacunación en aquellos casos susceptibles. Es decir, que los vacunados a partir de la segunda década de la vida, a pesar de mantener mejor los niveles de anticuerpos, mantienen el mismo comportamiento de pérdida temprana de la protección e infección en individuos especialmente susceptibles.

Respecto a la EV a largo plazo, encontramos que a los 10 años desde la vacunación la EV descendió un 8,3% para todos, un 50,9% en aquellos vacunados antes

del año desde la vacunación y un 9,3% en aquellos vacunados entre los 1-11 años. Hay que considerar, que esta no es una medida acumulada, sino la estimación de la pérdida a un tiempo concreto, que nos sirven para comparar entre los diferentes grupos de edad. No hubo cambios en la EV después de 10 años en aquellos vacunados entre 12 y 19 años y los fallos vacunales fueron un evento raro. Algo que contrasta con el hecho de que durante la adolescencia las tasas de portadores son las más elevadas, alcanzado su máximo a los 20 años aproximadamente[17]. Por lo tanto, las estrategias basadas en la introducción de una dosis durante la segunda década de vida parecen asociadas con bajas tasas de fallos vacunales y una efectividad vacunal elevada y mantenida en el tiempo.

En una situación de baja incidencia de la enfermedad como la que se vive en los países de Europa el coste-efectividad de la vacuna contra el meningococo C podría ser reevaluado, pero la protección de la población a lo largo del tiempo debiera ser garantizada[117]. Una de las estrategias usadas por algunos países para reducir el coste-efectividad de la vacuna consiste en la administración de una dosis en el segundo año de vida en combinación con campañas de catch-up, pero, a pesar de que han logrado un rápido descenso en la incidencia de la enfermedad dentro del país, no se puede garantizar que los niños vacunados con una única dosis en el segundo año de vida logren una protección a largo plazo[141]. Todavía se está debatiendo acerca de la estrategia de vacunación dual niños-adolescentes[151], que incluiría al menos una dosis en la infancia y otra en la adolescencia, sin embargo, algunos países la han recomendado ya[94,126]. En España, en base a los estudios epidemiológicos[93,123,124,133], los esquemas de vacunación iniciales han cambiado

de 3 dosis (a los 2, 4 y 6 meses) a una estrategia 2+1 con 2 dosis (2, 4-6 meses) y una dosis de recuerdo al año de vida en el año 2006, con el objetivo de aumentar la EV. Después de este cambio y el descenso notable que ya hemos descrito, especialmente en los niños entre 0 y 4 años de edad[138], se pudo mover una de las dosis de primovacunación a los adolescentes (12 años). Sin embargo, debido a la preocupación que genera esta enfermedad por su alta letalidad y el alto porcentaje de secuelas, dentro de la Ponencia de Vacunas[64] coordinada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, el grupo de trabajo encargado de establecer las recomendaciones para la vacunación tomó la decisión de no retirar la vacunación a los más pequeños. Por ello, a comienzos del año 2014 ha sido recomendado un cambio de pauta vacunal manteniendo la vacunación en menores de 6 meses con 3 dosis a los 2 meses, 12 meses y 12 años. Tanta es la preocupación por este grupo de edad que, incluso, algunas comunidades autónomas como, por ejemplo, la Comunidad Autónoma de Madrid, siguen vacunando a los 2 y 4 meses (con dosis de refuerzo a los 12 meses y 12 años) para garantizar la protección en niños recién nacidos[152].

El tercer factor influyente en la aparición de la enfermedad que venimos destacando, además de la edad de vacunación y el tiempo desde la última dosis de vacuna, es la susceptibilidad del propio individuo. Uno de los problemas con los que nos encontramos de cara a profundizar en las características individuales de los casos es que la base de datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica no incluye información sobre comorbilidades e información clínica. Por lo tanto, no podíamos explicar la presencia de factores de riesgo que pudieran estar influyendo en la aparición de la enfermedad. La mayoría de estudios se han centrado en qué



mecanismos están implicados en la pérdida de los niveles de anticuerpos protectores frente al meningococo C, pero no hay mucha información respecto a si los fallos vacunales y los casos no vacunados presentan diferentes características clínicas. Principalmente, porque la mayoría de países que han incorporado planes de vacunación frente al meningococo C han experimentado un descenso notable en la incidencia de la enfermedad y el número de casos con fallo vacunal no es muy elevado. En nuestro artículo II[144] habíamos encontrado, al igual que Auckland y col.[71] una mortalidad similar en aquellos vacunados previamente en comparación con los no vacunados al ajustar por la edad del caso.

Sin embargo, tal y como hemos comentado antes, quisimos profundizar más en este dato de letalidad evaluando las características clínicas de los casos con fallo vacunal y los no vacunados en nuestro artículo III. Al completar la información clínica con la información disponible en el CMBD de esos casos, encontramos que la meningitis no es la forma clínica predominante en los casos estudiados, representando el 28,83% de los casos (sola) mientras que la septicemia (sola) representó el 51,65%. Si nos fijamos en la descripción que hace Pace y col.[25] de los casos de meningococo sitúa la proporción de meningitis en el 30-60% de los casos y la de septicemia en el 20-30% de los casos, siendo predominante la meningitis por el tropismo innato del microorganismo a las meninges. Esta diferencia en la distribución de las formas clínicas podría estar relacionada con un incremento en la letalidad, ya que la septicemia es una forma clínica más severa.

Adicionalmente, la proporción de casos con septicemia fue mayor en los casos con fallo vacunal, en comparación con los no vacunados. También, encontramos que los vacunados parecían lograr una respuesta después de 7 días, lo que hacía que el promedio de tiempo hasta el fallecimiento fuera menor (3,38 en los casos con fallo vacunal vs. 5,62 días en los no vacunados). El tiempo hasta el fallecimiento, adicionalmente, era menor (aunque no estadísticamente significativo) en los casos con septicemia, en comparación con los casos con meningitis, revelando que la meningitis evoluciona de forma más lenta. A esto podemos añadir que muy pocos casos previamente vacunados fallecían después de los 7 días, lo que se explica porque el organismo previamente expuesto a un antígeno, logra una respuesta secundaria adecuada en una semana[68]. Aunque no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre fallos vacunales y no vacunados debido al bajo tamaño de muestra, sí que fue ligeramente menor en los fallos vacunales. Por lo tanto, la letalidad podría verse influenciada por la vacunación, ya que los vacunados tendrían capacidad de respuesta temprana. Esto, a su vez, que puede favorecer la reducción de los casos de meningitis, al ser una forma clínica más lenta, mientras que aquellos que cursaran la enfermedad con septicemia se verían similarmente expuestos que los no vacunados, por su evolución rápida. Sin embargo, esto no explicaría el aumento en los no vacunados de esta forma clínica, salvo que estuvieran protegidos de alguna forma por haber sido portadores antes de la infección.

Para evaluar la susceptibilidad de los pacientes, identificamos aquellos diagnósticos clínicos que habían sido descritos previamente como factores de riesgo: la presencia de infecciones concomitantes[78-83], neoplasias[71],

inmunodeficiencias[97-104], abuso de drogas/alcohol/tabaco[105,106] y anomalías congénitas. Encontramos 17 casos (14,53%) de fallo vacunal con factores de riesgo para la enfermedad frente a 34 (15,74%) en los no vacunados, lo que parece indicar que los factores de riesgo se distribuyen de forma semejante en ambos grupos y no influyen tanto en la pérdida de la inmunidad como en la susceptibilidad. De los fallos vacunales con factor de riesgo 10/17 (58,82%) fueron caso antes de los 3 años desde la vacunación. También encontramos que de los casos con fallo vacunal, solo 3 (18,75%) fallecieron después del séptimo día de hospitalización y todos ellos con infecciones concomitantes.

Otro resultado destacable, aunque coherente con la literatura previa fue la presencia de consumo de sustancias adictivas en el 4,2% de los casos, la mayoría de ellos (10/14) fumadores con síndrome de abstinencia por tabaco. Es importante señalar que este dato solo muestra casos graves con síndrome de abstinencia durante el ingreso hospitalario y no el consumo real, ya que la prevalencia actual de consumo de tabaco en España es del 30,8%[153] y podría parecernos un dato poco relevante. La relación entre el consumo de tabaco y el riesgo de desarrollar una enfermedad meningocócica ha sido estudiado previamente y parte del descenso en la incidencia de la enfermedad podría estar asociado al descenso en el consumo[105,106]. Sin embargo, no se conoce si esto a su vez afectaría al pronóstico de la enfermedad. En nuestro estudio, no encontramos que ninguno de los pacientes con síndrome de abstinencia de tabaco sufriera un fallo respiratorio y no pudimos relacionar esa complicación con el hecho de fumar.

