



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Vacunación frente al meningococo B. Posicionamiento del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría



D. Moreno-Pérez^{a,b,*}, F.J. Álvarez García^{c,d}, J. Arístegui Fernández^{e,f}, M.J. Cilleruelo Ortega^{g,h}, J.M. Corretger Rauetⁱ, N. García Sánchez^{j,k}, A. Hernández Merino^l, T. Hernández-Sampelayo Matos^{m,n}, M. Merino Moína^o, L. Ortigosa del Castillo^{p,q} y J. Ruiz-Contreras^{r,s}, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

^a *Infectología Pediátrica e Inmunodeficiencias, Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España*

^b *Grupo de Investigación IBIMA, Departamento de Pediatría y Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España*

^c *Centro de Salud de Llanera, Asturias, España*

^d *Ciencias de la Salud, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España*

^e *Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, España*

^f *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Bilbao, España*

^g *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España*

^h *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España*

ⁱ *Consell Assessor de Vacunacions, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España*

^j *Centro de Salud Delicias Sur, Zaragoza, España*

^k *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España*

^l *Centro de Salud La Rivota, Alcorcón, Madrid, España*

^m *Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, España*

ⁿ *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*

^o *Centro de Salud El Greco, Getafe, Madrid, España*

^p *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España*

^q *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España*

^r *Servicio de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España*

^s *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España*

Recibido el 27 de agosto de 2014; aceptado el 11 de septiembre de 2014

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Neisseria meningitidis

Resumen La enfermedad meningocócica invasora, con sus 2 formas de presentación principales (sepsis y meningitis), es una patología grave y potencialmente mortal, causada por distintos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmp.malaga@gmail.com (D. Moreno-Pérez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.09.004>

1695-4033/© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

serogrupo B;
Enfermedad
meningocócica;
Sepsis;
Meningitis;
Vacunas;
Niños

serogrupos de *Neisseria meningitidis*, entre los cuales, actualmente, predomina el serogrupo B en Europa. La mayoría de los casos se producen en la edad pediátrica, con una mortalidad aproximada del 10% y un riesgo de secuelas permanentes del 20-30% entre los supervivientes. Presenta mayor incidencia y letalidad en niños sanos menores de 2-3 años, seguidos de los adolescentes, aunque puede ocurrir a cualquier edad.

Hasta ahora no se contaba con ningún arma inmunopreventiva contra el meningococo B. Así, con la llegada a España de la única vacuna actualmente disponible, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) ha analizado detalladamente tanto el potencial preventivo de dicha vacuna, como la situación peculiar administrativa de la misma en España. El objetivo de este documento es informar del posicionamiento del CAV-AEP en relación con la vacuna frente al meningococo B y el acceso a la misma por parte de la población infantil española, teniendo en cuenta que ha sido autorizada exclusivamente para el uso hospitalario en personas de riesgo. En Europa, la vacuna sí está disponible en farmacias, incluso incluida en calendarios oficiales de algunos países o regiones.

Este comité considera que Bexsero® presenta un perfil de vacuna a incluir en todos los calendarios españoles y que debería estar disponible libremente en farmacias para su administración en todos los niños mayores de 2 meses.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Neisseria meningitidis
serogroup B;
Meningococcal
disease;
Sepsis;
Meningitis;
Vaccines;
Children

Vaccination against meningococcal B disease. Public statement of the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics (CAV-AEP)

Abstract Meningococcal invasive disease, including the main clinical presentation forms (sepsis and meningitis), is a severe and potentially lethal infection caused by different serogroups of *Neisseria meningitidis*. Meningococcal serogroup B is the most prevalent in Europe. Most cases occur in children, with a mortality rate of 10% and a risk of permanent sequelae of 20-30% among survivors.

The highest incidence and case fatality rates are observed in healthy children under 2-3 years old, followed by adolescents, although it can occur at any age.

With the arrival in Spain of the only available vaccine against meningococcus B, the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Association of Paediatrics has analysed its preventive potential in detail, as well as its peculiar administrative situation in Spain.

The purpose of this document is to publish the statement of the Committee as regards this vaccination and the access to it by the Spanish population, taking into account that it has been only authorized for people at risk. The vaccine is available free in the rest of Europe for those who want to acquire it, and in some countries and regions it has been introduced into the systematic immunisation schedules.

The Committee considers that Bexsero® has a profile of a vaccine to be included in the official schedules of all the Spanish autonomous communities and insists on the need for it to be available in pharmacies for its administration in all children older than 2 months.

