

# Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública

Junio de 2013







# Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública

Grupo de trabajo MenB  
Ponencia de Programa  
y Registro de Vacunaciones

Junio de 2013

**SANIDAD 2015**

MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

## Grupo de Trabajo MenB:

Aurora Limia Sánchez (Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, MSSSI)  
José Antonio Navarro Alonso (Consejería de Sanidad. Región de Murcia)  
Julio Vázquez Moreno (Centro Nacional de Microbiología, ISCIII)  
Rosa Cano Portero (Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII)  
Francisco Salmerón García (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, MSSSI)

### **Otras personas que han colaborado:**

María del Mar Andreu Román (MSSSI; MIR Servicio Medicina Preventiva. HCU Valladolid)

### **Coordinación:**

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

### **Informe aprobado por la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones el día 20 de junio de 2013.**

La información contenida en este documento debe ser referenciada en caso de su utilización.

### **Referencia sugerida de este documento:**

Grupo de Trabajo MenB. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. 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.



Edita y distribuye:

© MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD  
CENTRO DE PUBLICACIONES  
PASEO DEL PRADO, 18. 28014 Madrid

NIPO: 680-15-170-4

El copyright y otros derechos de propiedad intelectual de este documento pertenecen al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Se autoriza a las organizaciones de atención sanitaria a reproducirlo total o parcialmente para uso no comercial, siempre que se cite el nombre completo del documento, año e institución.

# Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública

Grupo de trabajo MenB  
Ponencia de Programa  
y Registro de Vacunaciones

Junio de 2013



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



**Consejo Interterritorial**  
SISTEMA NACIONAL DE SALUD



# Índice

<b>Grupo de trabajo</b>	6
<b>Acrónimos utilizados</b>	11
<b>Resumen ejecutivo</b>	13
<b>Executive summary</b>	15
<b>1. Justificación del informe</b>	17
<b>2. Introducción</b>	19
2.1. Enfermedad meningocócica	19
2.2. <i>Neisseria meningitidis</i> y caracterización de cepas	20
<b>3. Criterio 1. Carga de enfermedad meningocócica por serogrupo B en España</b>	23
3.1. Incidencia de enfermedad meningocócica	23
3.2. Distribución geográfica	26
3.3. Distribución por sexo y grupos de edad	28
3.4. Mortalidad y letalidad	30
3.5. Presentación clínica de la enfermedad	34
3.6. Consecuencias de la enfermedad y utilización del sistema asistencial	34
3.7. Caracterización de las cepas aisladas	35
3.8. Años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD)	37
<b>4. Criterio 2. Vacunas frente a <i>N. meningitidis</i> serogrupo B</b>	39
4.1. Vacunas capsulares	39
4.2. Vacunas subcapsulares	39
4.3. Vacunas de proteínas obtenidas con técnicas de ADN recombinante	41
4.4. Vacuna multiantigénica de cuatro componentes (4CMenB)	43
4.5. Estudio de la cobertura potencial de la vacuna en España	50
4.6. Impacto potencial de la vacuna sobre la carga de la enfermedad	52
4.7. Número de niños a vacunar	53
<b>5. Conclusiones</b>	55
<b>6. Consideraciones y recomendaciones</b>	59
6.1. Consideraciones	59
6.2. Recomendaciones	60

<b>7. Anexos</b>	61
Anexo 1. Cálculo de AVAD por enfermedad meningocócica por seogrupo B en España	61
Anexo 2. Preguntas guía para la valoración de los criterios de evaluación	65
<b>8. Bibliografía</b>	67

# Acrónimos utilizados

<b>4CMenB</b>	Vacuna multiantigénica de cuatro componentes frente a <i>Neisseria meningitidis</i> de serogrupo B
<b>ABS</b>	Actividad bactericida del suero
<b>fHbp</b>	Proteína de unión al factor H del complemento humano ( <i>factor-H-binding protein</i> )
<b>INE</b>	Instituto Nacional de Estadística
<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos
<b>MATS</b>	<i>Meningococcal Antigen Typing System</i>
<b>MenB</b>	<i>Neisseria meningitidis</i> de serogrupo B
<b>MLEE</b>	<i>Multi Locus Enzyme Electrophoresis</i>
<b>MLST</b>	<i>Multi Locus Sequence Typing</i>
<b>NHBA</b>	Antígeno de unión a la heparina ( <i>Neisserial heparin-binding antigen</i> )
<b>NadA</b>	Proteína de adhesión A de <i>Neisseria</i> ( <i>Neisserial adhesin A</i> )
<b>PME</b>	Proteínas de membrana externa
<b>porA</b>	Porina A
<b>porB</b>	Porina B
<b>RENAVE</b>	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
<b>RP</b>	Potencia relativa ( <i>relative potency</i> )
<b>PBT</b>	Umbral bactericida positivo ( <i>positive bactericidal threshold</i> )



# Resumen ejecutivo

En enero de 2013 la Comisión Europea autorizó una vacuna frente a la enfermedad invasora por meningococo de serogrupo B, Bexsero<sup>®</sup>, de la Compañía Farmacéutica *Novartis and Diagnostics S.r.l.* Esta vacuna está indicada para la protección activa frente a enfermedad invasora por meningococo de serogrupo B en personas  $\geq 2$  meses de edad. Con la finalidad de establecer la posible utilización de esta vacuna con una perspectiva de salud pública se ha realizado una evaluación tomando como referencia el marco descrito en el documento «Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación en España».

Se ha revisado la carga de enfermedad invasora por *Neisseria meningitidis* de serogrupo B en España y una evaluación de la vacuna recientemente autorizada. De esta manera se completaría el paso 1 establecido en el documento de criterios previamente mencionado.

En la temporada epidémica 2011-2012 se continúa observando la tendencia descendente en la incidencia de la enfermedad meningocócica en todas las edades y en toda España, que comenzó en la temporada 1999-2000.

La nueva vacuna autorizada está compuesta por cuatro componentes, tres proteínas obtenidas por técnicas de recombinación del ADN y una vesícula de proteínas de membrana externa conteniendo mayoritariamente una proteína PorA. La eficacia de la vacuna se ha establecido en base a la inmunogenicidad generada y mediante parámetros subrogados de protección, obteniéndose una respuesta adecuada en los distintos grupos de edad ensayados. En estos momentos se desconoce la efectividad de la vacuna, la persistencia de los niveles protectores de anticuerpos a medio y largo plazo y su trascendencia en la práctica clínica. En cuanto a la seguridad, se ha observado una alta proporción de reacciones locales y fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en lactantes vacunados, sobre todo cuando se administra concomitantemente con otras vacunas del calendario. No se dispone de información sobre la eficacia y seguridad en inmunodeprimidos y otros grupos de población especialmente vulnerables.

En un estudio representativo de las cepas de meningococo que han causado enfermedad invasora en España entre final del año 2008 y mediados de 2010 se ha estimado una cobertura potencial de la vacuna de un 68,7%.

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

cas 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.

# Executive summary

In January 2013 a new vaccine, Bexsero® from Novartis and Diagnostics S.r.l., against invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroup B was authorised by the European Commission. This new vaccine is indicated for active immunisation of individuals from 2 months of age and older. With the aim of establishing the use of this vaccine from the public health perspective an assessment has been conducted following the framework described in the document «Assessment criteria to support changes in the immunisation programme in Spain» (Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el programa de vacunación en España).

The disease burden of invasive disease caused by *N. meningitidis* serogroup B in Spain and the recently authorised vaccine were assessed fulfilling the assessment of step 1 established in the aforementioned document.

In the 2011-2012 epidemic season a steady decrease in tendency in the meningococcal disease incidence was observed pertaining to all group ages and in every region in Spain. This decrease in tendency started in the 1999-2000 season.

The new vaccine is a 4 component-vaccine, made up of 3 proteins obtained by DNA recombinant techniques and outer membrane vesicles which contain mainly PorA protein. Vaccine efficacy has been inferred by demonstrating the immune response using subrogate markers of protection, having adequate response for every age group in clinical trials. The vaccine effectiveness, the persistence of immune response at short and medium term and clinical importance of its use are not known at this moment. Pertaining to safety a high proportion of local reactions and fever  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  have been observed in vaccinated infants, mainly when the vaccine is co-administered with other vaccines. There is no available information about the efficacy and safety of the vaccine in immunodeficient and other vulnerable populations.