La frecuencia de los diferentes diagnósticos e intervenciones realizados durante la hospitalización (26,73% shock/coma, 3,3% fallo cardíaco, 2,1% amputaciones o pérdida de órganos, etc.) fue muy similar a la descrita en estudios previos y refleja la gravedad de la enfermedad[25,31]. Hay que tener en cuenta que el número de casos incluidos en el estudio no es muy elevado y estos porcentajes pueden fluctuar. A la hora de compararlos tuvimos que tener en cuenta la edad de los pacientes ya que los casos con fallo vacunal fueron más jóvenes que los no vacunados, principalmente porque la aparición de los fallos vacunales están asociados a la edad de vacunación, sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre ambos.

Como contrapartida al evaluar las diferencias entre diagnósticos y procedimientos, en casos con septicemia y casos con meningitis, encontramos que los casos con septicemia presentaban con más frecuencia fallo cardíaco, fallo renal y shock/coma. Estos resultados son consecuentes con el conocimiento de la enfermedad para la que se ha descrito una proporción elevada de alteraciones neurológicas y de los órganos de los sentidos, en los casos de meningitis, y una elevada proporción de casos con shock/coma, alteraciones de la sangre y del riñón, en los casos con septicemia[25].

En contraste con nuestros resultados, Hubacek y col.[154] encontró un peor pronóstico en hombres con septicemia que en mujeres. Sin embargo, aunque tuvimos una mayor proporción de casos en hombres (53,75%) entre los casos, la proporción de mujeres que habían fallecido (22,08%) comparado con la proporción de hombres que murieron (13,41%) fue mayor. Así pues, el riesgo de fallecimiento fue mayor en mujeres que en hombres (OR: 1,83;  $p=0,039$ ) para todos los grupos y el  $OR>1$  en los

casos de septicemia (aunque no fue estadísticamente significativo). La edad fue también un factor relacionado con el fallecimiento, con especial relevancia en aquellos casos con meningitis (OR: 9,95;  $p=0,040$ , en el análisis multivariable).

Sadarangani y col. estudiaron los factores de riesgo para el fallecimiento y la aparición de secuelas, y encontraron que los factores asociados independientemente con el evento de muerte fueron la edad, el shock, las convulsiones, la aparición de hematomas, el recuento anormal de plaquetas, el inicio de síntomas durante las 24 primeras horas de ingreso hospitalario o la admisión a la unidad de cuidados intensivos[31]. De forma similar a ellos encontramos que la edad, la presencia de convulsiones/colapso/shock/coma y el recuento anormal de plaquetas estuvieron asociados de forma independiente al fallecimiento. Además, el fallo cardíaco fue el principal factor de riesgo para el fallecimiento en todos los casos, los no vacunados y los casos con septicemia. En los casos con fallo vacunal el principal factor de riesgo fue el fallo respiratorio y en aquellos casos con meningitis sola o en combinación con septicemia lo fue la presencia de convulsiones/colapso/shock/coma, que se asocia a la alta cantidad de endotoxina que se libera en los cuadros de septicemia.

Además, aunque no pudimos establecer diferencias estadísticamente significativas debido a que el número de casos es muy pequeño, se observó una mayor gravedad en los casos con ambas formas clínicas. Tanto es así, que la letalidad en los casos de meningitis fue del 9,38%, para los casos de septicemia del 18,60% y para los casos que presentaron ambas formas clínicas del 24,07%. Sin embargo, aunque tratamos de encontrar si los individuos que presentaban ambas formas clínicas

presentaban mayor proporción de factores de riesgo, no encontramos diferencias. Sí que encontramos una menor proporción de fallos vacunales entre los casos de meningitis y de ambas formas clínicas (29,63% y 26,04%, respectivamente), en comparación con los casos con septicemia únicamente (43,02%). Algo que vuelve a reforzar la idea de que los fallos vacunales presentan algún tipo de protección frente a formas clínicas con evolución más lenta.

Respecto al resto de formas clínicas, se presentaron de forma esporádica y coincidieron con lo descrito por Pace y col.[25] en referencia a la edad de afectación (artritis y pericarditis en adultos jóvenes).

Las principales limitaciones de este estudio fueron:

- Hubo mucha heterogeneidad en cuanto a las marcas comerciales utilizadas para vacunar a la población, tanto entre CCAA, como entre campañas de vacunación. Adicionalmente, aunque disponíamos de la marca comercial de la vacuna utilizada en los casos de fallo vacunal, muchos de ellos tenían información perdida en alguna de las dosis y otros tenían diferentes marcas comerciales en las diferentes dosis. Por lo tanto, no pudimos evaluar la efectividad vacunal por marca comercial.
  
- Además, hay que tener en cuenta las limitaciones derivadas del uso del método de cribado (Screening Method). Este método solo utiliza los casos de la enfermedad y las coberturas en la población general para estimar la efectividad vacunal. Por lo tanto, es muy sensible a la precisión de ambos datos. Respecto a la precisión en la identificación de los casos de la enfermedad, tenemos que decir que este método es especialmente adecuado para evaluar la efectividad vacunal de la vacuna contra el meningococo C, ya que la vigilancia de esta enfermedad es activa. Esto se debe a que:
  - El sistema de vigilancia del meningococo es un sistema de vigilancia exhaustivo que busca captar la totalidad de los casos.
  - No existen formas leves que pudieran pasar desapercibidas.
  - La forma clínica que no permite confusión con otras enfermedades/síndromes y es de suficiente gravedad como para que la enfermedad sea confirmada por laboratorio.

Debido a su vigilancia exhaustiva se controla el estado vacunal de los casos y se conocen las coberturas de vacunación en la población nacionales y por CCAA.

Para garantizar el segundo componente de la ecuación (las coberturas) quisimos evitar el uso de las coberturas nacionales, ya que la efectividad vacunal puede variar mucho, dependiendo de si los casos se concentran en las CCAA con bajas coberturas o en las CCAA con altas coberturas. Así que tomamos la decisión de utilizar coberturas por CCAA, para reducir el sesgo. Adicionalmente, penalizamos a la baja las coberturas usando la mediana del resto de programas en los programas de captación (catch-up) que tenían dato desconocido en la cobertura alcanzada. Sabíamos que los programas de catch-up en vacunados a edades más avanzadas, tenían pocos casos de fallo vacunal e iban a tener estimaciones de EV muy altas y el uso de la media, con mayor valor de cobertura, iba a estimar la EV un poco más alta. De esta forma las estimaciones de la EV iban a ser menores y más conservadoras. De hecho al comprobar la EV incluyendo casos con las coberturas desconocidas sustituidas por la mediana de los programas o excluyéndolos, la EV fue casi la misma, mientras que se agrandaron las diferencias al usar coberturas nacionales.

- Otro de los problemas que pueden afectar al método de cribado es la definición de caso (fallo vacunal). La Red de Vigilancia Epidemiológica ha dado seguimiento a los casos de meningococo desde la introducción de la vacuna creando una base de datos en la que se incluyen todos aquellos casos de fallo vacunal. Esa base de datos adicional recoge información que no se incluye en la notificación semanal de casos y que permite establecer además del tipo de vacuna, las fechas de las



dosis. Lo que permite establecer la confirmación de fallo vacunal. Existió una preocupación particular por identificar los casos de fallo vacunal en vacunados a edades avanzadas y por verificar su estado vacunal, ya que no queríamos que pudiera haber sesgo de memoria o se recogiera peor la información en esos pacientes en comparación con los vacunados mediante rutina.

➤ En relación a los fallos vacunales, definimos fallo vacunal cuando un caso vacunado correctamente para su edad tenía una fecha de inicio de síntomas posterior a 14 días tras la administración de la última dosis. Esta es la definición que se viene utilizando en otros estudios similares al nuestro. Teniendo en cuenta algo que venimos repitiendo a lo largo de este trabajo como es que, aquellos vacunados por primera vez tardan en alcanzar una respuesta suficiente alrededor de 4 semanas, mientras que aquellos que se exponen al antígeno de forma secundaria generan una respuesta en alrededor de 7 días. Por lo tanto, a pesar de que sabíamos que podría haber algún tipo de diferencia en la definición de fallo vacunal para casos vacunados con una dosis o más, no quisimos modificar la definición. El efecto de una definición similar de fallo vacunal en casos con una o varias dosis en el meningococo, que presenta una baja incidencia, es anecdótico, aunque en otras enfermedades el dato de efectividad vacunal puede variar levemente dependiendo de esta definición. En enfermedades con alta incidencia este fenómeno podría implicar un cambio de estado de confirmado a sospechoso en algunos casos y variar la medida de efectividad vacunal. Por lo tanto, debería ser tenido en cuenta.