© 2014 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) es una patología infecciosa grave y potencialmente mortal, causada por distintos serogrupos de *Neisseria meningitidis*. En España y el resto de Europa, el serogrupo que predomina actualmente es el B. Afecta fundamentalmente a niños menores de 2-3 años y hasta ahora no se contaba con ningún arma inmunopreventiva contra esta enfermedad.

Con la llegada a España de la única vacuna actualmente disponible frente a meningococo B (MenB), el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)

ha analizado su potencial preventivo y expone la peculiar situación administrativa de la vacuna en España y su posicionamiento ante la misma, para establecer unas recomendaciones para la población pediátrica residente en el país¹.

La llegada de nuevas vacunas, como esta, al nada halagüeño escenario sanitario español actual, está siendo complicada². Mientras que en el resto de los países europeos la vacuna está autorizada y disponible para todo aquel que desee protegerse de esta enfermedad³, e incluso en el calendario oficial de algunos países o de sus regiones, en España, el Ministerio de Sanidad no solo no recomienda su

inclusión en los calendarios oficiales a partir de un documento del Grupo de Trabajo de la Ponencia y Registro de Vacunaciones⁴, sino que, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁵, permite su disponibilidad únicamente en las farmacias de los hospitales, por lo que solo un muy reducido número de personas va a tener acceso oficial a la misma.

Se priva a los médicos de nuestro país, por tanto, de la libertad de prescribir un fármaco, en este caso una vacuna, aprobado por el organismo oficial europeo competente como es la European Medicines Agency (EMA), para su empleo en cualquier persona a partir de los 2 meses de edad³. Para este comité y para muchos profesionales sanitarios, también de fuera de nuestras fronteras, se debería diferenciar entre la decisión de no incluir la vacuna en los calendarios y la de posibilitar el derecho a la protección personal⁶.

Carga de la enfermedad por meningococo B

Según datos del European Centre for Disease Prevention and Control, la incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo B en Europa fue de 0,77/100.000 personas/año durante el año 2011, oscilando entre 0,09 (Letonia) y 1,99 (Irlanda) casos por 100.000 habitantes (tabla 1). Actualmente, debido al empleo sistemático de la vacuna frente al meningococo C, los casos debidos a este serogrupo han descendido notablemente. Por ello, el serogrupo B es el que

en este momento predomina en Europa (73,6%)⁷. De todos modos, este serogrupo suele causar ondas epidémicas de ciclo largo y actualmente estamos asistiendo a la incidencia más baja de los últimos 20 años. En el año 2011 se apreció un descenso del número de casos del 20% respecto a 2008⁷.

La incidencia de la enfermedad meningocócica varía con la edad, con las tasas más altas en lactantes, seguidos de los adolescentes y adultos jóvenes. Según datos de 2011, en Europa la incidencia en lactantes fue de 12,3 casos por 100.000 habitantes, seguida por la de los niños entre 1 y 4 años (4,1 por 100.000) y los adolescentes y adultos jóvenes de 15-24 años (1,3 por 100.000)⁷.

Carga de la enfermedad meningocócica en España

Según datos publicados en el *Boletín Epidemiológico Semanal*, durante el periodo de 2006-2007 la tasa de incidencia de casos declarados de EMI (casos confirmados y sospechosos no confirmados) fue de 1,37 por 100.000 habitantes, descendió a 1,21 por 100.000 habitantes en 2010⁸ y a 0,93 por 100.000 en 2011⁹.

Para el serogrupo B, la incidencia fue de 0,77/100.000 personas/año⁷. Las tasas más altas correspondieron a los menores de 5 años (13 casos por 100.000 para los menores de un año y 4,3 casos por 100.000 en el grupo de 1 a 4 años)¹⁰.

Tabla 1 Epidemiología de la enfermedad meningocócica invasora (total y por serogrupo B) en la Unión Europea en el año 2011^{7,9}

	Casos totales de EMI confirmados en 2011	Casos de EMI por 100.000 personas/año	Casos totales de EMI por MenB en 2011	Casos de EMI por MenB por 100.000 personas/año
Alemania	370	0,45	219	0,3
Austria	49	0,58	15	0,2
Bélgica	111	-	83	0,8
Chequia	63	0,60	34	0,3
Dinamarca	72	1,30	27	0,5
Eslovaquia	21	0,39	11	0,2
Eslovenia	13	0,63	9	0,4
Estonia	7	0,52	5	0,4
España	431	0,93	304	0,7
Finlandia	34	0,63	19	0,4
Francia	563	0,87	395	0,6
Grecia	52	0,46	43	0,4
Holanda	106	0,64	66	0,4
Hungría	67	0,68	28	0,3
Irlanda	89	1,95	84	1,9
Italia	152	0,25	75	0,1
Letonia	2	1,38	1	0,09
Lituania	42	0,10	28	0,9
Luxemburgo	2	0,39	-	-
Malta	6	1,44	2	0,5
Noruega	37	0,75	10	0,2
Reino Unido	1036	1,67	837	1,3
Polonia	282	0,73	152	0,4
Portugal	56	0,54	49	0,3
Rumania	68	0,32	29	0,1
Suecia	68	0,72	15	0,2
Total	3776	0,75	2551	0,5

ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control; EMI: enfermedad meningocócica invasora; MenB: meningococo serogrupo B.