In order to estimate the potential coverage of the vaccine in Spain a study of meningococcal strains that caused invasive disease during the period from the end of 2008 to mid 2010 was conducted showing a 68.7% coverage.

Taking into account the available information and the epidemiology, the introduction of the vaccine in the immunisation programme is not considered justifiable at this moment. Resuming the assessment of the vaccine is recommended as soon as key information about clinical protection is available in any region or country in our context and a laboratory survei-

llance system is set out in order to study the effectiveness of the vaccination and evolution of the circulating meningococci population. Health authorities can assess the use of the vaccine in specific outbreak or isolated case situations of invasive meningococcal disease caused by serogroup B strains.

# 1. Justificación del informe

Tras la opinión positiva de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Comisión Europea autorizó, en enero de 2013, una vacuna frente a la enfermedad invasora por meningococo de serogrupo B, Bexsero<sup>®</sup>, de la Compañía Farmacéutica *Novartis and Diagnostics S.r.l.*

Con la finalidad de realizar una propuesta de la utilización de esta vacuna en salud pública, y siguiendo las directrices establecidas en el documento de criterios<sup>1</sup> aprobado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en febrero de 2012, se ha realizado una evaluación de la carga de la enfermedad meningocócica por serogrupo B y de la vacuna recientemente autorizada, completando el paso 1 establecido en el procedimiento de utilización del marco de evaluación.



## 2. Introducción

### 2.1 Enfermedad meningocócica

Es una enfermedad bacteriana aguda causada por *Neisseria meningitidis* o meningococo que se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, cefalea intensa, náusea y a menudo vómito, rigidez de nuca y fotofobia. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, siendo las más comunes la meningitis y la sepsis. Otras presentaciones menos frecuentes son neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis. En España, el meningococo es la primera causa de meningitis bacteriana en los niños y la segunda en adultos.

La infección meningocócica puede limitarse a la nasofaringe, produciendo síntomas locales, o puede progresar a enfermedad invasora y producir un cuadro de púrpura fulminante con postración súbita y shock. El riesgo de desarrollar la enfermedad es bajo y disminuye al aumentar la edad. Se estima una presencia de portadores asintomáticos en torno al 10% en la población general (5-11% entre los adultos y más del 25% entre los adolescentes), pero menos de 1% de las personas colonizadas progresan a enfermedad invasora. Algunos factores de riesgo para padecer la enfermedad son la asplenia anatómica o funcional y la deficiencia de properdina o de los componentes terminales del complemento. Otros factores de riesgo descritos además de la edad, son la exposición al humo del tabaco, la infección gripal previa y el hacinamiento. Es importante reseñar que un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad es la adquisición en nasofaringe de una de las llamadas «cepas hipervirulentas», mientras que la colonización en nasofaringe de cepas poco o nada virulentas puede contribuir a mantener un buen estado de inmunidad natural, con poco o ningún riesgo de aparición de enfermedad. Después de la infección, así como tras el estado de portador, se suele producir inmunidad específica de grupo de duración desconocida.

Los casos pueden aparecer de forma esporádica, o también en pequeñas agrupaciones e incluso brotes epidémicos. A escala mundial, la enfermedad se presenta en forma de epidemias cada 5-10 años en el África subsahariana con incidencias tan altas de hasta 1.000 casos por 100.000 habitantes. En Europa y Norteamérica no se han producido epidemias desde los años 40 del siglo pasado y en la última década se ha observado una caída en las tasas de incidencia. En España, la enfermedad alcanzó proporciones de epidemia a finales de la década de los 70 y durante la década de los 80, correspondiendo la máxima incidencia de la enfermedad (17,87 casos por 100.000

habitantes) al año 1978 con la notificación de 6.618 casos<sup>2</sup>. En Nueva Zelanda se observó recientemente una epidemia de enfermedad meningocócica por serogrupo B con más de 5.000 casos durante un periodo de 15 años, lo que demuestra el potencial de *N. meningitidis* de causar epidemias también en el mundo industrializado. En esta epidemia las medidas de control resultaron de poca utilidad hasta el desarrollo de una vacuna específica de vesículas de proteína de membrana externa y su utilización a nivel poblacional<sup>3</sup>, con una eficacia estimada de un 77% (IC95% 62-85)<sup>4</sup>.

El único reservorio conocido es el ser humano. El meningococo se transmite de forma directa de persona a persona por secreciones de la vía respiratoria y tras un contacto estrecho y prolongado. El periodo de incubación varía entre 2 y 10 días, pero habitualmente es de 3-4 días y el periodo de transmisibilidad persiste mientras el microorganismo permanezca en la nasofaringe de las personas portadoras, pudiendo prolongarse durante semanas o incluso meses, así como estar presente en la vía superior de manera intermitente.

En un estudio realizado en países europeos sobre la actitud de los padres ante la vacunación se observa que una alta proporción de padres percibe la meningitis, en general, como una enfermedad grave o muy grave<sup>5</sup>.

En España se dispone de vacunas conjugadas tetravalentes frente a los serogrupos A, C, Y y W135 y de vacunas conjugadas frente al serogrupo C. En el año 2000 se incorporó al calendario de vacunación infantil la vacuna conjugada frente al meningococo C. Además de la protección individual, la vacunación frente a meningococo de serogrupo C produce inmunidad de grupo al reducir la tasa de portadores nasofaríngeos.

## 2.2. *Neisseria meningitidis* y caracterización de cepas

*N. meningitidis* dispone de una cápsula polisacárida compuesta de ácido siálico que en el caso del serogrupo B está constituida por un polímero de  $\alpha$  (2-8) ácido N-acetilneuramínico. La cápsula constituye el principal factor de virulencia, al proteger a la bacteria de la fagocitosis y de la opsonización. En el momento actual, su composición bioquímica determina el serogrupo del meningococo, de los que hay descritos 12, aunque la mayoría de la enfermedad invasora está originada por seis (A, B, C, W135, X e Y). La clasificación de meningococo en serotipos y serosubtipos se realiza en función de la reactividad inmunológica de las proteínas de su membrana externa (PME): PorB (proteínas clase 2 o PorB2 y clase 3 o PorB3) y PorA (proteínas clase 1), respectivamente, y en inmunotipos (L1-L12) según la

reactividad de los anticuerpos monoclonales a los lipopolisacáridos (LPS) de dicha membrana.

El tipado molecular de meningococo que define los complejos clonales se realiza mediante las técnicas *Multi Locus Enzyme Electrophoresis* (MLEE) y *Multi Locus Sequence Typing* (MLST). La utilización de MLEE permitía la clasificación de la mayoría de las cepas patógenas en linajes hipervirulentos (ET-37, ET-5, cluster A4, linaje 3 y subgrupos I, III, IV-1), aunque actualmente el patrón de referencia es el tipado mediante MLST, que compara las secuencias de nucleótidos de siete genes *housekeeping* (se expresan en todas las cepas de meningococo, no están sometidos a presión selectiva y codifican proteínas esenciales) y clasifica los linajes anteriores en complejos clonales (ST-11, ST-32, ST-8, ST41/44, ST-1, ST-5 y ST-4, respectivamente). Esta nueva metodología de tipado molecular de meningococo, agrupándolos en complejos clonales, permite estimar la relación genética de los clones de meningococo, la naturaleza de sus cambios evolutivos y su potencial de causar epidemias independientemente del serogrupo.



### 3. Criterio 1. Carga de enfermedad meningocócica por serogrupo B en España

Todo caso de enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria a las autoridades sanitarias. Los casos se notifican, de manera individualizada con periodicidad semanal y con una serie de datos epidemiológicos, al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), siguiendo el protocolo de vigilancia acordado en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Existen registros de enfermedad meningocócica en nuestro país desde el año 1901. La vigilancia actual de la enfermedad meningocócica se inició en el año 1996<sup>6</sup>.

