

Vacuna meningococo B

Meningokoko baren aurkako txertoa

M.J. Cilleruelo

Pediatra. M. adjunto del Hospital Universitario Puerta Hierro. Madrid. Comité Asesor de Vacunas de la AEP

Desde los años 90 del pasado siglo están disponibles vacunas muy eficaces frente a bacterias encapsuladas como el *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo, meningococos A, C, W, Y. Estas vacunas contienen como antígeno vacunal el polisacárido capsular, conjugado con una proteína transportadora⁽¹⁾. Sin embargo, en el caso del meningococo B, el polisacárido capsular no ha podido utilizarse como antígeno ya que es estructuralmente muy similar a componentes neuronales del ser humano, por lo que resulta ser poco inmunógeno y genera fenómenos de autoinmunidad⁽²⁾.

Al comprobarse que no se podía emplear la cápsula como antígeno, las investigaciones se dirigieron a identificar qué proteínas subcapsulares de la membrana externa del meningococo B podían expresarse en superficie y generar respuesta inmune en los sujetos vacunados. Así se han desarrollado las dos vacunas actualmente disponibles frente al meningococo B:

1. Vacuna bivalente (Trumenba®). Es una vacuna constituida por la lipoproteína fHbp, que se expresa en casi todas las cepas de meningococo B y es capaz de generar respuesta de actividad bactericida del suero en humanos. La fHbp tiene dos familias: A y B. La vacuna es una mezcla bivalente de ambas⁽³⁾. Fue autorizada en EE. UU. en octubre de 2014 para la inmunización en personas de 10 a 25 años, con una pauta de dos dosis (0, 6 meses).
2. Vacuna tetravalente (Bexsero®). Constituida por 3 proteínas subcapsulares (fHbp, NadA, NHBA), unidas a una vesícula de membrana externa (PorA P1.4)⁽⁴⁾. Esta vacuna fue autorizada por la EMA en enero de 2013 para la prevención de la enfermedad meningocócica invasora (EMI) a partir de los 2 meses de edad. La pauta posológica se refleja en la tabla I.

VACUNA TETRAVALENTE FRENTE AL MENINGOCOCO B

Desarrollo clínico

La única vacuna actualmente autorizada en Europa para la prevención de la EMI por

serogrupo B (Bexsero®) ha demostrado en los ensayos clínicos que es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos, e induce memoria inmunológica^(5,6). La eficacia estimada de la vacuna sobre las cepas de meningococo B circulantes en Europa es del 78% según el sistema MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*)⁽⁷⁾.

Los ensayos clínicos han demostrado la compatibilidad de la vacuna con el resto de vacunas de calendario, aunque puede incrementarse la reactogenicidad⁽⁸⁾. Recientemente se ha modificado la ficha técnica de Bexsero® para incluir los resultados obtenidos en un ensayo clínico, que muestran que no disminuye la respuesta inmune cuando se administran de forma conjunta las vacunas frente a MenC-CRM y 4CMenB⁽⁹⁾.

El uso de paracetamol profiláctico disminuye la incidencia de efectos adversos sin afectar a la capacidad inmunogénica de la vacuna ni tampoco a la del resto de vacunas de calendario administradas de forma simultánea⁽¹⁰⁾.

Datos de seguridad y efectividad en programas masivos de vacunación EE. UU.

En 2013 se produjeron dos brotes de EMI en dos universidades americanas (Princeton y Santa Bárbara). Los CDC, tras comprobar que la cepa de meningococo B causante de los brotes estaba cubierta por Bexsero®, importaron la vacuna y la administraron a más de 15.000 estudiantes. No hubo ningún caso más de EMI y no se describieron efectos adversos asociados a la vacuna⁽¹¹⁾.

Recientemente se han publicado los resultados de un estudio de inmunogenicidad de la vacuna realizado en un grupo de casi 500 estudiantes de la Universidad de Princeton que habían recibido dos dosis de Bexsero®. Sorprendentemente, solo el 66% mostró anticuerpos a título protector frente a la cepa de meningococo B causante del brote⁽¹²⁾. A pesar de ello, la efectividad fue muy elevada, ya que no hubo ningún caso de EMI tras la campaña de vacunación.