- Por último, se llevó a cabo un estudio de sensibilidad. En total 15 casos se consideraron como sospechosos de haber sido fallo vacunal, sin ser confirmados bien debido a que no tenían pautas correctas (12), o no se cumplía el requisito de haber transcurrido más de 14 días desde la vacunación para el inicio de síntomas (2) o tener una pauta con información incompleta como para clasificarlos (1). Tras incluir esos casos la EV descendió de forma no significativa. Independientemente de la leve reducción en la EV, no hubo una gran cantidad de sospechas de fallo vacunal y no se distribuyeron de forma heterogénea entre los grupos de vacunación (rutinas y catch-up).
  
- No llevamos a cabo ningún ajuste por el estado de portador en nuestros modelos ya que no se ha observado correlación entre el estado de portador, que alcanza su máximo alrededor de los 20 años, y el adquirir la enfermedad.
  
- En la segunda parte del estudio (artículo II) además tuvimos que tener en cuenta otra limitación adicional, el bajo número de casos por tiempo desde la vacunación. Para limitar los efectos de la falta de N, se crearon 3 grupos de edad con números similares de casos (136 en vacunados antes del año, 106 en vacunados entre 1-11 años y 103 en vacunados entre 12-19 años) y al menos el 25% de los casos en cada uno de los grupos de edad habían sido notificados al menos  $\geq 5$  años desde la vacunación. Sin embargo, el intervalo de confianza al 95% para los vacunados antes del año de edad en el modelo de *rc-splines* fue muy amplio y las estimaciones puntuales muy irregulares. Futuras re-evaluaciones del modelo podrán obtener estimaciones más ajustadas en este

grupo, pero es importante tener en cuenta que el grupo de vacunados antes del año de edad incluye dos grupos de vacunación distintos: rutina-1 (3 dosis a los 2, 4 y 6 meses) y catch-up (2 dosis entre los 6-11 meses) y probablemente la inmadurez del sistema inmune hace las respuestas individuales más variables.

- Además, a pesar de que un modelo de regresión logística con 3 nudos ajustaba bien. Debido al pequeño número de casos por tiempo desde la vacunación, no se pudo incorporar un cuarto nudo, que creemos hubiera ajustado mejor a una cinética parecida a la descrita en el Escenario B de la [Figura 14](#), que se parece bastante, a su vez, a las estimaciones puntuales.
  
- Otra limitación derivada del número reducido de casos fue que no pudimos crear más grupos de edad. Esto podría ser relevante en el caso de los vacunados entre 1 y 11 años. Estudios previos han obtenido que la inmunidad contra el meningococo C proporcionada por una dosis de vacuna contra el meningococo C en la infancia y la niñez desaparece con rapidez[114,117]. En nuestro estudio encontramos que había un 40,4% de fallos vacunales en los casos que tendrían que haber sido vacunados entre 1-3 años y un 24,1% en aquellos vacunados entre 4-11 años. También, que la EV en niños vacunados entre 1 y 6 años era menor que en niños vacunados entre 6-11 meses con dos dosis. Por lo tanto, los niños vacunados en edades próximas a 1 año con una única dosis, podrían lograr una peor protección frente al meningococo C. Sin embargo, el número de casos era muy pequeño para ser dividido en grupos de edad más pequeños y no permitían la modelización.

➤ En referencia al artículo III, la principal limitación fue que tanto la base de datos del CMBD como la base de datos de la Red Nacional de Vigilancia no incluyen datos identificativos del paciente para garantizar su privacidad. La unión entre las bases de datos se hizo mediante las variables de que disponíamos (edad, sexo, fecha de nacimiento, fecha de ingreso, etc.). Hay que tener en cuenta que esta unión entre bases de datos es factible ya que la enfermedad meningocócica es una enfermedad de muy alta gravedad y los casos necesitan hospitalización urgente por lo que quedan registrados en el CMBD. Además, el número de casos de enfermedad meningocócica se ha reducido mucho por lo que encontrar casos con misma edad, fecha de nacimiento y fecha de inicio de síntomas en una misma provincia presentaba una probabilidad muy baja. Aun así, no conseguimos unir la totalidad de los registros, sin embargo, los casos que no logramos encontrar (8%) se distribuyeron de forma homogénea entre fallos vacunales y no vacunados. Por tanto, no esperamos que haya sesgado los resultados obtenidos. Los motivos para no poder aparear los casos notificados a la Red Nacional de Vigilancia con las hospitalizaciones del CMBD fueron variados. En la mayoría de las ocasiones, aunque se encontró un caso probable, no coincidía alguna de las variables, bien comunidad de residencia, fecha de nacimiento, etc., y nos encontramos en varias ocasiones con una diferencia exclusiva en la variable sexo. Sabemos que estas diferencias pueden darse debido a errores en la entrada de datos y que la variable sexo puede generar discrepancias, ya que a nivel hospitalario se ve al paciente, pero en los servicios de vigilancia a veces se recibe el nombre del paciente, que es susceptible de ser clasificado erróneamente en el caso de nombres extranjeros. También, hubo casos de los que no se encontró

ningún posible caso concordante en la base de datos del CMBD. Lamentablemente el protocolo de vigilancia para la enfermedad meningocócica no solicita a las comunidades el envío de la fecha de fallecimiento. Sabemos que la enfermedad puede tener una progresión muy rápida en algunos casos y aunque aquellos casos que no llegan a ingresar no queden registrados en el CMBD, sí que se notifican a los servicios de vigilancia epidemiológica de las CCAA desde los servicios forenses. Adicionalmente, un 2% de hospitales no notifican al CMBD y podrían no haberse encontrado por ese motivo. Por lo tanto, la diferencia entre ambas bases de datos era algo esperado y más allá, revela la importancia de tener un sistema de vigilancia activo de esta enfermedad.

- Otra de las limitaciones es que no hemos usado información extraída de la historia clínica de los pacientes tanto anterior como posterior al ingreso. Esto hubiera sido muy interesante de cara a conocer mejor los factores de riesgo de los pacientes y, a la vez, las secuelas temporales y permanentes tras la enfermedad.
- Además, el CMBD no proporciona una fecha para cada uno de los diagnósticos, por lo que no pudimos establecer la secuencia temporal de los diagnósticos.
- Y, por último, aunque ya se ha comentado anteriormente, el número de casos de los que disponíamos y que se habían incluido en los estudios de efectividad vacunal era muy limitado. Lo que no nos permitió desagregar más los casos por diagnóstico, ni en muchos casos establecer diferencias significativas, debido al bajo poder estadístico. Sin embargo, la disponibilidad de información de casos

con fallo vacunal y no vacunados es muy limitada en otros países, tanto porque obliga a una vigilancia de la enfermedad muy exhaustiva como porque la incidencia, una vez introducida la vacunación en el país, cae de forma muy acusada. Por lo tanto, a pesar de las limitaciones, seguimos creyendo que la información obtenida en este estudio puede ayudar a comprender mejor la enfermedad meningocócica.

## *Conclusiones*

La incidencia de la enfermedad meningocócica ha descendido un 84% desde la introducción de la vacuna en nuestro país en la temporada 2000-2001. Especialmente, la reducción en la incidencia ha sido muy notable en niños menores de un año, lo que ha facilitado ir moviendo las dosis de la vacuna a edades más avanzadas donde generan una inmunidad más duradera en el tiempo. Esto y el envejecimiento de las cohortes vacunadas es fundamental, ya que el 70,7% de los casos notificados desde el año 2001 al 2013 no estaban vacunados, por ser mayores de 34 años y no haber sido objetivo de la vacunación.

A pesar del éxito de la vacunación con la vacuna contra el meningococo C, todavía se detectan fallos vacunales secundarios relacionados con la pérdida de los anticuerpos circulantes protectores, que se da de forma más temprana en vacunados a corta edad.