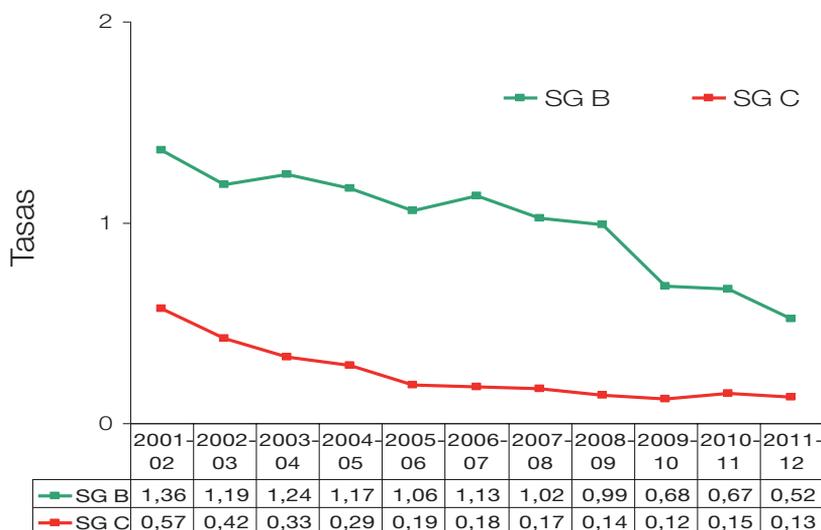
A continuación figuran las características de la epidemiología de la enfermedad meningocócica en España, con especial detalle la causada por serogrupo B, tras el último análisis de la situación de la enfermedad meningocócica en España, correspondiente a la temporada 2011-2012.

#### 3.1. Incidencia de enfermedad meningocócica

Se observa una tendencia descendente en la incidencia de la enfermedad (figura 1), registrándose en la temporada 2011-2012 la tasa más baja de los últimos 12 años. Este descenso, acentuado a partir del año 2008, se ha debido tanto a una disminución de casos por serogrupo C, especialmente en las temporadas de 2001 a 2005, como al descenso mantenido de los casos por serogrupo B a lo largo del periodo de tiempo analizado. La disminución de la incidencia por serogrupo C se debe a la introducción de la vacuna conjugada en el año 2000, mientras que el descenso de la enfermedad por serogrupo B se asocia con los cambios cíclicos que afectan a la evolución de la enfermedad a largo plazo. En la Unión Europea<sup>7</sup>, la tasa de casos confirmados de enfermedad meningocócica notificada al Centro Europeo de Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) en 2010 fue de 0,70 casos por 100.000 habitantes observándose también un descenso desde 1999 (tasa de 1,99 por 100.000).

En la temporada 2011-2012, se declararon un total de 482 casos de enfermedad meningocócica a la RENAVE, 371 de ellos (un 77%) eran casos

**Figura 1. Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia para los serogrupos B y C. Temporadas 2001-2002 a 2011-2012.**



SG: Serogrupo

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

confirmados, lo que supone una tasa de incidencia de 0,80 por 100.000 habitantes. De estos casos, el 65% (240 casos) fueron causados por el serogrupo B (tabla 1).

La incorporación de la vacuna conjugada frente al meningococo C en el año 2000 ha tenido un importante impacto en el descenso en la tasa de incidencia de enfermedad meningocócica producida por serogrupo C. El número de casos por otros serogrupos se ha mantenido estable sin grandes cambios en la última temporada. Los casos debidos a los serogrupos W135 y Y se producen, principalmente, en personas de edad avanzada (tabla 1).

**Tabla 1. Enfermedad meningocócica en España. Casos y tasas por 100.000 habitantes según el diagnóstico microbiológico. Temporadas seleccionadas: 2006-2007 a 2011-2012.**

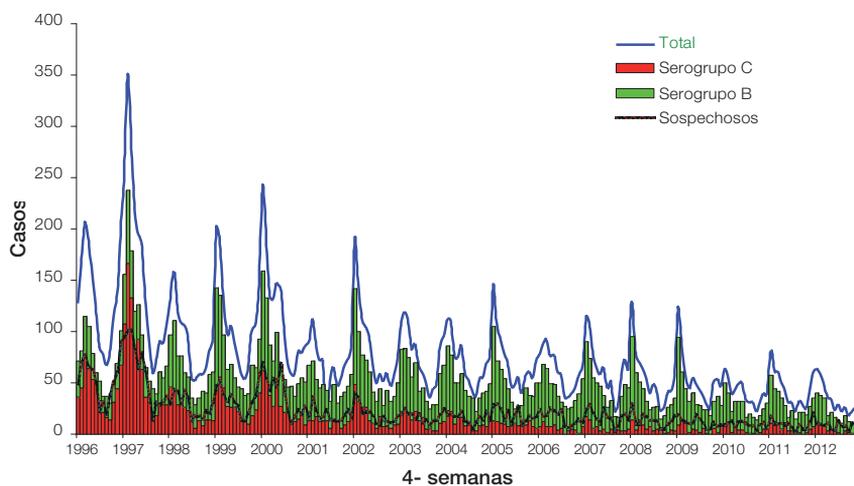
Resultado microbiológico	2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012	
	Casos	Tasas										
Sg B	498	1,13	459	1,02	453	0,99	313	0,68	307	0,67	240	0,52
Sg C	78	0,18	77	0,17	64	0,14	55	0,12	67	0,15	60	0,13
No tipables	13	0,03	22	0,05	32	0,07	34	0,07	24	0,05	27	0,06
Otros serogrupos	9	0,02	16	0,04	20	0,04	23	0,05	14	0,03	30	0,06
Serogrupo desconocido	13	0,03	20	0,04	3	0,01	17	0,04	21	0,05	14	0,03
<b>Total confirmados</b>	<b>611</b>	<b>1,39</b>	<b>594</b>	<b>1,32</b>	<b>572</b>	<b>1,25</b>	<b>442</b>	<b>0,96</b>	<b>433</b>	<b>0,94</b>	<b>371</b>	<b>0,80</b>
Total sospechosos	189	0,43	173	0,38	165	0,36	117	0,25	110	0,24	111	0,24
<b>Total</b>	<b>800</b>	<b>1,82</b>	<b>767</b>	<b>1,68</b>	<b>737</b>	<b>1,62</b>	<b>559</b>	<b>1,22</b>	<b>543</b>	<b>1,18</b>	<b>482</b>	<b>1,04</b>

Sg: Serogrupo

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

En la figura 2 se muestra el número de casos de enfermedad meningocócica notificados a la RENAVE agregados en periodos de 4 semanas, observándose la estacionalidad anual característica correspondiente a los meses de invierno e inicio de primavera.

**Figura 2. Enfermedad meningocócica en España. Casos notificados según el diagnóstico microbiológico y periodos de cuatro semanas. Años 1996 a 2012.**



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

## 3.2. Distribución geográfica

En la tabla 2 se presenta la distribución de los casos notificados de enfermedad meningocócica causados por serogrupo B por comunidades autónomas (CCAA) en las últimas seis temporadas. En general, se observa una mayor incidencia en algunas CCAA del norte de España como País Vasco, Navarra, Cantabria o Galicia y también en Andalucía. En las últimas seis temporadas todas las CCAA han experimentado una tendencia descendente en la incidencia de la enfermedad. Murcia es la comunidad cuyas tasas han experimentado un descenso mayor (16,6%) y La Rioja el menor (0,2%). El descenso medio anual global por serogrupo B en ese periodo fue del 11% (tabla 2).