Canadá

En 2014 se llevó a cabo un programa masivo de vacunación en Saguenay-Lac-St-Jean

TABLA I. ESQUEMA DE VACUNACIÓN DE LA VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO B.

Población	Edad	Dosis	Intervalos	Dosis de refuerzo
Lactantes	2-5 meses	3 ^a	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12-15 meses ^b
Lactantes no vacunados	6-11 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el 2.º año de vida con un intervalo de, al menos, 2 meses entre la primovacuna y la dosis de refuerzo ^b
	12-23 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacuna y la dosis de refuerzo ^b
Niños	2-10 años	2	No menos de 2 meses	No se ha establecido
Adolescentes y adultos	11-50 años ^c	2	No menos de 1 mes	No se ha establecido

Fuente: Ficha técnica de Bexsero® aprobada por la EMA. ^aLa primera dosis debe administrarse a partir de los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de 4CMenB en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido. ^bLa necesidad y el plazo de otras dosis de refuerzo no han sido determinados. ^cNo hay datos sobre adultos mayores de 50 años.

(Quebec), donde la incidencia de EMI era 7 veces superior al resto de la provincia de Quebec. Se vacunó a más de 45.000 personas con edades comprendidas entre 2 meses y 20 años y no hubo nuevos casos de enfermedad por meningococo B. No se registraron efectos adversos graves y, lo que es de gran importancia, no hubo ningún caso de enfermedad de Kawasaki entre los vacunados⁽¹³⁾.

Experiencia en el Reino Unido

El 1 de septiembre de 2015 Reino Unido incluyó en su calendario oficial la vacuna frente a meningococo B en lactantes nacidos a partir del 1 de julio de 2015, y con *catch-up* a los nacidos entre el 1 de mayo y el 30 de junio de ese mismo año. Se adoptó un esquema reducido 2+1 (2, 4 y 12-13 meses)⁽¹⁴⁾.

Recientemente se han publicado los resultados de los 10 primeros meses del programa de vacunación⁽¹⁵⁾:

- Cobertura vacunal elevada: 95,5% para la primera dosis, 88,6% para la segunda dosis.
- Efectividad, con 2 dosis, del 83% frente a todos los casos de enfermedad por meningococo B, equivalente a una efectividad del 94% frente a la EMI por cepas cubiertas por la vacuna.
- Reducción de un 50% de la incidencia de EMI en la cohorte diana de la vacunación (37 casos *versus* 74 de media en los 4 años previos).

Entre los 37 casos de EMI diagnosticados en estos 10 meses en lactantes población diana de la vacunación, 6 no habían recibido ninguna

dosis de vacuna, 22 habían recibido 1 dosis, 9 niños 2 dosis, y ninguno había recibido la pauta completa, aunque reducida, de vacunación. 27 de los casos han sido diagnosticados solo por PCR, y no se ha completado todavía el análisis genómico que permita establecer si alguno de los casos se debe a un fallo vacunal o si, por el contrario, han sido producidos por cepas no cubiertas por la vacuna.

Cobertura potencial de la vacuna tetravalente

Los antígenos principales de la vacuna no son exclusivos del serogrupo B, ya que los genes que codifican estos antígenos pueden estar presentes y expresarse en los otros serogrupos, pudiendo llegar a establecerse una protección cruzada con serogrupos no B⁽¹⁶⁾.

Se ha demostrado también que el suero de sujetos vacunados con Bexsero® es capaz de inducir una respuesta bactericida frente a cepas de meningococo C, W e Y⁽¹⁷⁾.

Por otra parte, el *Joint Committee on Vaccination* (JCVI) de Reino Unido decidió en julio de 2016 retirar la dosis de vacuna de meningococo C correspondiente a los 3 meses, asumiendo entre otros factores un posible efecto de protección cruzada con la vacuna frente al meningococo B⁽¹⁸⁾.

Quedan lógicamente cuestiones que irán respondiéndose con el paso del tiempo⁽¹⁹⁾:

- Cobertura real de la vacuna. Posible reemplazo de cepas⁽²⁰⁾.
- Persistencia de anticuerpos bactericidas^(21,22).

- Influencia de la vacunación en el estado de portador⁽²³⁾.