En el caso de las medidas utilizadas de forma general para evaluar la efectividad vacunal a corto y largo plazo, parece que la  $EV \leq 1$  año, es una medida estable que parece puede ser útil para comparar entre diferentes programas y pautas de vacunación y/o vacunación en diferentes grupos de edad. Sin embargo, comparar la  $EV > 1$  año desde la vacunación entre programas que llevan en marcha diferente número de años, incluso si tienen la mismas pautas de vacunación, parece poco adecuado, ya que esta medida es muy variable.

No solo eso, sino que la efectividad vacunal acumulada cae cuando se incorporan casos a tiempo 2-3 años desde la vacunación. Esto hace que programas de vacunación que llevan pocos años puedan dar valores muy cercanos a 0 o negativos cuando el número de casos es pequeño y aún no se ha estabilizado la medida. Es importante, por tanto conocer cuántos años llevan los programas de vacunación en marcha para poder hacerse una idea de la comparabilidad de los datos y sobre todo ir re-evaluando la EV en un mismo país, para ir viendo si aparecen cambios que puedan indicar el aumento de susceptibles por la pérdida de la protección.

Hay que destacar que la protección en vacunados antes en los primeros años de vida que no hayan sido revacunados desaparecerá en el tiempo, algo que en una situación de baja incidencia como la que vivimos no parece relevante. Sin embargo, si en un futuro existieran cambios en la epidemiología de la enfermedad o en la susceptibilidad de la población, los vacunados a edades tempranas, lo que incluiría a todos los vacunados por rutina antes del 2014, estarían en riesgo y podría ser necesario llevar a cabo campañas de captación en esas cohortes.

Por otra parte, la letalidad de la enfermedad meningocócica por serogrupo C ha aumentado, un dato que parece alarmante a pesar del descenso en la incidencia y en la tasa de mortalidad. Nuestros datos, sin embargo, sugieren que, en parte, ese aumento en la letalidad puede deberse al aumento de la proporción de casos de septicemia. Pudimos observar que la exposición previa a la vacuna parece proteger pasados 7 días y que la proporción de casos con meningitis en los casos de fallo vacunal se reducía. Teniendo en cuenta que la meningitis es una forma más lenta y que



daría más tiempo a estos casos a generar una respuesta secundaria, esto explicaría la disminución en su aparición. Sin embargo, no podemos descartar otros factores que influyan en la clínica de la enfermedad, como un cambio en las cepas circulantes.

La baja incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo C sugiere que la vigilancia de la enfermedad actual, que ha demostrado ser una vigilancia muy exhaustiva de los casos, debe centrarse en la investigación de brotes y clústeres y el seguimiento de serotipos circulantes. Además, es de especial interés la evaluación de los factores de riesgo asociados a la aparición de la enfermedad. El actual calendario de vacunación propuesto por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad que incluye tres dosis a los 2 meses, 12 meses y 12 años, parece muy adecuado para garantizar la protección a largo plazo de la población. Sin embargo, se debe prestar una especial atención a la creación de bolsas de susceptibles, ya que las cohortes vacunadas antes del 2014 recibieron su última dosis en los primeros años de vida, lo que no garantiza la protección a largo plazo.



## ***Anexos***

## ANEXO I. Ficha de recogida de datos individualizados para la enfermedad meningocócica (Vigente a partir del 28 de septiembre de 1997, semana 40)



INSTITUTO DE SALUD "CARLOS III"  
CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA

Sinesio Delgado, 6 - 28029 Madrid  
Teléf. 387 78 02 - Fax: 387 78 15/16

### DATOS EPIDEMIOLÓGICOS DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA. (Declaración excepcional)

De acuerdo con la Ponencia de Vigilancia Epidemiológica, a partir de la semana 40 de 1997, se añadirá a los registros individualizados de enfermedad meningocócica los datos sobre antecedentes de vacunación antimeningococo A+C; la fecha de vacunación y la fecha de inicio de síntomas de la enfermedad.

La estructura del nuevo fichero será:

VARIABLES	POSICIÓN	L	DESCRIPCIÓN
CODCCAA	1 - 2	2	-Código de Comunidad Autónoma INE.
AÑO	3 - 6	4	-Año de declaración. 4 dígitos del año natural.
SEMANA	7 - 8	2	-Semana epidemiológica de declaración (1,...,53)
N_ID	9 - 13	5	-Numero de identificación. Consecutivo a partir de 1 en cada CCAA.
CODPROV	14 - 15	2	-Código de provincia INE.
CODMUNI	16 - 18	3	-Código de municipio INE.
EDAD	19 - 21	3	-Edad (reseñar edad en el momento del suceso. 999=NC)
TIPOEDAD	22	1	-Unidad de medida de edad (0=años; 1=meses; 2=semanas; 3=días; 9=desconocida).
SEXO	23	1	-Sexo (1=V; 6=M; 9=NC).
CLASCASO	24	1	-Clasificación de caso según protocolo (1=Sospechoso/Probable; 2=Confirmado). Ver definiciones.
TIPOCASO	25	1	-Tipo de caso (1=Primario; 2=Coprimario; 3=Secundario; 9=Desconocido). Ver definiciones.
SEROGRUPO	26	1	-Serogrupo (1=A; 2=B; 3=C; 4=Otros serogrupos; 7=Pendiente; 8=No grupado; 9=No consta).
FORMACLI	27	1	-Forma clínica (1=Sepsis; 2=Meningitis; 3=Ambas; 9=NC).
DEFUNCION	28	1	-Defunción (1=SI; 2=NO; 9=NC).
VACUNA	29	1	-Antecedentes vacunación (1=SI; 2=NO; 9=NC).
FEVACUNA	30-37	8	-Fecha de vacunación (AAAAMMDD= Año+Mes+Día)
FESINTOMAS	38-45	8	-Fecha de inicio de síntomas (AAAAMMDD=Año+Mes+Día)

-Lo ideal sería enviar un fichero texto con la anterior estructura con el nombre M\_AASSCE.TXT (AA=AÑO DE ENVIO; SS=SEMANA DE ENVIO; CE=Código CC.AA.). También pueden remitirse ficheros DBASE (.DBF) o EpiInfo (.REC).

#### SISTEMA DE DECLARACIÓN:

\* Declaración por fax: 91- 387.78.15/16

Por correo electrónico: [vigilancia\\_mne@isciii.es](mailto:vigilancia_mne@isciii.es)

\* Declaración: Lunes siguiente a la finalización de la semana. Horas: 9:00-11:00 H.

\* Las CC.AA. recibirán un resumen agregado entre 12 y 14 h. de ese mismo lunes.

**Observaciones:** Este sistema de declaración no sustituye a la notificación de esta enfermedad establecida en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

## ANEXO II. Ficha de recogida de datos individualizados para la enfermedad meningocócica (Vigente a partir del 13 de noviembre de 2001)

Declaración individualizada: ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA.  
13/11/2001

Las CCAA envían ficheros texto con el siguiente nombre:

M\_AASSCA.TXT (AA=Año; SS=Última semana con datos; CA= Código CCAA).

Y la siguiente estructura del fichero:

Variablen	Posición	Longitud	Descripción y codificación
CODCCAA	1 - 2	2	Código de Comunidad Autónoma INE.
AÑO	3 - 6	4	Año de declaración. 4 dígitos del año natural.
SEMANA	7 - 8	2	Semana epidemiológica de declaración (1,...,53).
IDCOMUNI	9 - 18	10	Nº de identificación de CA. Único para cada caso-CA-año.
CODPROV	19 - 20	2	Código de provincia INE.
CODMUNI	21 - 23	3	Código de municipio INE.
EDAD	24 - 26	3	Edad al inicio de síntomas; 999=NC.
TIPOEDAD	27	1	0=años; 1=meses; 2=semanas; 3=días; 9=NC.
SEXO	28	1	1=H; 6=M; 9=NC.
TIPOCASO	29	1	1=Sospechoso/Probable; 2=Confirmado.
TCASO	30	1	1=Primario; 2=Coprimario; 3=Secundario; 9=NC.
SEROGROUP	31	1	1=A; 2=B; 3=C; 4=Otros serogrupos; 7=Pendiente; 8=No grupado; 9=NC.
FORMACLI	32	1	1=Sepsis; 2=Meningitis; 3=Ambas; 9=NC.
DEFUNCIO	33	1	1=SI; 2=NO; 9=NC.
VACUNA	34	1	1=polisacáridos; 2=conjugada; 3=ambas; 4=No vacunado 9=NC.
DOSIS	35	1	1, 2, 3 Dosis recibidas de acuerdo con edad; 9=NC.
FEVACU_C	36-43	8	Fecha última dosis conjugada (AAAAMMDD).
FEVACUNA	44-51	8	Fecha dosis de polisacáridos (AAAAMMDD).
INMUNIZA	52	1	1= Sí; 2=No; 9=NC.
FESINTOM	53 - 60	8	Fecha de inicio de síntomas (AAAAMMDD).