**Tabla 2. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Distribución por CCAA. Tasa de cambio anual (%)\*.**

Comunidades Autónomas	2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		% cambio anual 2006/07-2011/12
	casos	tasa											
Andalucía	97	1,24	100	1,25	94	1,16	62	0,76	46	0,56	61	0,74	-10,87
Aragón	3	0,24	11	0,86	4	0,31	2	0,15	7	0,53	4	0,30	-5,29
Asturias	9	0,85	16	1,51	10	0,94	6	0,57	13	1,23	6	0,57	-6,59
Baleares	11	1,10	11	1,07	11	1,04	11	1,02	8	0,74	3	0,27	-11,87
Canarias	14	0,71	7	0,35	21	1,02	9	0,43	15	0,72	7	0,33	-5,70
Cantabria	20	3,57	9	1,59	13	2,27	6	1,04	7	1,21	4	0,69	-16,37
C. La Mancha	16	0,84	15	0,77	14	0,70	6	0,29	8	0,39	10	0,49	-11,56
C. y León	19	0,77	18	0,72	12	0,48	14	0,56	12	0,48	4	0,16	-13,31
Cataluña	57	0,81	88	1,23	80	1,10	63	0,86	70	0,96	35	0,48	-7,02
C. Valenciana	62	1,32	35	0,73	41	0,83	30	0,60	23	0,46	22	0,44	-13,90
Extremadura	6	0,56	5	0,46	6	0,56	11	1,02	6	0,55	0	0,00	-8,79
Galicia	28	1,03	30	1,10	32	1,17	25	0,91	29	1,06	21	0,77	-4,26
Madrid	67	1,12	42	0,69	34	0,54	21	0,33	25	0,39	28	0,44	-14,20
Murcia	19	1,41	6	0,43	14	0,98	7	0,48	5	0,34	4	0,27	-16,60
Navarra	26	4,39	16	2,66	23	3,77	10	1,62	13	2,09	4	0,64	-15,59
País Vasco	43	2,03	48	2,25	38	1,78	26	1,22	18	0,84	25	1,17	-11,82
Rioja (La)	1	0,33	1	0,32	4	1,27	2	0,63	0	0,00	2	0,64	-0,27
Ceuta	0	0,00	1	1,39	1	1,38	2	2,75	0	0,00	0	0,00	NC
Melilla	0	0,00	0	0,00	1	1,44	0	0,00	2	2,71	0	0,00	NC
<b>Total</b>	<b>498</b>	<b>1,13</b>	<b>459</b>	<b>1,02</b>	<b>453</b>	<b>0,99</b>	<b>313</b>	<b>0,68</b>	<b>307</b>	<b>0,67</b>	<b>240</b>	<b>0,52</b>	<b>-10,96</b>

\* La tasa cambio anual (TCA) expresa, en porcentaje, el cambio anual constante experimentado por la incidencia de la enfermedad meningocócica en el periodo de estudio. **NC:** No calculado.

**Fuente:** RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

### 3.3. Distribución por sexo y grupos de edad

La incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo B es similar en hombres (120 casos y tasa de 0,53 por 100.000) y en mujeres (120 casos y tasa de 0,51 por 100.000). La media de edad de las mujeres (18,92 años, DT=26,07) es superior a la de los hombres (16,95, DT=23,77), aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

Por grupos de edad la incidencia más alta de enfermedad correspondió a los menores de 5 años (55 casos y tasa de 11,28 por 100.000 en los menores de 1 año y 64 casos y 3,21 por 100.000 en el grupo de 1 a 4 años de edad). Los menores de 5 años representan el 50% del total de casos declarados por serogrupo B en la última temporada (tabla 3).

El descenso de la incidencia por este serogrupo ha afectado a todos los grupos de edad. El mayor descenso en las últimas seis temporadas correspondió al grupo de 15 a 19 años (13,26%) y menores de un año (12,02%).

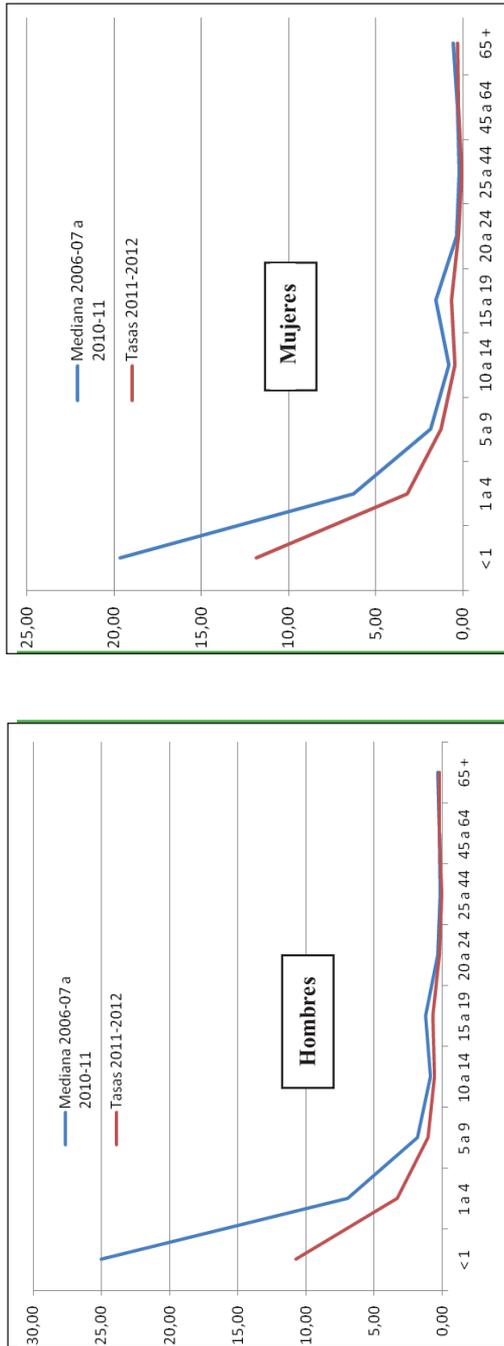
**Tabla 3. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Distribución por grupos de edad. Porcentaje de cambio anual periodo 2006-07 a 2011-12.**

Grupos de edad	2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		Porcentaje cambio anual 2006/07 - 2011/12
	Casos	Tasas											
<1	112	24,22	118	24,72	107	21,65	66	13,09	66	13,04	55	11,28	-12,02
1-4	146	8,12	123	6,65	134	7,05	96	4,96	85	4,31	64	3,21	-11,84
5-9	44	2,14	47	2,20	42	1,90	29	1,28	35	1,51	25	1,07	-10,18
10-14	18	0,87	21	1,01	20	0,96	17	0,81	12	0,56	12	0,56	-8,60
15-19	42	1,83	35	1,53	34	1,49	23	1,02	14	0,63	17	0,78	-13,26
20-24	25	0,88	11	0,39	18	0,65	9	0,34	11	0,43	8	0,32	-11,94
25-64	71	0,28	66	0,26	62	0,24	52	0,20	46	0,17	36	0,14	-10,05
>=65	40	0,54	38	0,51	36	0,48	20	0,26	33	0,42	22	0,28	-9,42
<b>Total</b>	<b>498</b>	<b>1,13</b>	<b>459</b>	<b>1,02</b>	<b>453</b>	<b>0,99</b>	<b>312</b>	<b>0,68</b>	<b>302</b>	<b>0,66</b>	<b>239</b>	<b>0,52</b>	<b>-10,96</b>

**Fuente:** RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

En la figura 3 se comparan los casos de 2011-2012 con las medianas de las temporadas anteriores para distintos grupos de edad distinguiendo para hombres y mujeres. Se aprecia el descenso en todos los grupos de edad para los dos sexos.

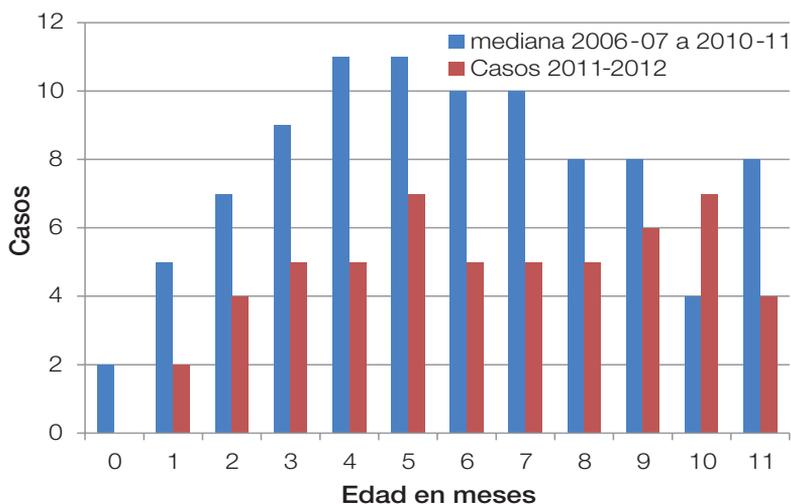
**Figura 3. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Tasas de incidencia por grupos de edad para hombres y mujeres. Comparación de la temporada 2011-2012 con la mediana del quinquenio 2006-2007 a 2010-2011.**



**Fuente:** RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

Los casos declarados en niños menores de un año desagregados por meses y su comparación con la mediana del quinquenio anterior se presentan en la figura 4. Los casos de enfermedad se incrementan paulatinamente en los primeros 4 meses de vida y luego se mantienen con oscilaciones hasta los 11 meses de edad. El descenso es general, excepto en los niños de 10 meses; sin embargo, el reducido número de casos está sujeto a oscilaciones que hacen difícil su valoración.