España presenta una incidencia de EMI por el serogrupo B discretamente superior a la media europea, que la sitúa en el quinto puesto, después de Irlanda, Reino Unido, Lituania y Bélgica en el marco de la Unión Europea (UE), y en el segundo dentro de los países de mayor población⁷. Por número absoluto de casos, España es el tercer país de Europa, después de Reino Unido y Francia⁷.

El descenso del número de casos del serogrupo B que se ha observado en estos últimos años es similar al constatado en otros países europeos⁸. Su naturaleza cíclica obliga a mantener una vigilancia estricta, que permita generar datos para la utilización potencial de vacunas basadas en formulaciones diferentes, así como monitorizar el impacto de las intervenciones con dichas vacunas. Por ejemplo, en la década de 1975-1985, la enfermedad meningocócica en Galicia alcanzó tasas de 30 casos por 100.000 habitantes⁸.

Consecuencias de la enfermedad por meningococo B

Se estima que entre el 10 y el 14% de los casos de EMI son letales, y que entre un 8 y un 20-30% de los que sobreviven presentan secuelas a largo plazo^{11,12}. En 2011, la letalidad en España ascendió a 13,6% (IC del 95%, 10,5-17,2%), algo superior a la media europea (8,7%; IC del 95%, 7,7-9,6%), y fue muy similar en todos los grupos de edad⁷. La letalidad fue algo menor en los casos producidos por serogrupo B, pero esto debe interpretarse con cautela, dado el bajo número de casos provocados por el resto de serogrupos de forma individual⁷.

Entre las secuelas asociadas a la meningitis o a la sepsis meningocócica se encuentran: pérdida auditiva, amputaciones, complicaciones cutáneas, problemas psicosociales, hidrocefalia, otros trastornos neurológicos y del desarrollo e insuficiencia renal^{11,13}.

Es importante considerar el impacto económico y la carga de hospitalización generada por la EMI en nuestro país. Un estudio sobre las hospitalizaciones y los fallecimientos relativos a la EMI, basado en los datos de Conjunto Mínimo Básico de Datos¹⁴ entre 1997 y 2008, mostró una incidencia anual de hospitalización de 2,33 por 100.000 habitantes, con un coste directo anual asociado de más de 5 millones de euros¹⁴.

En cuanto a los supervivientes con secuelas permanentes, tanto desde el punto de vista económico como el de la calidad de vida, representan una carga importante para los pacientes y sus familiares, que se debe tener en cuenta para la decisión de incorporar la vacuna al calendario. Un estudio realizado en España ha mostrado que los costes derivados, a corto y largo plazo, de los pacientes supervivientes con secuelas de una EMI suponen una significativa carga económica. Los costes totales para las secuelas graves a largo plazo asociados a la sepsis ascienden a 2.515.554 € y a 3.219.653 € para las secuelas graves a largo plazo asociadas a meningitis¹⁵.

Vacuna frente al meningococo B

La vacuna de 4 componentes (4CMenB), NadA, fHbp, NHBA y OMVnz, Bexsero[®] se ha diseñado mediante una novedosa técnica denominada «vacunología inversa».

Tabla 2 Vacuna antimeningocócica B (4CMenB, Bexsero[®]): composición según ficha técnica (última consulta: 22 agosto del 2014)¹⁶

- 50 µg de proteína recombinante de fusión NHBA de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B
- 50 µg de proteína recombinante NadA de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B
- 50 µg de proteína recombinante de fusión fHbp de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B
- 25 µg de vesículas de membrana (OMV) de <i>Neisseria meningitidis</i> grupo B cepa NZ98/254, medidas como la cantidad de proteína que contiene el PorA P1.4.
Cada componente está adsorbido con 1,5 mg de hidróxido de aluminio; contiene además 3,25 mg de ClNa

Se administra por vía intramuscular, con una dosis de 0,5 ml. Su composición se refleja en la [tabla 2](#)¹⁶. Debe conservarse en nevera a temperatura entre +2 °C y +8 °C, y no debe ser congelada.