AAAAMMDD= Año+Mes+Día

Son datos semanales que se envían acumulados por año.

Es necesario contar con una captura automática específica, para las CCAA que no consideren oportuno cambiar el sistema actual. Si se envía a través de este fichero, se debe omitir el envío de meningitis en el fichero general de EDO Individualizadas (datos básicos).

## ANEXO III. Ficha de recogida de datos individualizados para la enfermedad meningocócica (Vigente a partir de diciembre de 2004)

### ANEXO A: ESTRUCTURA BASE DATOS ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA

VARIABLES	POSICIÓN	LONGITUD	DESCRIPCIÓN
CCAA	1-2	2	Código de la CCAA del INE.
Anno	3-6	4	Año de declaración. 4 dígitos del año natural.
Semana	7-8	2	Semana epidemiológica de primeros síntomas (1.....53).
NID	9-18	10	Nº de identificación. Único para cada caso en cada CCAA y año determinado.
Codprov	19-20	2	Código de provincia INE.
Codmuni	21-23	3	Código de municipio INE.
Edad	24-26	3	Edad (reseñar edad en el momento del suceso 999=NC).
Tipoedad	27	1	Tipo edad (0=años; 1=meses; 2=semanas; 3=días; 9=NC).
Sexo	28	1	Sexo (1=V; 6=M; 9=NC).
Clascaso	29	1	Clasificación caso según protocolo (1=Sospechoso/Probable 2=Confirmado).
Tipocaso	30	1	Tipo caso (1=Primario;2=Coprimario;3=Secundario;9=NC).
Serogrupo	31	1	Serogrupo (1=A; 2=B; 3=C; 4=W135; 5=Y; 6=Otros serogrupos; 7=Pendiente; 8=No grupable; 9=NC).
Formaclí	32	1	Forma clínica (1=Sepsis; 2=Meningitis; 3=Ambas; 4= Otras 9=NC).
Defunción	33	1	Defunción (1=SI; 2=NO; 9=NC).
Vacuna	34	1	Vacunación (1=polisacáridos; 2=conjugada; 3=ambas;4=No vacunado 9=NC).
Dosis	35	1	1, 2, 3, y 9=NC
Fevacu_c	36-43	8	Fecha última dosis conjugada (AAAAMMDD)*
Fevacu_p	44-51	8	Fecha última dosis polisacárida (AAAAMMDD)
Inmuniza	52	1	Según definición (1=Sí; 2=No; 9=NC) <sup>φ</sup>
Fesintomas	53-60	8	Fecha de inicio de síntomas (AAAAMMDD)
Tipovacuna	61	1	Nombre de la vacuna conjugada comercial administrada: 1= Meningitec® (primovacunación con 3 dosis) 2= Menjugate® (primovacunación con 3 dosis) 3= Neisvac® (primovacunación con 2 dosis) 4= Meninvact® (primovacunación con 3 dosis) 5= Otras 9= NC
Fenac	62-69	8	Fecha de nacimiento (AAAAMMDD).
Serotipo	70-71	2	Ej: 2a
Genosubtipo	72-86	15	Ej: 5-1.2-2
Genotipo	87-81	5	

Lo ideal sería enviar un fichero texto (.txt) con la anterior estructura y con el nombre M\_AASSCE.TXT (AA= año de envío; SS=semana de envío; CE= Código CC.AA.). También pueden remitirse ficheros DBASE (.DBF) o Epiinfo (.REC).

\* AAAAMMDD: año(4)mes(2)día(2)

<sup>φ</sup> 1: vacunación completa según la edad del individuo; 2: vacunación incompleta; 9: no consta.

**ANEXO IV. Campañas de captación (catch-up) con la vacuna conjugada para el meningococo serogrupo C en las 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 (NelsVac-C)			*					
Aragón					Campaña 2005 y continúa (MenJugate)																								
Asturias																													
Baleares																													
Canarias																													
Cantabria					Campaña 2003-2004 y continúa (MenJugate/NelsVac-C)																Campaña 2006-2007 (NelsVac-C)								
Castilla y León																													
Castilla-La Mancha					Campaña 2003-2004 (Meningitec)																								
Cataluña																													
C. Valenciana																													
Extremadura					Campaña 2004					Campaña 2003 (MenJugate)																			
Galicia					Campaña 2006 (NelsVac-C)																								
Madrid					Campaña 2004 (Meningitec)																								
Murcia					Campaña 2004 (NelsVac-C)																			Campaña 2009-13 (**NelsVac-C)					
Navarra																													
País vasco					Campaña 2005 (NelsVac-C)																								
La Rioja					Campaña 2001-02 (Meningitec)																								
Ceuta																													
Melilla																													

\* Campaña 2006 (NelsVac-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[64].

## ANEXO V. Campañas de captación con MenCC realizadas en CCAA, años de realización, grupos de edad y coberturas.

CCAA	≥6m y ≤12m		>12 m y <6 años		≥6 años y ≤19 años			
	Años	Cobertura	Años	Cobertura	Años	Cobertura		
Andaluca	2000-01	95,20	2000-01		2001-04	sólo ≤15 años		
Aragón	2000-01	98,00	2000-01	97,50	2005	de 10 a 20 años	70,00%	
Asturias	2000-01	93,50	2000-01	91,20				
Baleares	2000-01		2000-01 (<7a)					
Canarias	2000-01		2000-01 (sólo <18m)					
Cantabria	2000-01	97,60	2000-01	Notificadas:	74,9	2003	de 8,5 a 14 años	95,40%
				Administradas:	97,3		de 15 a 19 años	69,00%
Castilla y León	2000-01	94,00	2000-01	90,00	2004	de 10 a 17 años	86,55%	
						de 10 a 14 años	91,13%	
Castilla La Mancha	2000-01	92,75	2000-01	93,04	2003-04-	de 9 a 14 años	84,44%	
						de 15 a 19 años	55,70%	
Cataluña	2000-01	98,90	2000-01	80,00	2001	no vacunados previamente	45,80%	
					2002-03	vacunados con vacuna no conju-gada		
C. Valenciana	2000-01	96,90	2000-01	94,90	2002-03			
Extremadura	2000-01	97,55	2000-01	91,30	2003	de 10 a 13 años	90,67%	
					2004	de 15 a 19 años	78,89%	
Gallcia	2000-01		2000-01					
Madrid	2000-01	87,70	2000-01	97,00	2004-05	de 10 a 19 años	69,00%	
Murcia	2000-01	94,60	2000-01	88,00	2004	de 10 a 20 años	79,73%	
Navarra	2000-01	96,00	2000-01	96,00	2004	de 10 a 16 años	95,80%	
La Rioja	2000-01		2000-01		2000-01	hasta los 16 años		
					2002	completa el barrido a >16 años		
País Vasco	2000-01	86,10	2000-01	96,10	2005		84,70%	
Ceuta	2000-01		2000-01		2002-03	ofertada a <14 años		
Mejilla	2000-01		2000-01					

Fuente: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad[134].



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)

<sup>4</sup>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[64].