**Figura 4. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Casos según la edad (en meses) en menores de 1 año. Comparación de la mediana del quinquenio 2006-07 a 2010-2011 con la temporada 2011-2012.**



Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

### 3.4. Mortalidad y letalidad

En la temporada 2011-2012 se notificaron un total de 42 defunciones, 19 de las cuales (45,2% del total de fallecidos) correspondieron a casos causados por el serogrupo B. En las últimas seis temporadas se ha observado un importante descenso de la mortalidad para todos los serogrupos y también para los casos sin confirmación microbiológica. La mortalidad global se redujo a la mitad (pasó de 0,19 en 2006-2007 a 0,09 en 2011-2012). La mortalidad por serogrupo B se redujo en un 60% en el mismo periodo (pasó de 0,10 a 0,04).

Las tasas más altas de mortalidad debida al serogrupo B se dan en los menores de 5 años y en las personas de 15 a 19 años. Todos los grupos de edad se han beneficiado del descenso del número de fallecimientos.

**Tabla 4. Enfermedad meningocócica: número de defunciones, mortalidad y letalidad según la caracterización microbiológica. Temporadas 2006-2007 a 2011-2012.**

Resultado microbiológico	Defunciones						Tasa mortalidad (por 100.000)						Letalidad (%)					
	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012
Sg B	46	40	45	21	25	19	0,10	0,09	0,10	0,05	0,05	0,04	9,2	8,7	9,9	6,7	8,1	7,9
Sg C	20	15	9	14	27	10	0,05	0,03	0,02	0,03	0,06	0,02	25,6	19,5	14,1	25,5	40,3	16,7
No tipables	3	0	3	6	2	1	0,01	0,00	0,01	0,01	0,00	0,00	23,1	0,0	9,4	17,6	8,3	3,7
Otros serogrupos	3	2	1	3	3	5	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	33,3	12,5	5,0	13,0	21,4	16,7
Serogrupo desconocido	0	0	1	0	3	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01	0,00	0,0	0,0	33,3	0,0	14,3	0,0
Total confirmados	72	57	59	44	60	35	0,16	0,13	0,13	0,10	0,13	0,08	11,8	9,6	10,3	10,0	13,9	9,4
Total sospechosos	12	11	5	4	5	7	0,03	0,02	0,01	0,01	0,01	0,02	6,3	6,4	3,0	3,4	4,5	6,3
<b>Total</b>	<b>84</b>	<b>68</b>	<b>64</b>	<b>48</b>	<b>65</b>	<b>42</b>	<b>0,19</b>	<b>0,15</b>	<b>0,14</b>	<b>0,10</b>	<b>0,14</b>	<b>0,09</b>	<b>10,5</b>	<b>8,9</b>	<b>8,7</b>	<b>8,6</b>	<b>12,0</b>	<b>8,7</b>

Sg: Serogrupo.

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

La letalidad también descendió a lo largo del periodo y fue de 7,9% (19/240) en 2011-2012. Para los hombres fue de 8,33% (10/120) y para las mujeres de 7,5% (9/120), la diferencia no fue estadísticamente significativa. Este descenso afectado a todos los grupos de edad excepto al de menores de 1 año (6 fallecidos y letalidad de 10,9%). La letalidad más alta correspondió a los casos con 15 a 19 años de edad (3 fallecidos y letalidad de 17,6%) (tabla 5).

**Tabla 5. Enfermedad meningocócica. Defunciones, mortalidad y letalidad por meningococo de serogrupo B según el grupo de edad. Temporadas 2006-2007 a 2011-2012.**

Grupos de edad	Defunciones						Tasa mortalidad (por 100.000)						Letalidad (%)							
	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011	2011-2012		
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	
<1	6	4	9	2	2	6	1,30	0,84	1,82	0,40	0,40	1,23	5,4	3,4	8,4	3,0	3,0	10,9		
1-4	14	7	17	7	7	4	0,78	0,38	0,89	0,36	0,36	0,20	9,6	5,7	12,7	7,3	8,2	6,3		
5-9	0	4	0	1	1	0	0,00	0,19	0,00	0,04	0,04	0,00	0,0	8,5	0,0	3,4	2,9	0,0		
10-14	1	0	0	0	0	0	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0		
15-19	3	6	4	2	3	3	0,13	0,26	0,18	0,09	0,13	0,14	7,1	17,1	11,8	8,7	21,4	17,6		
20-24	3	2	0	1	0	0	0,11	0,07	0,00	0,04	0,00	0,00	12,0	18,2	0,0	11,1	0,0	0,0		
25-64	9	7	7	5	6	3	0,04	0,03	0,03	0,02	0,02	0,01	12,7	10,6	11,3	9,6	13,0	8,3		
≥65	10	10	8	3	5	2	0,14	0,13	0,11	0,04	0,06	0,03	25,0	26,3	22,2	15,0	15,2	9,1		
Des.	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>40</b>	<b>45</b>	<b>21</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>0,10</b>	<b>0,09</b>	<b>0,10</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>	<b>0,04</b>	<b>9,2</b>	<b>8,7</b>	<b>9,9</b>	<b>6,7</b>	<b>8,1</b>	<b>7,9</b>		

Des.: Desconocido.

Fuente: RENAVE. Centro Nacional de Epidemiología.

### 3.5. Presentación clínica de la enfermedad

En general, la forma más frecuente de enfermedad meningocócica es la sepsis (con o sin meningitis), siendo también la más grave. En 2011-2012 se notificaron 147 casos (61,2%) con clínica de sepsis o de meningitis más sepsis y 88 casos con clínica de meningitis (36,7%), en 2 casos se notificó otra clínica (0,8%) y en 3 casos se desconocían los síntomas.

Fueron más graves los cuadros de enfermedad meningocócica confirmados que cursaron con sepsis (13%). En la última temporada no se produjeron fallecidos con cuadro clínico de meningitis.

### 3.6. Consecuencias de la enfermedad y utilización del sistema asistencial

En general, aproximadamente entre el 10 y el 20% de los pacientes que sobreviven a la enfermedad meningocócica desarrollan secuelas permanentes. El riesgo no es uniforme y parece ser mayor en personas con ciertos polimorfismos genéticos que determinan una respuesta inmune alterada. Las secuelas permanentes incluyen déficits motores, necrosis extensas de piel, hipoacusia, complicaciones psicosociales y secuelas neurológicas<sup>8</sup>. Los pacientes con meningitis que no desarrollan un shock séptico tienen menor probabilidad de fallecer o tener secuelas permanentes (<10%), pero pueden presentar sordera neurosensorial, déficits cognitivos leves o moderados o enfermedad convulsiva. El riesgo de complicaciones neurológicas tras meningitis meningocócica es importante pero menor que en pacientes con meningitis causada por otros patógenos bacterianos como *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*<sup>3,9</sup>.

Para conocer una aproximación de la carga asistencial que supone la enfermedad meningocócica en España se ha realizado un análisis del CMBD correspondiente al año 2010. Este año se registraron como diagnóstico principal (CIE9-MC) 436 casos de enfermedad meningocócica, 221 fueron codificados como meningitis meningocócica (código 036.0), 7 como encefalitis meningocócica (código 036.1), 199 como meningococemia (código 036.2), 2 como artropatía meningocócica (código 036.82), 3 como otras infecciones meningocócicas (código 036.89) y 4 como infección meningocócica sin especificar (código 036.9).

En la tabla 6 se presenta la estancia media por forma de presentación clínica, con una media de 13,66 días.

Por grupos de edad, la estancia media por cualquier forma de presentación de la enfermedad meningocócica fue de 9,90 días (DE 3,14) en el grupo de edad de < 1 año, de 10,10 días (DE 1,26) en el grupo de 1-4 años,

de 7,17 días (DE 5,39) en el grupo de 5-9 años, de 6,19 días (DE 4,88) en el grupo de 10-14 años, de 13,62 días (DE 5,26) en el grupo de 15-19 años, de 14,68 días (DE 6,95) en el grupo de 20-24 años, de 15,54 días (DE 12,26) en el grupo de 25-64 años y de 15,04 días (DE 12,96) en los de 65 años o mayores.