Indicaciones terapéuticas autorizadas

Según la ficha técnica de la vacuna Bexsero[®], aprobada actualmente en Europa y, por ende, también en España, está indicada para la inmunización activa a partir de 2 meses de edad frente a la EMI causada por *Neisseria meningitidis* del grupo B³. La vacuna, por tanto, está aprobada para la administración a personas mayores de 2 meses de edad, tanto sanos como con factores de riesgo¹⁶.

Inmunogenicidad, eficacia y efectividad

La experiencia en 10 ensayos clínicos en los que se evaluó la inmunogenicidad de esta vacuna abarca aproximadamente a 5.800 personas, de los que unos 4.000 fueron niños de 2 a 24 meses de edad, 84 niños de 40-43 meses y 1.738 eran adolescentes o adultos de entre 11 y 55 años⁸. Estos estudios han demostrado que la vacuna es inmunógena y segura en todas estas franjas de edad, y que induce memoria inmunológica.

La demostración tanto de eficacia en los ensayos clínicos como de efectividad poblacional para la prevención de enfermedades infrecuentes como esta resulta muy complicada. Solo la introducción de la vacuna en los calendarios sistemáticos y la vigilancia epidemiológica podrán demostrar su efectividad tanto en la población que reciba la vacuna como en la no vacunada, como ocurrió con la vacunación frente al meningococo C o frente al *Haemophilus influenzae* tipo b. No es de esperar que ocurra algo diferente con la vacuna del MenB. Probablemente, los datos de efectividad en el Reino Unido serán los primeros en documentar esta cuestión, al haberla introducido ya en su calendario de vacunaciones sistemáticas¹⁷. Además, en los próximos años, se espera tener más información sobre la duración de la inmunogenicidad, que tal y como ha pasado con la vacunación frente a meningococo C, pudiera condicionar futuros cambios en las pautas de inmunización recomendadas.

Cobertura en España y potencial impacto sobre la enfermedad

El Meningococcal Antigen Typing System (MATS) es un método que se ha desarrollado para evaluar la cobertura potencial de la vacuna 4CMenB contra cepas de MenB, aunque podría utilizarse para otras vacunas. Con esta técnica, se averigua el porcentaje de cepas de meningococo susceptibles de ser neutralizadas por los anticuerpos inducidos por la vacuna.

El MATS combina un enzoinmunoanálisis (ELISA) específico frente a los antígenos vacunales, detectando diferencias cualitativas y cuantitativas en la expresión de dichos antígenos. Se mide tanto la reactividad inmunológica cruzada, como la cantidad de antígenos NHBA, NadA y fHbp expresados. Adicionalmente, se incluye la información del subtipo de PorA para incluir la cobertura potencial también con este antígeno. Los resultados obtenidos con el ELISA se han correlacionado con la lisis de las cepas.

En un estudio realizado con cepas de MenB de varios países europeos (Alemania, Francia, Inglaterra y Gales, Italia, Noruega, España y Portugal), el MATS ha permitido predecir que un 73-87% serían cubiertas por la vacuna 4CMenB¹⁸. Los datos obtenidos de España, con 300 cepas, muestran una cobertura potencial del 69% (IC del 95%, 48,0-85,3%)^{18,19}, ligeramente inferior a la observada en el resto de los países europeos. La cobertura es similar a la de Reino Unido (73%; IC del 95%, 58-87%), donde se han estudiado 535 cepas¹⁸.

Considerando las 5 temporadas epidemiológicas de 2007-2008 a 2011-2012, en las que se han producido 914 casos en menores de 5 años, con 6.933 años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD), y teniendo en cuenta el porcentaje de efectividad potencial del 69% con los datos del MATS, la vacuna podría prevenir en las próximas 5 temporadas hasta 631 casos y un total de 4.784 AVAD en España, suponiendo una cobertura vacunal del 100%⁴.

Seguridad

La seguridad se ha analizado en 9 ensayos clínicos, con 4.800 lactantes menores de 12 meses, 1.600 niños de 12 a 24 meses, 84 niños de 40-43 meses y 1.738 adolescentes y adultos de 11 a 55 años. En niños menores de 24 meses de edad, se comprobó que las reacciones adversas locales y sistémicas más comúnmente observadas fueron el dolor y eritema en el lugar de la inyección, fiebre e irritabilidad. En los estudios clínicos en lactantes, la fiebre aparecía más frecuentemente cuando la vacuna 4CMenB se coadministraba con las vacunas sistemáticas (61%), que cuando se aplicaba sola (38%) o comparada con las vacunas rutinarias solas (33%)¹⁶. La fiebre suele ser baja, aparece en las primeras 6 h y raramente dura más de 36-48 h. En niños mayores de 12 meses, hasta el 37% presentan fiebre por encima de 38,5 °C y solo el 2-5% de los adolescentes.

