

¿Cómo elige el meningococo a sus víctimas y cómo podemos evitarlo?

Dr. Federico Martín-Torres

UCI Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago. Grupo de investigación en Genética, Vacunas, Infecciones y Pediatría (GENVIP), Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago

Con los avances en la detección precoz, tratamiento antibiótico y asistencia especializada en las unidades de cuidados intensivos pediátricos se ha conseguido modificar significativamente la morbimortalidad de la enfermedad meningocócica. Habitualmente ciframos en un 10% la mortalidad, con secuelas hasta en un 10-30% de los supervivientes. A través del proyecto MENDICOS (www.mendicos.org) hemos concretado recientemente en un 3.5% la mortalidad infantil, y en un 12.5% la frecuencia de secuelas físicas de la enfermedad meningocócica en España. Estas cifras han permanecido prácticamente estables a lo largo de las últimas décadas.

La enfermedad meningocócica acontece en personas previamente sanas, sobre todo lactantes y adolescentes, con un claro predominio de los primeros cuando hablamos del serogrupo B. Se estima que en situaciones no epidémicas, entre 5-10% de la población adulta es portadora nasofaríngea asintomática de cepas de *N.meningitidis*. La razón de que en un momento determinado pasemos de esa convivencia pacífica a la agresión no está totalmente aclarada. La respuesta inflamatoria inducida por *N. meningitidis* ha sido estudiada extensamente tanto en pacientes como en diversos modelos experimentales. El lipooligosacárido (endotoxina) es crucial en su patogenia, pero no es la única molécula bacteriana capaz de activar el sistema inmunológico innato del huésped. La proliferación exponencial de meningococos en el torrente sanguíneo resulta en una endotoxemia masiva y shock, lo cual representa la principal amenaza para la vida del paciente, siendo una situación no observada con ningún otro patógeno humano. Explicar qué determina que hasta un 30% de los pacientes con enfermedad meningocócica invasiva desarrollen una bacteriemia masiva y un shock séptico fulminante es una cuestión no resuelta. Sin embargo, en la última década, los importantes avances producidos en el conocimiento del papel que la genética del huésped juega en la susceptibilidad, presentación clínica y pronóstico de la enfermedad meningocóci-

ca, así como las líneas de investigación centradas en la interacción individual huésped-meningococo, hacen prever que en un futuro cercano tendremos algunas respuestas relevantes al respecto desde el lado del huésped. Los hallazgos más consistentes se han observado en la vía del complemento, donde tanto defectos mendelianos como de variación polimórfica en la MBL y el Factor H parecen claramente determinar la susceptibilidad a la EM. También la asociación de PAI-1 con la gravedad y pronóstico de la infección parece haber sido validada. El establecimiento reciente de grandes consorcios internacionales (proyecto EUCLIDS - www.euclids-project.eu), junto al continuo avance en las técnicas de genotipado masivo de alta resolución, va a permitir que la próxima generación de estudios genéticos en enfermedad meningocócica, ya iniciada, aporte respuestas definitivas y sólidas que nos ayuden a avanzar en el entendimiento de la fisiopatología de la infección, su prevención y su tratamiento.

Mientras tanto, incapaces de identificar a priori que sujetos están en riesgo de padecer la enfermedad o no, y con cifras de morbimortalidad inaceptablemente altas y estables en las últimas décadas, sólo la prevención mediante vacunación puede mejorar nuestros resultados. Resuelto el problema del serogrupo C con la conjugación de su polisacárido capsular, esta técnica se ha empleado también con éxito frente a los serogrupos A, W e Y, con notable impacto frente a la enfermedad por el serogrupo A en África. Después de muchos esfuerzos, con multitud de intentos fracasados en el camino y tras un salto tecnológico sin precedentes - la vacunología reversa- se ha logrado desarrollar por fin una vacuna frente al meningococo B, la vacuna de 4 componentes (4CMenB - Bexsero®) desarrollada por Novartis. Una segunda vacuna bivalente rLP2086 ha completado su fase II y está ya en fases avanzadas de su fase III (por laboratorios Pfizer). La primera de ellas ya ha sido aprobada ya por la Agencia Europea del Medicamento, y sus homónimas canadiense y australiana. Incluso ha recibido una aproba-

... ción provisional de utilización por parte de la FDA americana. Tres actitudes prácticas son razonablemente posibles, asumiendo contextos epidemiológicos equiparables que justifiquen el interés de utilización de esta vacuna:

1. Uso como parte del calendario vacunal universal.
2. Empleo selectivo para el control de brotes epidémicos.
3. Esperar y ver qué hacen otros.

España de momento espera, y ni siquiera dispone de la vacuna. Es cierto que estamos en un momento epidemiológico en el que "sólo" se producen unos 600-700 casos de enfermedad meningocócica en nuestro país cada año, mayoritariamente niños y por serogrupo B. Pero también lo es que la enfermedad es dinámica e impredecible. En la memoria reciente de un importante número de las familias españolas está presente la acción devastadora de esta enfermedad.