Para analizar el coste medio por cada una de las formas clínicas de la enfermedad meningocócica se han obtenido datos de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) para pacientes hospitalizados. Los GRD son categorías de clasificación de pacientes que agrupan los episodios de hospitalización en un determinado número de clases con identidad clínica y consumo similar de recursos. Este sistema atribuye un peso relativo a cada GRD basado en su coste, representando el valor 1 el coste medio global<sup>10</sup>. El coste medio por cada una de las formas clínicas se presenta en la tabla 6. En un estudio de carga de hospitalización por infección meningocócica en un período de estudio de 12 años (1997-2008) en España, el coste por hospitalización fue de 5.474,62 € para meningitis y de 4.878,37 € para meningococemia<sup>11</sup>.

En el análisis de coste por grupos de edad no se observan diferencias llamativas con respecto a la información suministrada para todos los grupos de edad.

**Tabla 6. Estancia media y coste medio de las formas clínicas registradas como diagnóstico principal. Análisis CMBD. España, año 2010.**

CMBD/GRD 2010	Casos	Estancia Media	Coste Medio AP*
036.0-MENINGITIS MENINGOCOCICA	221	10,48	7.681.05
036.1-ENCEFALITIS MENINGOCOCICA	7	7	11.517.36
036.2-MENINGOCOCEMIA	199	14	8.020.68
036.82-ARTROPATIA MENINGOCOCICA	2	36,50	11.348.84
036.89-OTRAS INFECCIONES MENINGOCOCICAS	3	8	5.607.35
036.9-INFECCION MENINGOCOCICA SIN ESPECIFICAR	4	6	4.472.46

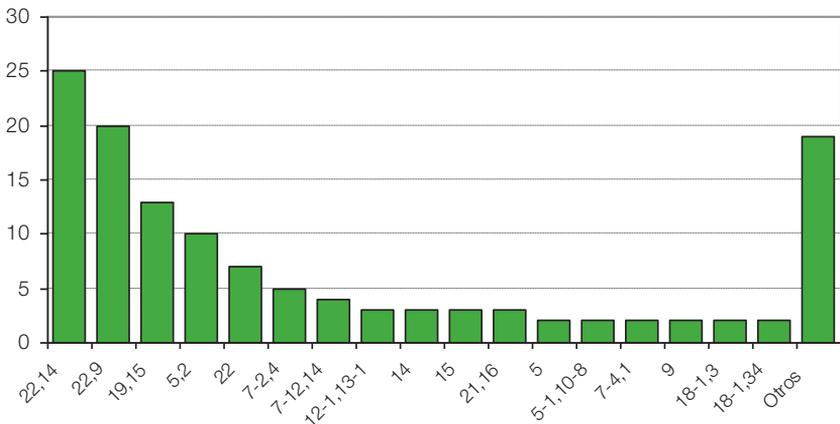
\* Coste medio AP son estimadores de consumo de recursos y costes utilizados en el análisis de grupos relacionados por el diagnóstico (GRD)<sup>12</sup>.

### 3.7. Caracterización de las cepas aisladas

En la temporada 2009-2010 se introdujeron técnicas de tipado molecular para la caracterización de los aislados que han reemplazado a las técnicas de caracterización fenotípica con anticuerpos monoclonales. El tipado se basa en la amplificación y secuenciación de las regiones hipervariables 1 y 2 del gen *porA*. Tras el análisis de las secuencias se determina el genosubtipo.

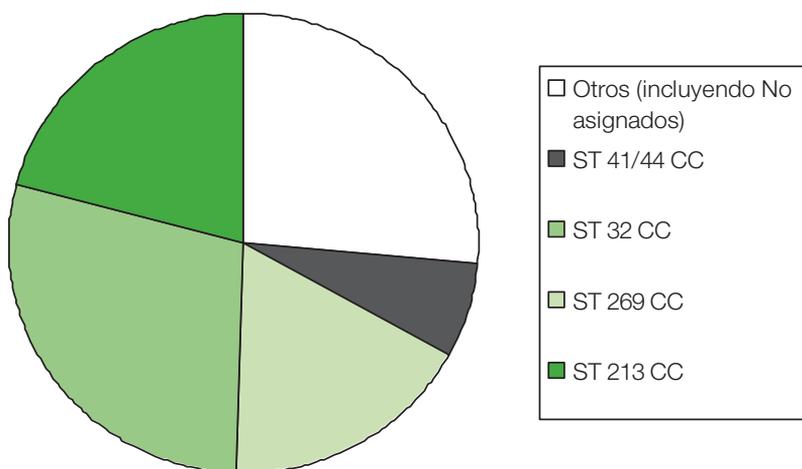
Para la temporada 2009-2010 se conoce el genosubtipo en 159 cepas aisladas de los 440 casos confirmados (37,7%) de enfermedad meningocócica. De ellas, 128 (40,5%) correspondían a cepas de serogrupo B, de un total de 316 casos. La variante más frecuente fue 22,14 (19,5%) seguida de 22,9 (15,6%) y 19,15 (13%) (figura 5). Esta distribución no ha cambiado significativamente en las temporadas posteriores: en la temporada 2010-2011 el genosubtipo más frecuente fue el 22,14 con un 20,6%, seguido en esta ocasión de los genosubtipos 19,15 (12,4%) y 22,9 (10,5%); en la temporada 2011-2012, última incluida en el informe, los genosubtipos más frecuentes volvieron a ser los mismos que en la anterior, con unos porcentajes de 24,2%, 11,7% y 7,7%, respectivamente. Estas variantes están mayoritariamente asociadas a los complejos clonales ST-213, ST-32 y ST-269 respectivamente. Es importante mencionar que hace 10 años los complejos ST-213 y ST-269 sólo representaban menos del 5% cada uno respecto del total de aislados de meningococo asociados con enfermedad invasiva en España<sup>13</sup>, mientras que en la última década el complejo ST-41/44 representaba el 20% en 2001 y tan sólo el 6% en 2010. El ST-32 fue muy frecuente en España, llegando a alcanzar porcentajes superiores al 30%<sup>14</sup> y esta cifra aparece estabilizada en los últimos años en torno a un 12%. Esto da una idea de la imprevisibilidad de la epidemiología del meningococo y la necesidad de una permanente actualización de los datos de laboratorio.

**Figura 5. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Principales variantes porA. Temporada 2009-2010.**



**Fuente:** Laboratorio de Referencia de *Neisserias*. Centro Nacional de Microbiología.

**Figura 6. Distribución de los principales complejos clonales en España. Temporada 2009-2010.**



**Fuente:** Laboratorio de Referencia de *Neisserias*. Centro Nacional de Microbiología.

### 3.8. Años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD)

Los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) es uno de los indicadores utilizados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la realización de estudios a nivel mundial para estimar la carga que suponen las enfermedades. Un AVAD representa un año de vida saludable perdido como consecuencia de enfermedad en la población. En el cálculo de este índice sintético se tienen en cuenta los años de vida perdidos (AVP) como consecuencia de muerte prematura y las pérdidas funcionales y de bienestar causadas por la discapacidad ocasionada por las secuelas de la enfermedad (años vividos con discapacidad o AVD). La ventaja de estos indicadores es que permiten comparar las estimaciones realizadas entre enfermedades y entre las Regiones de la OMS y los países<sup>15</sup>. Los AVAD también permiten cuantificar la carga de enfermedad y comparar y evaluar intervenciones.

En España, un estudio sobre carga de enfermedad atribuible a afecciones inmunoprevenibles en población infantojuvenil (menores de 15 años de edad)<sup>16</sup>, mostraba que en el año 1999 se perdieron un total de 46,57 AVAD por 1.000 habitantes, representando las enfermedades inmunoprevenibles un 1,2% del total de la carga de enfermedad. En este estudio, la in-

fección meningocócica representa entre el 0,5 y el 3,3% de la carga de enfermedad en el grupo de edad de 1 a 4 años. Hay que tener en cuenta que todavía no se había incluido la vacunación frente a enfermedad meningocócica C en el calendario sistemático.

Se han calculado los AVAD perdidos por enfermedad meningocócica por serogrupo B en España en las temporadas epidemiológicas 2007-2008 a 2011-2012 (ver Anexo 1).