En cuanto al uso de antitérmicos, un estudio ha demostrado que el empleo profiláctico de paracetamol reduce la probabilidad de fiebre, así como otros efectos adversos locales y sistémicos, sin afectar a la respuesta inmunitaria de las vacunas administradas²⁰.

Coadministración con otras vacunas

Según los estudios publicados, Bexsero[®] es compatible con las vacunas de los calendarios oficiales, salvo con la vacuna antimeningocócica C^{16,21}, a la espera de la finalización de un estudio cuyos resultados estarán disponibles en 2015. Está autorizada también su coadministración con la vacuna anti-neumocócica tridecavalente (Prevenar 13[®]), así como las del rotavirus²² y la varicela¹⁶.

Situación actual de la vacuna en España y en el resto de Europa

La vacuna de 4 componentes (4CMenB), NadA, fHbp, NHBA y OMVnz, Bexsero[®] se autorizó por procedimiento centralizado en la UE el 14 de enero de 2013, gracias a los informes positivos de su organismo evaluador oficial, la EMA³.

Tras la aprobación centralizada de la vacuna por parte de la EMA, las agencias reguladoras de cada país han de pronunciarse sobre las condiciones de comercialización de la misma.

Situación en España (agosto de 2014)

La AEMPS comunicó el 5 de abril de 2013 su postura al respecto: «En base a la ausencia de datos de eficacia clínica con esta vacuna, con una incidencia actualmente contenida de enfermedad meningocócica por serogrupo B, y a la espera de obtener datos de efectividad postautorización, y ante la ausencia, en estos momentos, de recomendaciones oficiales de uso por parte de Salud Pública, se recomienda establecer el uso hospitalario de la vacuna Bexsero[®], hasta que Salud Pública determine, en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el objetivo o la política que se va a seguir con respecto al uso de esta vacuna»⁵.

A su vez, el 20 de junio de 2013, el Grupo de Trabajo MenB de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad estableció que: «*Teniendo en cuenta la información disponible y la situación epidemiológica, en el momento actual no se considera justificada la inclusión de esta vacuna en el calendario sistemático de vacunaciones. Se recomienda proseguir con la evaluación de la vacuna una vez que se disponga de información clave relativa, particularmente, a la protección clínica en regiones geográficas o países de nuestro entorno, así como de un sistema de seguimiento por laboratorio para conocer la efectividad de la vacunación y la evolución de las poblaciones de N. meningitidis. Las autoridades sanitarias valorarán la utilización de la vacuna en situaciones de brotes y casos aislados de enfermedad meningocócica por el serogrupo B*»⁴.

Estas disposiciones hacen que la vacuna Bexsero[®] se encuentre desgraciadamente en España; en la actualidad, en una situación totalmente diferente del resto de los países europeos. En nuestro país, la vacuna está oficialmente disponible desde el 13 de agosto de 2014²³, pero solo en las farmacias hospitalarias, tanto del sector público como privado. Es decir, no se puede conseguir a través de las farmacias comunitarias.

Tabla 3 Posología recomendada para la vacuna frente al meningococo B (4CMenB, Bexsero®), según la ficha técnica¹⁶

Población	Inmunización primaria, número de dosis	Intervalos entre dos dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses	3 ^a	No menos de un mes	Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses
Lactantes no vacunados de 6 a 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 primovacunación y la dosis de recuerdo ^b
Lactantes no vacunados de 12 a 23 meses	2	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo ^b
Niños de 2 a 10 años	2	No menos de 2 meses	No se ha establecido
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos	2	No menos de un mes	No se ha establecido

^a La primera dosis debe administrarse a los 2 meses de edad. La seguridad y eficacia de 4CMenB en lactantes de menos de 8 semanas no se ha establecido.

^b La necesidad y el plazo de otras dosis de recuerdo no han sido determinados.