## Referencias

1. Coberturas vacunales. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
2. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM: Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001, 344: 1378-1388.
3. van der Woude MW, Baumler AJ: Phase and antigenic variation in bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17: 581-611, table.
4. McGuinness BT, Clarke IN, Lambden PR, Barlow AK, Poolman JT, Jones DM *et al.*: Point mutation in meningococcal por A gene associated with increased endemic disease. *Lancet* 1991, 337: 514-517.
5. Virji M: Pathogenic neisseriae: surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nat Rev Microbiol* 2009, 7: 274-286.
6. Bilukha OO, Rosenstein N: Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005, 54: 1-21.
7. Diaz RJ, Outschoorn IM: Current status of meningococcal group B vaccine candidates: capsular or noncapsular? *Clin Microbiol Rev* 1994, 7: 559-575.
8. Schneider MC, Exley R, Ram S, Sim R, Tang C: Interactions between *Neisseria meningitidis* and the complement system. *Trends Microbiol* 2007, 15: 233-240.
9. Virji M, Makepeace K, Ferguson DJ, Achtman M, Sarkari J, Moxon ER: Expression of the Opc protein correlates with invasion of epithelial and endothelial cells by *Neisseria meningitidis*. *Mol Microbiol* 1992, 6: 2785-2795.
10. Virji M, Makepeace K, Ferguson DJ, Achtman M, Moxon ER: Meningococcal Opa and Opc proteins: their role in colonization and invasion of human epithelial and endothelial cells. *Mol Microbiol* 1993, 10: 499-510.
11. Virji M, Makepeace K, Peak IR, Ferguson DJ, Jennings MP, Moxon ER: Opc- and pilus-dependent interactions of meningococci with human endothelial cells: molecular mechanisms and modulation by surface polysaccharides. *Mol Microbiol* 1995, 18: 741-754.
12. Pinner RW, Spellman PA, Stephens DS: Evidence for functionally distinct pili expressed by *Neisseria meningitidis*. *Infect Immun* 1991, 59: 3169-3175.

13. Scheuerpflug I, Rudel T, Ryll R, Pandit J, Meyer TF: Roles of PilC and PilE proteins in pilus-mediated adherence of *Neisseria gonorrhoeae* and *Neisseria meningitidis* to human erythrocytes and endothelial and epithelial cells. *Infect Immun* 1999, 67: 834-843.
14. Jones C, Virji M, Crocker PR: Recognition of sialylated meningococcal lipopolysaccharide by siglecs expressed on myeloid cells leads to enhanced bacterial uptake. *Mol Microbiol* 2003, 49: 1213-1225.
15. Massari P, King CA, Ho AY, Wetzler LM: Neisserial PorB is translocated to the mitochondria of HeLa cells infected with *Neisseria meningitidis* and protects cells from apoptosis. *Cell Microbiol* 2003, 5: 99-109.
16. van Putten JP, Duensing TD, Carlson J: Gonococcal invasion of epithelial cells driven by P.IA, a bacterial ion channel with GTP binding properties. *J Exp Med* 1998, 188: 941-952.
17. 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: 853-861.
18. Maclennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC, Roberts R *et al.*: Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis* 2006, 12: 950-957.
19. Mateo S, Cano R, Garcia C: Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Euro Surveill* 1997, 2: 71-74.
20. Mayer LW, Reeves MW, Al-Hamdan N, Sacchi CT, Taha MK, Ajello GW *et al.*: Outbreak of W135 meningococcal disease in 2000: not emergence of a new W135 strain but clonal expansion within the electrophoretic type-37 complex. *J Infect Dis* 2002, 185: 1596-1605.
21. Jennings MP, Srikhanta YN, Moxon ER, Kramer M, Poolman JT, Kuipers B *et al.*: The genetic basis of the phase variation repertoire of lipopolysaccharide immunotypes in *Neisseria meningitidis*. *Microbiology* 1999, 145 ( Pt 11): 3013-3021.
22. Griffiths NJ, Bradley CJ, Heyderman RS, Virji M: IFN-gamma amplifies NFkappaB-dependent *Neisseria meningitidis* invasion of epithelial cells via specific upregulation of CEA-related cell adhesion molecule 1. *Cell Microbiol* 2007, 9: 2968-2983.
23. van Putten JP, Robertson BD: Molecular mechanisms and implications for infection of lipopolysaccharide variation in *Neisseria*. *Mol Microbiol* 1995, 16: 847-853.
24. van UP, Tommassen J: Protein secretion and secreted proteins in pathogenic *Neisseriaceae*. *FEMS Microbiol Rev* 2006, 30: 292-319.
25. Pace D, Pollard AJ: Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012, 30 Suppl 2: B3-B9.
26. Wright V, Hibberd M, Levin M: Genetic polymorphisms in host response to meningococcal infection: the role of susceptibility and severity genes. *Vaccine* 2009, 27 Suppl 2: B90-102.

27. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L *et al.*: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006, 367: 397-403.
28. Nassif X: Interaction mechanisms of encapsulated meningococci with eucaryotic cells: what does this tell us about the crossing of the blood-brain barrier by *Neisseria meningitidis*? *Curr Opin Microbiol* 1999, 2: 71-77.
29. European Union invasive bacterial infections surveillance network: invasive *Neisseria meningitidis* in Europe-2006. EU-IBIS Network Company Publication. Publicado en: septiembre del 2007. Disponible en: [http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibus/documents/2006\\_meningo.pdf](http://www.hpa-bioinformatics.org.uk/euibus/documents/2006_meningo.pdf)
30. Centers for Disease Control and Prevention. Active bacteria core surveillance (ABCs): surveillance reports *Neisseria meningitidis*. 2013. Disponible en: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mening13.html>
31. Sadarangani M, Scheifele DW, Halperin SA, Vaudry W, Le SN, Tsang R *et al.*: Outcomes of invasive meningococcal disease in adults and children in Canada between 2002 and 2011: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2015, 60: e27-e35.
32. Wong VK, Hitchcock W, Mason WH: Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989, 8: 224-227.
33. Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pires R, Giorgini D, Taha MK *et al.*: The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003, 37: 1639-1642.
34. Winstead JM, McKinsey DS, Tasker S, De Groote MA, Baddour LM: Meningococcal pneumonia: characterization and review of cases seen over the past 25 years. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 87-94.
35. Barquet N, Gasser I, Domingo P, Moraga FA, Macaya A, Elcuaz R: Primary meningococcal conjunctivitis: report of 21 patients and review. *Rev Infect Dis* 1990, 12: 838-847.
36. Baevsky RH: Primary meningococcal pericarditis. *Clin Infect Dis* 1999, 29: 213-215.
37. Trotter CL, Chandra M, Cano R, Larrauri A, Ramsay ME, Brehony C *et al.*: A surveillance network for meningococcal disease in Europe. *FEMS Microbiol Rev* 2007, 31: 27-36.
38. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2013. Publicados el 25 de Mayo de 2015. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=08/07/2015-28724e36ba>
39. Vazquez JA, Marcos C, Berron S: Sero/subtyping of *Neisseria meningitidis* isolated from patients in Spain. *Epidemiol Infect* 1994, 113: 267-274.

40. Abad R, Agudelo CI, Brandileone MC, Chanto G, Gabastou JM, Hormazabal JC *et al.*: Molecular characterization of invasive serogroup Y *Neisseria meningitidis* strains isolated in the Latin America region. *J Infect* 2009, 59: 104-114.
41. Vazquez Moreno JA: [Current situation of the epidemiology of meningococcal disease]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006, 24 Suppl 1: 14-18.
42. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN *et al.*: The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012, 30 Suppl 2: B26-B36.
43. Caugant DA, Nicolas P: Molecular surveillance of meningococcal meningitis in Africa. *Vaccine* 2007, 25 Suppl 1: A8-11.
44. Harrison LH, Shutt KA, Schmink SE, Marsh JW, Harcourt BH, Wang X *et al.*: Population structure and capsular switching of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era--United States, 2000-2005. *J Infect Dis* 2010, 201: 1208-1224.
45. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E: 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: 840-847.
46. Pollard AJ, Riordan A, Ramsay M: Group B meningococcal vaccine: recommendations for UK use. *Lancet* 2014, 383: 1103-1104.
47. Nota de prensa: Las farmacias están autorizadas a vender la vacuna contra la meningitis B a partir del uno de octubre. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Publicada el 22 de septiembre de 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3764>
48. Swartley JS, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B *et al.*: Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, 94: 271-276.
49. Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS: Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin Epidemiol* 2012, 4: 237-245.
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009. 2011. ECDC. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107\\_SUR\\_IBD\\_2008-09.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1107_SUR_IBD_2008-09.pdf)
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report. Vaccine-preventable diseases-invasive bacterial diseases. 2014. ECDC. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/AER-VPD-IBD-2014.pdf>
52. Alcalá B, Salcedo C, Arreaza L, Berrón S, De La Fuente L, Vázquez JA: The epidemic wave of meningococcal disease in Spain in 1996-1997: probably a consequence of strain displacement. *J Med Microbiol* 2002, 51: 1102-1106.
53. Salleras L, Domínguez A: Estrategias de vacunación frente al meningococo del serogrupo C en España. *Vacunas* 2001, 2: 10-17.