En la temporada 2011-2012 se perdieron 1.502,2 AVAD como consecuencia de enfermedad meningocócica por serogrupo B. Si se realiza el cálculo para el periodo de las últimas 5 temporadas epidemiológicas, de 2007-2008 a 2011-2012, en total se han perdido 11.112,4 AVAD y de ellos 6.933,8 AVAD en los menores de 5 años de edad (ver tablas Anexo 1).

## 4. Criterio 2. Vacunas frente a *N. meningitidis* serogrupo B

### 4.1. Vacunas capsulares

La cápsula polisacárida de meningococo B (MenB) además de ser poco inmunógena (desencadena la aparición de anticuerpos tipo IgM no bactericidas) es estructuralmente homóloga a algunas glicoproteínas humanas, al contener epítopes que son similares a los carbohidratos encontrados en tejido cerebral fetal. Esta homología se mantiene aun conjugándola con un transportador proteico. Este hecho podría desencadenar, al menos teóricamente, que la vacuna indujera la producción de anticuerpos que reaccionarían con antígenos del huésped provocando fenómenos de autoinmunidad. Para subvenir esta contingencia se ha intentado modificar el polisacárido reemplazando los grupos N-acetil por N-propionil para conjugarlos posteriormente con toxoide tetánico. El resultado ha sido que dicho prototipo de vacuna ha propiciado la génesis de anticuerpos bactericidas en ratones pero no en el humano.

Todas estas circunstancias han provocado que de momento se haya abandonado la búsqueda de una vacuna frente a MenB basada en la cápsula polisacárida<sup>17,18,19</sup>.

### 4.2. Vacunas subcapsulares

El fundamento de estas vacunas reside en que tras la colonización o la invasión sistémica por MenB aparecen anticuerpos bactericidas en suero frente a PME.

Estas vacunas incluyen PME de MenB preparadas a partir de la membrana bacteriana. Están constituidas por pequeñas vesículas similares a las que se producen de una manera natural durante el crecimiento de la bacteria en el laboratorio o tras colonización o invasión sistémica en humanos, excretándose en el ambiente que rodea al microorganismo. En la preparación de la vacuna se eliminan de los fragmentos de la membrana externa parte de los lipopolisacáridos mediante detergentes para reducir la actividad endotóxica. Contienen un conjunto de antígenos inmunógenos que incluyen más de cuarenta proteínas, lipoproteínas, proteínas periplásmicas y citoplasmáticas, fosfolípidos y lipopolisacáridos (endotoxinas) aunque el antígeno dominante en cantidad es la porA<sup>20</sup>. Para aumentar la inmunogenicidad se añade aluminio y en algunas también polisacárido capsular meningocócico no conjugado con transportadores proteicos.

La primera vacuna de proteínas de membrana externa (con porA P1.19,15 y con polisacárido capsular C) la desarrolló el Instituto Finlay de Cuba (Vamengoc-BC<sup>®</sup>), ensayándose en ese mismo país y, posteriormente, en Brasil. En ambos países la efectividad, siendo moderada, varió de un modo considerable según el grupo de edad<sup>21,22</sup>. Esta vacuna se ha utilizado ampliamente en varios países latinoamericanos<sup>23</sup> y desde 1991 forma parte del calendario de vacunación de Cuba en pauta de 3 y 5 meses de edad<sup>24</sup>. Vacunas similares pero con otras porA (P1.3) se han ensayado en Chile<sup>25</sup> y en Noruega (MenBvac<sup>®</sup>, P1.7,16)<sup>26</sup> con resultados similares. Las experiencias más recientes han tenido lugar en Nueva Zelanda con una vacuna de vesículas conteniendo la PorA P1.7b,4 (MeNZB<sup>®</sup>)<sup>27</sup> y en el departamento francés de *Seine-Maritime* con la vacuna noruega para controlar un brote causado por una cepa estrechamente relacionada<sup>28</sup>. En Nueva Zelanda, con motivo de un importante brote epidémico causado por un único clon de MenB (porA P1.7b,4) que comenzó a principios de los años noventa del pasado siglo, se incluyó a mediados de 2004 una vacuna de porina específica (*tailor-made*) en su calendario de vacunación infantil. La efectividad en un estudio prospectivo poblacional en personas de 6 meses a 19 años fue del 73% (IC 95%: 52-85)<sup>29</sup> y en población de 6 meses a 5 años mediante un estudio de cohortes fue del 80% (IC 95%: 52.5-91.6)<sup>30</sup>. Es reseñable que la vacuna fue ineficaz en menores de 6 meses y que la protección decaía notablemente a partir de los 13 meses tras la recepción de la última dosis de vacuna, extremo este no confirmado en otros estudios poblacionales<sup>4</sup>. Por motivos no del todo aclarados, se retiró la vacuna del calendario en abril de 2008 y en abril de 2011 se suspendió también la recomendación de administración a personas de riesgo. En total, más de 1,1 millones de jóvenes recibieron la vacuna a lo largo de la duración de la campaña<sup>27</sup>.

El gran inconveniente de estas vacunas es que generan respuestas inmunes frente a una porA específica (se han descrito hasta el momento más de 600 diferentes) que varía ampliamente entre cepas de MenB<sup>31</sup>, por lo que pueden tener cierta utilidad cuando se utilicen como medida de control de brotes causados por una cepa particular, siempre y cuando la vacuna contenga la porA causante del mismo (vacunas «hechas a medida» o *tailor-made*). Por tanto, son de muy poca utilidad para áreas o países en los que la enfermedad meningocócica por serogrupo B es de naturaleza multiclonal. Otros inconvenientes son la escasa protección que confieren en los dos primeros años de vida (cuando habitualmente es mayor la incidencia de enfermedad invasora meningocócica) y que generan una respuesta inmune protectora de corta duración.

## 4.3. Vacunas de proteínas obtenidas con técnicas de ADN recombinante

### 4.3.1. Vacuna nonavalente

En Holanda, el Netherlands Vaccine Institute (*Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu*, RIVM) está ensayando una vacuna de proteínas de membrana externa incluidas en vesículas obtenidas por técnicas de ADN recombinante, en las que se insertan los genes que codifican las PME clase 1 en cepas de *N. meningitidis*. Los últimos ensayos clínicos se están desarrollando con una vacuna que incluye nueve porA distintas producidas por la inserción de 3 genes en cada una de las tres cepas seleccionadas, obteniendo una vacuna nonavalente de tres vesículas (NonaMen<sup>®</sup>)<sup>32</sup> de la que en breve comenzarán los ensayos clínicos en humanos<sup>33,34</sup>

Los intentos para disponer de una **vacuna universal** frente al MenB, no afectada por la heterogeneidad de las proteínas de membrana, se concentran actualmente en dos preparados, uno desarrollado por el laboratorio Pfizer y el desarrollado por el laboratorio Novartis motivo de este informe.

### 4.3.2. Vacuna fHbp

El laboratorio Pfizer está ensayando en adolescentes una vacuna que incluye la lipoproteína de superficie *factor H binding protein* (fHbp), también denominado rLP2086 y GNA1870, que es una molécula secretada o expresada en la superficie bacteriana en cantidad variable durante procesos invasores y la colonización nasofaríngea. En ambas situaciones el antígeno desencadena una respuesta inmune sérica de tipo humoral<sup>35</sup>.

Partiendo de aislamientos de *Neisseria* se ha amplificado y clonado el gen que codifica para dicho antígeno para posteriormente expresarlo en *Escherichia coli* mediante técnicas de recombinación del ADN y obtener la proteína rLP2086 (fHbp)<sup>36</sup>. Este antígeno está presente en la mayoría de las cepas de MenB<sup>37</sup> y es un factor clave en la regulación de la vía alternativa del complemento, influenciando también la vía clásica. El fHbp se une al factor H del complemento humano en el torrente sanguíneo, lo que resulta en un descenso o regulación negativa de la vía del complemento y un incremento de la supervivencia bacteriana<sup>38</sup>.

Según su secuencia aminoácida, la familia de proteínas fHbp se dividen en dos subfamilias: A o variantes 2,3 y B o variante 1. La identidad aminoácida entre subfamilias es del 60%-75%, mientras que la identidad intra-

familiar es superior al 83%<sup>39</sup>. En las cepas analizadas en varios países de nuestro entorno predomina la pertenencia a la subfamilia B (70,9%)<sup>40</sup>.