Según las directrices del Ministerio de Sanidad, a día de hoy, los destinatarios oficiales de esta vacuna van a ser únicamente aquellas personas con factores de riesgo de presentar EMI (personas con déficit de complemento o aquellas en tratamiento con eculizumab, asplenia o disfunción esplénica grave, más de una EMI y personal de laboratorio que manipule muestras que puedan contener meningococos) y en caso de brotes^{4,5}. En el primer caso, suponen un porcentaje muy pequeño de las personas que presentan esta enfermedad, por lo que el impacto esperable sería muy reducido. De forma paradójica, precisamente para este tipo de pacientes con riesgo de EMI no hay estudios de inmunogenicidad, y sí en personas sanas (menores de 50 años) para las que no se ha autorizado la vacuna en España.

Situación en Europa (agosto de 2014)

El panorama para la vacuna 4CMenB en el resto de los países de la Unión Europea (UE) es completamente diferente, puesto que en todos, excepto en España, se ha autorizado para su libre distribución tanto en las farmacias comunitarias como en las hospitalarias.

En el Reino Unido, la vacuna entra en el calendario sistemático de vacunaciones. Este país, en marzo de 2014, aprobó, tras reevaluar toda la documentación y la relación coste-efectividad, su inclusión en el calendario oficial, con un esquema 2 + 1 (2, 4 y 12 meses)²⁴.

Polonia y Austria están en un proceso avanzado de su inclusión en calendario, y otros países y regiones, como la República Checa, las regiones de Sajonia (Alemania) o las italianas de Puglia, Basilicata y la Toscana ya la han introducido en sus calendarios.

Otros países, como Alemania y Francia, están evaluando actualmente toda la información disponible^{25,26}.

Situación fuera de Europa (agosto de 2014)

En Australia se está valorando la vacunación oficial en menores de 24 meses y adolescentes de 15-19 años, así como en

grupos de riesgo²⁷. En Estados Unidos la vacuna no está autorizada aún por la Food and Drug Administration, pero ante la aparición de brotes independientes por MenB en 2 universidades (Princeton y Santa Bárbara) se ha empleado la vacuna, a través de un procedimiento de urgencia, en más de 14.000 estudiantes^{28,29}. En Canadá, con una incidencia de 0,57 casos por cada 100.000 personas/año de media en el periodo 2007-2011, se ha decidido comenzar a vacunar de forma sistemática en Quebec a la población entre los 2 meses y los 20 años de edad³⁰.

Posología autorizada en Europa

La vacuna está indicada para la inmunización a partir de los 2 meses de edad frente a la EMI causada por *Neisseria meningitidis* del serogrupo B³. En la [tabla 3](#) puede consultarse la posología actualmente recomendada en la ficha técnica aprobada por la EMA¹⁶.

Consideraciones y recomendaciones finales del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría sobre la vacuna frente al meningococo B de 4 componentes (4CMenB)

En la [tabla 4](#), se resumen los principales datos de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B y su prevención mediante vacunación.

En la [tabla 5](#) se recogen las consideraciones y recomendaciones del CAV-AEP sobre esta vacuna, en el momento de la elaboración de este documento (agosto de 2014). El comité considera que esta vacuna presenta un perfil de vacuna sistemática a incluir en los calendarios de todas las comunidades autónomas de España y que la vacuna debería estar disponible libremente para la administración en todos los niños a partir de los 2 meses de edad.

Tabla 4 Resumen de los datos publicados sobre la enfermedad meningocócica invasora por el serogrupo B y su prevención mediante vacunación con 4CMenB (Bexsero®)

- La incidencia de la EMI por serogrupo B en España es de 0,7 por cada 100.000 personas/año, una de las más altas de Europa. Es mucho más frecuente y de peor pronóstico en menores de 2-3 años, seguidos de los adolescentes, aunque puede ocurrir a cualquier edad
- La letalidad de esta enfermedad es aproximadamente del 10%. La probabilidad de secuelas a largo plazo, fundamentalmente neurológicas y amputaciones, es del 20-30%
- La vacuna 4CMenB es inmunógena y segura en lactantes, niños, adolescentes y adultos e induce memoria inmunológica
- La vacuna 4CMenB tiene una reactividad sistémica (fiebre) mayor que otras vacunas sistemáticas, especialmente cuando se coadministra con ellas (aunque similar a las vacunas de rutina cuando se administra sola). El patrón de fiebre es predecible y autolimitado (inicio a las 6 h, pico al 2.º día, cese al 3.º día), clínicamente poco significativo, y se puede prevenir con la administración previa de paracetamol
- La vacuna 4CMenB es compatible con las demás vacunas incluidas en los calendarios sistemáticos regionales y con las no incluidas, como las vacunas antineumocócicas, de rotavirus y de varicela. La excepción son las vacunas antimeningocócicas C (pendiente de finalización de un estudio)
- La cobertura potencial de la vacuna 4CMenB sobre las cepas circulantes en España se estima en un 70%, similar al resto de los países europeos
- La vacuna 4CMenB, en el momento actual, es la única estrategia disponible para prevenir la enfermedad meningocócica por el serogrupo B y está autorizada para su empleo en personas a partir de los 2 meses de edad
- La vacuna 4CMenB comienza a administrarse en calendario oficial en algunas zonas del mundo, como Reino Unido, Sajonia (Alemania), Puglia, Basilicata y la Toscana (Italia), República Checa, Quebec (Canadá) y Australia. Muy probablemente, otros países sigan esta decisión en los próximos meses
- En España, a pesar de que la EMA ha aprobado su libre distribución en toda la UE, solo dispone de autorización para uso hospitalario, por lo que no estará disponible en el canal de farmacias comunitarias