El Reino Unido será el primer país en incluir la vacuna de meningococo B en su calendario universal, con unas tasas de incidencia de enfermedad meningocócica similares a las de España. Pero es mucho más. El Reino Unido a través de su comité de vacunas (JCVI) ha dado un importante ejemplo a la comunidad internacional a la hora de tomar decisiones de salud pública relativas a las vacunas: permeabilidad a la crítica, transparencia, y capacidad de rectificación. Exigimos "saltos" tecnológicos para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de nuestros pacientes a través de la vacunación, pero los modelos de decisión de salud pública que se utilizan son los mismos que hace décadas, y en algunos casos obsoletos e ineficientes. Esperar al siguiente brote o tratar de evitarlo, no es una disyuntiva difícil para clínicos o padres. Si es rentable o no la vacunación a la luz de los modelos "históricos" de evaluación farmacoeconómica ya es otra cosa, pero... ¿cuánto cuesta un caso de enfermedad meningocócica?. Hay profesionales encargados de cuantificarlo, pero a lo que crean que cuesta deben de añadirle al menos:

1. El coste del miedo que todos los clínicos tenemos a esta enfermedad y la cantidad de pruebas que hacemos diariamente para excluir esta posibilidad.
2. El alivio que como padre puede su-

poner saber que un hijo está protegido de esta enfermedad.

3. Los costes legales que cada caso real de enfermedad supone para el sistema sanitario.
4. Los costes emocionales y la disrupción irreversible que suponen para toda la familia o para el niño, si es que sobrevive.

La Agencia Española del Medicamento, a través de su comité específico para la evaluación de la nueva vacuna de meningococo B, ha sido rápida en posicionarse. Confiemos en que este informe se actualice de forma ágil y periódica a la luz de la importante cantidad de información que ya a día de hoy está pendiente de incorporarse. Hay muchas evidencias, matices y voces que no han sido incluidas en dicha evaluación, y que de ser tenidas en cuenta, podrían modificar sensiblemente el sentido de su recomendación, del mismo modo que ya ha acontecido en el Reino Unido.

La enfermedad meningocócica por serogrupo B es hoy una enfermedad potencialmente prevenible mediante vacunación. Decidir esperar al siguiente brote epidémico o tratar de prevenirlo, no es una decisión difícil para clínicos o padres. Si es "rentable" o no el hacerlo, habrá que discutirlo, pero con herramientas y formas adecuadas a nuestro tiempos. Trabajemos todos juntos para acabar con esta enfermedad.

Dedicatoria - Dedico estas reflexiones a todas las personas que de un modo u otro saben lo que de verdad significa la enfermedad meningocócica.

Referencias bibliográficas

1. Brouwer MC, Read RC, van de Beek D. Host genetics and outcome in meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* Apr;10(4):262-74.
2. 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.* Sep;42(9):772-6.
3. Wright V, Hibberd M, Levin M. Genetic polymorphisms in host response to meningococcal disease.

coccal infection: the role of susceptibility and severity genes. *Vaccine*. 2009 Jun 24;27 Suppl 2:B90-102.

4. Salas A, Fachal L, Marcos-Alonso S, Vega A, Martinon-Torres F. Investigating the role of mitochondrial haplogroups in genetic predisposition to meningococcal disease. *PLoS One*. 2009;4(12):e8347.
5. Martinon-Torres F. Immunisation against meningococcus B: the case of Spain. *Lancet* 2013;9,382(9904):1552-3.
6. Nadel S, Sarfatti A, Martinon-Torres F. Implications of the JCVI's decision regarding Meningococcal B Vaccine. *Arch Dis Childhood* 2014 (in press)
7. Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi Gorrotxategi P, Lluch J, Martín-Torres F, Mellado MJ, Moreno-Pérez D, Uriel B, Vázquez JA. [Prevention of serogroup B meningococcal disease using a four-component vaccine]. *An Pediatr (Barc)* 2014 Apr;80(4):259.e1-23. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.04.013. Epub 2013 Oct 10. Spanish.
8. Richmond PC, Marshall HS, Nissen MD, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, Martín-Torres F, Beeslaar J, Szenborn L, Wysocki J, Eiden J, Harris SL, Jones TR, Perez JL; 2001 Study Investigators. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2012 Aug;12(8):597-607. Epub 2012 May 7.
9. Moxon R, Snape MD. The price of prevention: what now for immunisation against meningococcus B? *Lancet* 2013; 382: 369-370
10. Moraga F (Ed), Martinon-Torres F (Ed asoc). *La enfermedad meningocócica: pasado, presente y futuro*. Sant Hilari Sacalm(Girona):Graphiques Montseny: 2013.
11. Vilanova Trillo L, Blanco-Salvado L, Illade-Quinteiro L, Pardo Seco J, Cebey M, Prieto-Tato LM, Concha-Torre A, Martinon-Torres F, on behalf of MENDICOS network. Preliminary data of the mendicos project (www.mendicos.org). Presentado en 32 European Society of Pediatric Infectious Diseases, Dublin, May 2014.