54. de Mateo OS: [Meningococcal disease in Spain, 1990-1997. Change in its epidemiological pattern]. *Rev Esp Salud Publica* 2000, 74: 387-396.
55. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME: Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009, 27 Suppl 2: B51-B63.
56. Garrido-Esteba M, Maguiña Gúzman M, Cano R. Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2012-2013. Publicado en 2014. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. España. Disponible en: [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/MNG\\_informe\\_2012-2013\\_confirmados.pdf](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/MNG_informe_2012-2013_confirmados.pdf)
57. Mayoral Cortes JM, Torres BE, Garcia FM, Herrador OZ, Huarte OS, Santos LR *et al.*: Community cluster of meningococcal disease by *Neisseria meningitidis* serogroup C in Andalusia, Spain, March to May 2011. *Euro Surveill* 2012, 17: 20261.
58. Agencia Española del Medicamento. Informe de utilidad terapéutica vacuna meningocócica del grupo B, Bexero. Publicado el 5 abril de 2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/docs/infUtilTerap\\_Bexsero.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/docs/infUtilTerap_Bexsero.pdf)
59. Grupo de Trabajo MenB. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. 2013. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministry of Health, Social Services and Equality. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf>
60. Limia Sánchez A, Náj, Salmerón García F: Immunisation against meningococcus B: the case of Spain. *The Lancet* 2014, 383: 217-218.
61. Goldblatt D: Conjugate vaccines. *Clin Exp Immunol* 2000, 119: 1-3.
62. O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thoms ML, Madore D: Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1996, 15: 425-430.
63. Arpin C, Dechanet J, Van KC, Merville P, Grouard G, Briere F *et al.*: Generation of memory B cells and plasma cells in vitro. *Science* 1995, 268: 720-722.
64. Grupo de trabajo MenCC 2012. Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Publicado el 22 de enero de 2013. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf>
65. Meningitec (Ficha técnica). Agencia Española del Medicamento. Fecha de última actualización: junio 2013. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/69333/FT\\_69333.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/en/ft/69333/FT_69333.pdf)

66. Menjugate (Ficha técnica). Agencia Española del Medicamento. Fecha de última actualización: 1 de marzo de 2010. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66600/FT\\_66600.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66600/FT_66600.pdf)
67. NeisVac-C (Ficha técnica). Agencia Española del Medicamento. Fecha de última actualización: febrero de 2014. [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64096/FT\\_64096.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64096/FT_64096.pdf)
68. Siegrist CA. Vaccine immunology: Section 1: General aspects of vaccination. WHO. 2015. Disponible en: [http://www.who.int/immunization/documents/Elsevier\\_Vaccine\\_immunology.pdf](http://www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf)
69. Edwards EA, Devine LF, Sengbusch GH, Ward HW: Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. *Scand J Infect Dis* 1977, 9: 105-110.
70. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS: Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969, 129: 1307-1326.
71. Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M *et al.*: Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2006, 194: 1745-1752.
72. Cartwright KA, Stuart JM, Jones DM, Noah ND: The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and Neisseria lactamica. *Epidemiol Infect* 1987, 99: 591-601.
73. Yazdankhah SP, Caugant DA: Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol* 2004, 53: 821-832.
74. Cleary PR, Calvert N, Gee S, Graham C, Gray S, Kaczmarek E *et al.*: Variations in Neisseria meningitidis carriage by socioeconomic status: a cross-sectional study. *J Public Health (Oxf)* 2015.
75. Heyderman RS, Ben-Shlomo Y, Brennan CA, Somerset M: The incidence and mortality for meningococcal disease associated with area deprivation: an ecological study of hospital episode statistics. *Arch Dis Child* 2004, 89: 1064-1068.
76. Kriz P, Bobak M, Kriz B: Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: a population based case-control study. *Arch Dis Child* 2000, 83: 117-121.
77. Gold R, Goldschneider I, Lepow ML, Draper TF, Randolph M: Carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in infants and children. *J Infect Dis* 1978, 137: 112-121.
78. Cartwright KA, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarek EB, Palmer SR: Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* 1991, 338: 554-557.
79. Hubert B, Watier L, Garnerin P, Richardson S: Meningococcal disease and influenza-like syndrome: a new approach to an old question. *J Infect Dis* 1992, 166: 542-545.



80. Young LS, LaForce FM, Head JJ, Feeley JC, Bennett JV: A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. *N Engl J Med* 1972, 287: 5-9.
81. Maitland K: Temporal association of chickenpox and meningococcal disease in children: a report of three cases. *Acta Paediatr* 2000, 89: 744-745.
82. Travaglini M, Gubler J, Buhlmann U, Goetschel P: Varicella zoster virus infection complicated by *Neisseria meningitidis* bacteraemia in two children. *Eur J Pediatr* 2001, 160: 399.
83. Tuite AR, Kinlin LM, Kuster SP, Jamieson F, Kwong JC, McGeer A *et al.*: Respiratory virus infection and risk of invasive meningococcal disease in central Ontario, Canada. *PLoS One* 2010, 5: e15493.
84. Loh E, Kugelberg E, Tracy A, Zhang Q, Gollan B, Ewles H *et al.*: Temperature triggers immune evasion by *Neisseria meningitidis*. *Nature* 2013.
85. Kinlin LM, Spain CV, Ng V, Johnson CC, White AN, Fisman DN: Environmental exposures and invasive meningococcal disease: an evaluation of effects on varying time scales. *Am J Epidemiol* 2009, 169: 588-595.
86. Molesworth AM, Cuevas LE, Connor SJ, Morse AP, Thomson MC: Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. *Emerg Infect Dis* 2003, 9: 1287-1293.
87. Kruschinski C, Zidan M, Debertain AS, von HS, Pabst R: Age-dependent development of the splenic marginal zone in human infants is associated with different causes of death. *Hum Pathol* 2004, 35: 113-121.
88. Timens W, Boes A, Rozeboom-Uiterwijk T, Poppema S: Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy. Possible contribution to the deficient infant immune response. *J Immunol* 1989, 143: 3200-3206.
89. Siegrist CA: Neonatal and early life vaccinology. *Vaccine* 2001, 19: 3331-3346.
90. Einhorn MS, Weinberg GA, Anderson EL, Granoff PD, Granoff DM: Immunogenicity in infants of *Haemophilus influenzae* type B polysaccharide in a conjugate vaccine with *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein. *Lancet* 1986, 2: 299-302.
91. Collins CL, Ruggeberg JU, Balfour G, Tighe H, Archer M, Bowen-Morris J *et al.*: Immunogenicity and immunologic memory of meningococcal C conjugate vaccine in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005, 24: 966-968.
92. Slack MH, Schapira D, Thwaites RJ, Burrage M, Southern J, Andrews N *et al.*: Immune response of premature infants to meningococcal serogroup C and combined diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-*Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines. *J Infect Dis* 2001, 184: 1617-1620.
93. Larrauri A, Cano R, Garcia M, Mateo S: Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine* 2005, 23: 4097-4100.
94. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC: Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol* 2009, 9: 213-220.

95. Ramsay ME, McVernon J, Andrews NJ, Heath PT, Slack MP: Estimating Haemophilus influenzae type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis* 2003, 188: 481-485.
96. Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A *et al.*: Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999, 179: 1569-1572.
97. Emonts M, Hazelzet JA, de GR, Hermans PW: Host genetic determinants of Neisseria meningitidis infections. *Lancet Infect Dis* 2003, 3: 565-577.
98. Figueroa J, Andreoni J, Densen P: Complement deficiency states and meningococcal disease. *Immunol Res* 1993, 12: 295-311.
99. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS: Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med* 1969, 129: 1367-1384.
100. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991, 78: 1031-1038.
101. Haralambous E, Dolly SO, Hibberd ML, Litt DJ, Udalova IA, O'dwyer C *et al.*: Factor H, a regulator of complement activity, is a major determinant of meningococcal disease susceptibility in UK Caucasian patients. *Scand J Infect Dis* 2006, 38: 764-771.
102. Davila S, Wright VJ, Khor CC, Sim KS, Binder A, Breunis WB *et al.*: Genome-wide association study identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. *Nat Genet* 2010, 42: 772-776.
103. Foster RA, Carling J, Lees A, Borrow R, Ramsay M, Kacsmarski E *et al.*: Functional T-cell deficiency in adolescents who experience serogroup C meningococcal disease despite receiving the meningococcal serogroup C conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2010, 17: 1104-1110.
104. Smirnova I, Mann N, Dols A, Derkx HH, Hibberd ML, Levin M *et al.*: Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100: 6075-6080.
105. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA: Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection. *Tob Induc Dis* 2008, 4: 12.
106. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR *et al.*: Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997, 16: 979-983.
107. Diez-Domingo J, Planelles-Cantarino MV, Baldo-Torrenti JM, Ubeda-Sansano I, Jubert-Rosich A, Puig-Barbera J *et al.*: Antibody persistence 12 months after a booster dose of meningococcal-C conjugated vaccine in the second year of life. *Pediatr Infect Dis J* 2010, 29: 768-770.
108. Southern J, Borrow R, Andrews N, Morris R, Waight P, Hudson M *et al.*: Immunogenicity of a reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine

given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clin Vaccine Immunol* 2009, 16: 194-199.