Tabla 5 Consideraciones y recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP sobre la vacunación frente al meningococo B (4CMenB, Bexsero®) (Agosto de 2014)

1. La aprobación por parte de la EMA de la nueva vacuna frente al meningococo B abre nuevas perspectivas en la prevención de la enfermedad meningocócica producida por este serogrupo, que es el más frecuente en toda Europa, incluida España
2. El CAV-AEP considera que esta vacuna tiene un perfil de vacuna sistemática a incluir en los calendarios de todas las CC. AA. de España. La prevención de muertes y secuelas permanentes por esta grave enfermedad justifica la recomendación de esta vacunación, independientemente de los estudios de coste-efectividad
3. En caso de su inclusión en el calendario sistemático de vacunaciones, se deberá analizar la forma más adecuada de su incorporación a los calendarios actualmente vigentes, respetando las especificaciones e indicaciones técnicas de cada una de las vacunas ya incluidas
4. Si no se incluyera en los calendarios sistemáticos oficiales, esta vacuna debe estar disponible para su uso por los profesionales sanitarios que la consideren indicada. La vacuna está aprobada por la EMA para su empleo en cualquier persona a partir de los 2 meses de edad
5. La posología recomendada por el CAV-AEP es la que consta en la ficha técnica (tabla 3). Se recomienda la pauta 3 + 1 para aquellos niños que comienzan el esquema en los primeros 5 meses de vida. La inclusión de la vacuna en el calendario sistemático podría permitir la pauta 2 + 1, como han decidido las autoridades del Reino Unido
6. La aparición de fiebre como efecto adverso frecuente después de la administración de esta vacuna no debería ser un obstáculo para su recomendación. Aunque existen datos a favor de la profilaxis con antitérmicos, este comité sigue recomendando su administración solo como terapia sintomática, si procediese
7. Se insta a las autoridades sanitarias a que reconsideren su postura de mantener esta vacuna exclusivamente para uso hospitalario, solicitando que pueda estar disponible en las farmacias comunitarias para todo aquel que decida adquirirla tras la recomendación informada y la prescripción de su pediatra
8. Se recomienda un seguimiento y una evaluación exhaustiva de toda la información sobre eficacia, efectividad y compatibilidad con otras vacunas del calendario, que comenzará a estar disponible en los próximos meses, procedente de aquellos países o áreas que han decidido incorporar la vacuna en sus calendarios sistemáticos, como Reino Unido y ciertas regiones de Alemania e Italia, con el fin de apoyar las recomendaciones que sean más beneficiosas para todos los niños

Conflicto de intereses

Conflicto de intereses de los autores en los últimos 5 años:

- D. Moreno-Pérez ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Glaxo Smith Kline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigador en ensayos clínicos de Novartis, y como consultor en Advisory Board de Astra-Zeneca, Novartis y Pfizer.
- F.J. Álvarez García ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Glaxo Smith Kline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como consultor en un Advisory Board de Novartis.
- J. Arístegui Fernández ha colaborado en actividades docentes y como investigador en ensayos clínicos subvencionados por Glaxo Smith Kline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como consultor en un Advisory Board de Novartis.
- M.J. Cilleruelo Ortega ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Glaxo Smith Kline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigadora en ensayos clínicos de Pfizer y como consultora en Advisory Board de Novartis.
- J.M. Corretger Rauet ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Glaxo Smith Kline, Sanofi Pasteur MSD y Novartis.
- N. García Sánchez ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Sanofi Pasteur MSD y ha asistido a actividades docentes subvencionadas por Novartis y Pfizer.
- A. Hernández Merino ha recibido ayuda económica para asistir a actividades docentes nacionales.
- T. Hernández-Sampelayo Matos ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Glaxo Smith Kline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como investigadora en ensayos clínicos subvencionados por Glaxo Smith Kline y Pfizer.
- M. Merino Moína ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Glaxo Smith Kline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD, como investigador en ensayos clínicos de Glaxo Smith Kline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como consultor en Advisory Board de Novartis.
- L. Ortigosa del Castillo ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Glaxo Smith Kline, Novartis, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como investigador en ensayos clínicos de GlaxoSmithKline.
- J. Ruiz-Contreras ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Glaxo Smith Kline, Pfizer y Sanofi Pasteur MSD y como investigador en ensayos clínicos de Glaxo Smith Kline y Pfizer.