Vacuna meningococo B en España

La vacuna frente al meningococo B no está incluida en el calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. El Ministerio de Sanidad recomienda y financia la vacunación en personas con riesgo elevado de padecer EMI, entre las cuales están todos los sujetos que han padecido un episodio de EMI por cualquiera de los serogrupos⁽²⁴⁾.

En base a los datos actualmente disponibles, el CAV-AEP recomienda⁽²⁵⁾:

1. Administrar la vacuna Bexsero® de forma separada al resto de las vacunas de calendario, con una pauta 3, 5 y 7 meses o con un intervalo de dos semanas respecto a las vacunas habituales.
2. No utilizar de forma sistemática paracetamol profiláctico.
3. Administrar la dosis de refuerzo entre los 13-15 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vipond C, Care R, Feavers IM. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection. *Vaccine*. 2012; 30S: B10-7.
2. Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines-an unfinished story. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 112-24.
3. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, Eiden J, Jansen KU, et al. A phase 3, randomized,

- active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine*. 2106; 34: 1465-71.
4. Serruto D, Bottomley MJ, Ram S, Giuliani MM, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: Immunological, functional and structural characterization of the antigens. *Vaccine*. 2012; 30S: B87-97.
 5. Findlow J, Borrow R, Snape MD, Dawson T, Holland A, John TM, et al. Multicenter, open-label, randomized phase II controlled trial of an investigational recombinant meningococcal serogroup B vaccine with and without outer membrane vesicles, administered in infancy. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 1127-37.
 6. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bonna G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infants vaccinations according to different immunization schedules. *JAMA*. 2012; 307: 573-82.
 7. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:416-25
 8. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Yoma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomized trials. *Lancet*. 2013; 381: 825-35.
 9. Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002333/WC500159204.pdf. Disponible en <http://www.ema.europa.eu/docs/en>
 10. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, Dull PM. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I). *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10: 1993-2004.
 11. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, et al. First use of a serogroup B meningococcal vaccine in the US in response to a university outbreak. *Pediatrics*. 2015; 135: 798-804.
 12. Basta NE, Mahmoud AA, Wolfson J, Ploss A, Heller BL, Hanna S, et al. Immunogenicity of a meningococcal B vaccine during a university outbreak. *N Engl J Med*. 2106; 375: 220-8.
 13. Dubé E, Gagnon D, Hamel D, Belley S, Gagné H, Boulianne N, et al. Parents' and adolescents' willingness to be vaccinated against serogroup B meningococcal disease during a mass vaccination in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec). *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2015; 26: 163-7.
 14. Public Health England. Introduction of MenB immunisation for infants. Introduction from September 2015. 22 June 2015. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/menb-vaccination-introduction-from-1-september-2015> (último acceso: 30 de noviembre de 2016).
 15. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*. 2016. Published Online October 27, 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31921-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31921-3)
 16. Bianchi A, Fantoni S, Prugnola A. Meningococcal B vaccine and the vision of a meningitis free world. *J Prev Med Hyg*. 2015; 56: E140-3.
 17. Ladhani SN, Giuliani MM, Biolchi A, Pizza MG, Beebeejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22: 309-11.
 18. Public Health England. Removal of the infant dose of meningococcal serogroup C (MenC) conjugate vaccine given at three months from 1 July 2016. Public Health England. 24 March 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/menc-vaccination-schedule-planned-changes-from-july-2016> (último acceso: 30 de noviembre de 2016).
 19. Sadarangani M, Pollard AJ. Can we control all-cause meningococcal disease in Europe? *Clin Microbiol Infect*. 2016; [Epub ahead of print]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.03.006>
 20. Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, Bambini S, et al. Predicted strain coverage of a new Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: analysis of the differences with other European countries. *PLoSOne*. 2016; 11: e0150721.
 21. Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine*. 2015; 33: 3850-8.
 22. Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, et al. Persistence of bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35: e113-23.
 23. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*. 2014; 384: 2123-31.
 24. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Grupo de Trabajo de «uso de 4CMenB en situaciones especiales». Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf (último acceso: 30 de noviembre de 2016).
 25. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP sobre la vacunación frente al meningococo B (Bexsero®). Nota publicada el 27 de septiembre de 2015. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/recomendaciones-cav-aep-vacunacion-meningococo-b> (último acceso: 30 de noviembre de 2016).