109. Borrow R, Andrews N, Findlow H, Waight P, Southern J, Crowley-Luke A *et al.*: Kinetics of antibody persistence following administration of a combination meningococcal serogroup 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.
110. de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, van Gageldonk PG, de Melker HE *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: e12144.
111. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, Jin C, John TM, Yu LM *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: 1601-1610.
112. 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.
113. Khatami A, Peters A, Robinson H, Williams N, Thompson A, Findlow H *et al.*: Maintenance of immune response throughout childhood following serogroup C meningococcal conjugate vaccination in early childhood. *Clin Vaccine Immunol* 2011, 18: 2038-2042.
114. McVernon J, Maclennan J, Buttery J, Oster P, Danzig L, Moxon ER: Safety and immunogenicity of meningococcus serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2002, 21: 747-753.
115. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R *et al.*: Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis* 2001, 183: 160-163.
116. Sakou II, Tzanakaki G, Tsofia MN, Sioumala M, Barbouni A, Kyprianou M *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.
117. Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ: 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: 128-131.
118. Khatami A, Snape MD, Wysocki J, John TM, Westcar S, Mesaros N *et al.*: Persistence of antibody response following a booster dose of Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine to five years: a follow-up study. *Pediatr Infect Dis J* 2012, 31: 1069-1073.

119. Poellabauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Singer J, Neubauer C, Doralt J *et al.*: Single priming dose of meningococcal group C conjugate vaccine (NeisVac-C(R)) in infants. *Vaccine* 2013, 31: 3611-3616.
120. Wing JB, Smart L, Borrow R, Findlow J, Findlow H, Heath AW *et al.*: Kinetics of immune responses to nasal challenge with meningococcal polysaccharide one year after serogroup-C glycoconjugate vaccination. *Clin Infect Dis* 2011, 52: 1317-1323.
121. de Whalley PC, Snape MD, Plested E, Thompson B, Nuthall E, Omar O *et al.*: Long-term seroprotection after an adolescent booster meningococcal serogroup C vaccination. *Arch Dis Child* 2013, 98: 686-691.
122. Miller E, Salisbury D, Ramsay M: Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2001, 20 Suppl 1: S58-S67.
123. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E: Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 2001, 357: 195-196.
124. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME: Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004, 364: 365-367.
125. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E: Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. *Vaccine* 2009, 27 Suppl 2: B20-B29.
126. De WP, Deceuninck G, Lefebvre B, Boulianne N, De SG: Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine: a 7-year follow-up in Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2011, 30: 566-569.
127. An update on the invasive meningococcal disease and meningococcal vaccine conjugate recommendations. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep* 2009, 35: 1-40.
128. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E: Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003, 326: 365-366.
129. Trotter CL, Maiden MC: Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines* 2009, 8: 851-861.
130. Bechini A, Levi M, Boccalini S, Tiscione E, Balocchini E, Canessa C *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.
131. Maiden MC, Stuart JM: Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 2002, 359: 1829-1831.
132. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vazquez JA: Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill* 2004, 9: 11-15.

133. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ: Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol* 2005, 162: 89-100.
134. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente meningococo C. 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/MenC\\_MARZO\\_2006.pdf](http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/MenC_MARZO_2006.pdf)
135. Calendarios de vacunación recomendados. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunaciones.htm>
136. Berron S, De La Fuente L, Martin E, Vazquez JA: Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17: 85-89.
137. Farrington CP: Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993, 22: 742-746.
138. Garrido-Esteba M, Leon-Gomez I, Herruzo R, Cano R: Changes in meningococcal C epidemiology and vaccine effectiveness after vaccine introduction and schedule modification. *Vaccine* 2014, 32: 2604-2609.
139. Harrell FE: *Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis*. New York: Springer; 2001.
140. Kremastinou J, Tzanakaki G, Kansouzidou A, Pagalis A, Danielides V, Kouppari G *et al.*: Recent emergence of serogroup C meningococcal disease in Greece. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999, 23: 49-55.
141. Kaaijk P, van der Ende A, Berbers G, van den Dobbelsteen GP, Rots NY: Is a single dose of meningococcal serogroup C conjugate vaccine sufficient for protection? experience from the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2012, 12: 35.
142. Brooks R, Woods CW, Benjamin DK, Jr., Rosenstein NE: Increased case-fatality rate associated with outbreaks of *Neisseria meningitidis* infection, compared with sporadic meningococcal disease, in the United States, 1994-2002. *Clin Infect Dis* 2006, 43: 49-54.
143. Aubert L, Taha M, Boo N, Le SY, Deghmane AE, Sanna A *et al.*: Serogroup C invasive meningococcal disease among men who have sex with men and in gay-oriented social venues in the Paris region: July 2013 to December 2014. *Euro Surveill* 2015, 20.
144. Garrido-Esteba M, Nunez OG, Leon-Gomez I, Cano R, Herruzo R: Meningococcal C conjugate age-dependant long-term loss of effectiveness. *Vaccine* 2015, 33: 2221-2227.

145. Wing JB, Smart L, Borrow R, Findlow J, Findlow H, Lees A *et al.*: Correlation of group C meningococcal conjugate vaccine response with B- and T-lymphocyte activity. *PLoS One* 2012, 7: e31160.
146. Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry NK, George RC, Harrison TG *et al.*: Accelerating control of pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2012, 18: 38-47.
147. Rezaei N, Siadat SD, Aghamohammadi A, Moin M, Pourpak Z, Norouzian D *et al.*: Serum bactericidal antibody response 1 year after meningococcal polysaccharide vaccination of patients with common variable immunodeficiency. *Clin Vaccine Immunol* 2010, 17: 524-528.
148. Snape MD, Kelly DF, Salt P, Green S, Snowden C, Diggle L *et al.*: Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. *Clin Infect Dis* 2006, 43: 1387-1394.
149. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE *et al.*: Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ* 2008, 336: 1487-1491.
150. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ *et al.*: Seroprevalence of antibodies against serogroup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clin Vaccine Immunol* 2008, 15: 1694-1698.
151. Thomas HL, Andrews N, Trotter C, Ramsay M, Miller E: Meningococcal C booster not recommended by evidence. *BMJ* 2008, 337: a1139.
152. Calendario de Vacunación Infantil 2015. Comunidad de Madrid. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142597677228&language=es&pageid=1159289987028&pagename=PortalSalud%2FPTSA\\_Generico\\_FA%2FPTSA\\_pintarGenerico&vest=1159289987028](http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142597677228&language=es&pageid=1159289987028&pagename=PortalSalud%2FPTSA_Generico_FA%2FPTSA_pintarGenerico&vest=1159289987028)
153. Nota de prensa: El consumo de cocaína y otras drogas ilegales, en mínimos históricos en la población española. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=3581>
154. Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M *et al.*: Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med* 2001, 29: 557-561.

## *Agradecimientos*

Agradecer al Dr. D. Rafael Herruzo, director de este trabajo, no solo el apoyo y los consejos profesionales, sino también el apoyo personal en este año tan malo.

A Dña. Aurora Limia, por habernos proporcionado desde el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad información ampliada de las coberturas de vacunación en España, sin las que no se hubiera podido realizar este trabajo.

Al todo el personal implicado en la Red de Vigilancia Epidemiológica, por la excelente labor que realizan, y, en particular, al personal de las Comunidades Autónomas, con los que he tenido el placer de trabajar.

A los coautores por las aportaciones al trabajo.

A mis compañeros del PEAC y del EPIET, por hacer menos duro un año que se ha hecho cuesta arriba, pero que ya ha acabado.

A mi madre y a mi hermana Cris, por tantas cosas que hemos pasado juntas y a mi tía Carmen por estar lejos, pero cerca.





## *Artículos*