Bibliografía

1. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al., en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría, España. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2015. *An Pediatr (Barc)*. 2015. En prensa.
2. Arístegui Fernández J, Moreno-Pérez D. El calendario de vacunación común de mínimos para España: posicionamiento del CAV-AEP. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:1-5.
3. European Medicine Agency (EMA). Bexsero [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Grupo de Trabajo MenB. Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en Salud Pública. Junio de 2013 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf>
5. Informe de utilidad terapéutica de vacunas. Vacuna meningocócica del grupo B, Bexsero®. Fecha de elaboración: 5 abril 2013[consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/home.htm>
6. Scheifele DW, Ward BJ, Halperin SA, McNeil SA, Crowcroft NS, Bjornson G. Approved but non-funded vaccines: Accessing individual protection. *Vaccine*. 2014;32:766-70.
7. European Centre Disease Control and Prevention (ECDC). Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>
8. Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi P, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:259, e1-e23.
9. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report: Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/annual-epidemiological-report-2013.pdf>
10. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Año 2011 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=14/11/2013-be6b0679b9>
11. Brigham KS, Sandora TJ. Neisseria meningitidis: Epidemiology, treatment and prevention in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:437-43.
12. Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, Kunbar A, Abramson N, Zimmerman D. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:777-9.
13. Viner RM, Booy R, Johnson H, Edmunds WJ, Hudson L, Bedford H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): A case-control study. *Lancet Neurol*. 2012;11:774-83.
14. Gil-Prieto R, Garcia-Garcia L, Alvaro-Meca A, Gonzalez-Escalada A, Viguera Ester P, Gil de Miguel A. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008). *Vaccine*. 2011;29:5765-70.
15. Darbà J, Kaskens L, Hark M, Wright C. Costs of surviving meningococcal disease in Spain: Evaluation for two cases of severe meningitis and septicaemia. *Vaccine*. 2014;32:5006-12.
16. Ficha técnica Bexsero® [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
17. JCVI interim position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. July 2013 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224896/JCVI_interim_statement_on_meningococcal_B_vaccination_for_web.pdf
18. Vogel U, Taha MK, Vázquez 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.
19. Abad R, Orlandi L, Rigat F, Boccadifuoco G, Comanducci M, Muzzi A, et al. Strain coverage of a meningococcal multicomponent (4CmenB) vaccine in Spain. 18th International Pathogenic Neisseria Conference. September 9-14, 2012, Würzburg, Germany. Abstract 268.
 20. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactivity of routine infant vaccines and 4CmenB. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(7.) [Epub ahead of print].
 21. 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 infant vaccinations according to different immunization schedules. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:573–82.
 22. Dull P, Banzhoff A, Toneatto D. Concomitant administration of meningococcal serogroup B vaccine with routine infant including rotavirus vaccines. En: 8th World Congress of the WSPID. 2013.
 23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Autorización de Bexsero® [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verPresentaciones&codigo=112812001>
 24. JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. 21st March 2014 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-b-vaccine-jcvi-position-statement>
 25. German Standing Committee on Vaccination (STIKO). Statement on the new meningococcal serogroup B vaccine, Bexsero®. Robert Koch Institute. 9 diciembre 2013 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/STIKO_statement_Men_SgB.html
 26. Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B. Place du vaccin Bexsero® [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>
 27. Advice for immunisation providers regarding the use of Bexsero®. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) statement [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/atagi-advice-bexsero#full>
 28. Centers for Disease Control and Prevention. Princeton University Meningococcal Disease Outbreak [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/princeton.html>
 29. Centers for Disease Control and Prevention. University of California, Santa Barbara Meningococcal Disease Outbreak [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/ucsb.html>
 30. Meningococcal B Pilot Project Task Group. National Advisory Committee on Immunization (NACI). Public Health Agency in Canada. The recommended use of the multicomponent meningococcal B (4CmenB) vaccine in Canada: common guidance statement. March 26, 2014 [consultado 22 Ago 2014]. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/mening-4cmenb-exec-resum-eng.php>