Esta vacuna contiene proteínas de las dos subfamilias (A05 y B01) y actualmente se está ensayando en fase II en escolares, adolescentes y adultos de Australia y España. Hasta la fecha, la vacuna ha demostrado que desencadena la producción de una potente respuesta de anticuerpos capaces de lisar las bacterias procedentes de muestras invasoras de las dos subfamilias, utilizando ensayos con complemento humano (hABS), con un aceptable perfil de seguridad<sup>41,42,43,44</sup>.

### 4.3.3. Vacuna multiantigénica de cuatro componentes (4CMenB)

A finales del año 2010, el laboratorio *Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.*, presentó en la EMA el dossier científico correspondiente a la vacuna antimeningocócica B Bexsero<sup>®</sup> obtenida mediante el procedimiento de «vacunología inversa» (*Reverse Vaccinology*)<sup>45</sup>. Tras la evaluación y opinión positiva por parte de dicha Agencia<sup>46,47</sup> la Comisión Europea autorizó la comercialización de la vacuna el 14 de enero de 2013<sup>48</sup>.

Esta vacuna contiene los siguientes componentes:

- Proteína de unión al factor H del complemento humano (fHbp o proteína 936-741) de *Neisseria meningitidis* serogrupo B obtenida mediante tecnología de ADN recombinante, fusionada con la proteína accesoria GNA2091.
- Vesículas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* serogrupo B, cepa NZ98/254.
- Proteína de adhesión A (NadA o proteína 961c) de *Neisseria meningitidis* serogrupo B obtenida mediante tecnología de ADN recombinante.
- Antígeno de unión a la heparina (NHBA o proteína 936-741) de *Neisseria meningitidis* serogrupo B obtenida mediante tecnología de ADN recombinante, fusionada con la proteína GNA1030.

La vacuna está indicada para la inmunización activa frente a enfermedad invasora causada por cepas de *Neisseria meningitidis* de serogrupo B, en personas de 2 meses de edad o mayores. Según la ficha técnica correspondiente<sup>49</sup>, la utilización de Bexsero se realizará de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

A continuación se presenta con más detalle los aspectos de desarrollo de esta vacuna, así como su inmunogenicidad y seguridad.

## 4.4. Vacuna multiantigénica de cuatro componentes (4CMenB)

### 4.4.1. Desarrollo de la vacuna

Partiendo de la secuenciación del genoma de la cepa MC58 de *N. meningitidis* serogrupo B<sup>50</sup>, se utilizó una aplicación informática específica para reconocer genes y/o marcos abiertos de lectura que codifican para antígenos (proteínas) expuestos en la superficie bacteriana. Los marcos abiertos de lectura son fragmentos de ADN que no corresponden a genes descritos pero que potencialmente cumplen los requisitos para serlo en función de algunas características como tener triplete de iniciación, de terminación, etc. Mediante esta técnica se identificaron 350 genes que potencialmente codificaban proteínas de superficie de la bacteria. Tras la amplificación de estos genes por técnicas de PCR y posterior inclusión en vectores genéticos, se integraron en el genoma de *E. coli* con el objeto de lograr la expresión de las proteínas correspondientes.

Tras años de investigación se aislaron tres proteínas que cumplían tres premisas fundamentales: expresión en la superficie bacteriana, secuencia nucleótida del gen conservada entre distintas cepas de meningococo e inducción de anticuerpos bactericidas en presencia de complemento humano. Estas proteínas, comunes a varios serogrupos meningocócicos<sup>51,52,53</sup> son los constituyentes de la vacuna 4CMenB: **fHbp** de la variante 1 y subvariante 1 (fHbp 1.1) que va fusionada con la proteína accesoria GNA2091 para aumentar su inmunogenicidad, **NHBA** de la variante 1.2 fusionada con la proteína accesoria GNA1030 también para potenciar la respuesta inmune y **NadA** de la variante 3.1. La proteína fHbp tiene un nivel variable de expresión según aislamientos aunque es alta en la mayoría de las cepas hipervirulentas analizadas. A medida que son más distantes las secuencias aminoácidas entre las subvariantes de fHbp 1, especialmente en edades más precoces de la vida, va disminuyendo la reactividad cruzada entre ellas<sup>54</sup>. La proteína bacteriana NHBA la expresan alrededor del 60% de cepas circulantes y tiene 14 subvariantes (descritas hasta ese momento) con alta reactividad cruzada entre ellas, residiendo su poder de virulencia en su unión a la heparina en el torrente sanguíneo lo que mejora la supervivencia bacteriana<sup>55</sup>. El gen que codifica la proteína NadA se encuentra en un 23%-50% de las cepas invasoras de meningococo estudiadas<sup>56</sup> y tiene 5 variantes con buena reactividad cruzada entre las variantes 1, 2 y 3, residiendo su poder patógeno en que favorece la adhesión bacteriana a la nasofaringe y por tanto, la invasión sistémica. No obstante, el mecanismo de expresión de este gen es extremadamente complicado y su expresión *in vitro* es muy baja. En el momento ac-

tual no está clara la aportación potencial a la protección en la vacuna, al no tener una buena metodología para inferir expresión *in vivo*<sup>57</sup>.

La vacuna 4CMenB incluye cada una de estas tres proteínas producidas por técnicas de recombinación de ADN en una cantidad de 50 microgramos por antígeno y además 25 microgramos de una vesícula de PME de la cepa neozelandesa NZ 98/254, que básicamente contiene la porA 1.4 (aunque también y en menor cuantía porina B, Opc, FetA y lipopolisacáridos)<sup>58</sup>, con lo que finalmente se consigue una vacuna 4CMenB adyuvada con 0,5 mg de aluminio elemental (en forma de hidróxido) por cada dosis de 0,5 ml. Con la adición de la porA a las proteínas expresadas tras un proceso de recombinación se consigue, por una parte aumentar las coberturas, ya que hasta un 30% de los aislamientos europeos entre 1999 y 2006 contenían esa proteína<sup>59</sup>, y por otra, mejorar la inmunogenicidad de la vacuna mediante un efecto sinérgico entre los diferentes antígenos contenidos en ella<sup>60</sup>. Como beneficio adicional de una vacuna multicomponente se consigue la posibilidad de cubrir las cepas que no expresen todos los antígenos contenidos en la misma.

#### 4.4.2. Inmunogenicidad

Al ser la enfermedad meningocócica por serogrupo B poco frecuente fuera de los ambientes epidémicos, no son factibles los ensayos clínicos cuyo objetivo sea medir la eficacia de la vacuna. Por tanto, los ensayos preceptivos para la autorización de comercialización por la Autoridad Regulatoria se han llevado a cabo con patrones subrogados de protección midiendo la respuesta inmune del suero de vacunados a todos los antígenos vacunales utilizando para ello la actividad bactericida sérica mediada por hABS<sup>61</sup>. Esta lisis bacteriana mediada por complemento es el principal mecanismo por el que son eliminadas las cepas de *N. meningitidis* tras la infección natural. Este subrogado de protección que teóricamente es de  $\geq 1:4$  (dilución a la que existe una lisis bacteriana de  $\geq 50\%$  de las cepas) se basa en los trabajos de Goldschneider<sup>62</sup> que demostró que un título  $\geq 1:4$  adquirido de modo natural, proporcionaba protección frente al meningococo de serogrupo C en jóvenes adultos. Con posterioridad, los resultados de los ensayos con las vacunas de proteínas de membrana externa de Noruega y de Nueva Zelanda han corroborado la validez de este subrogado inmunológico como indicador de protección clínica<sup>63,64</sup>.

Para conocer la actividad bactericida del suero de personas vacunadas con 4CMenB se ha enfrentado éste con cuatro cepas virulentas de referencia seleccionadas de menB aisladas de casos de enfermedad invasora. Se han utilizado las cepas 44/76-SL, NZ 98/254, 5/99 y M10713 para medir las respuestas a fHbp, PorA, NadA y NHBA, respectivamente, ya que cada una

de las cepas expresa primariamente uno de los antígenos incluidos en la vacuna<sup>58,65,66</sup>.

Se han publicado los resultados de varios ensayos clínicos de fase II y III. A continuación se exponen los resultados más relevantes de estos últimos.

En un ensayo clínico ciego y multicéntrico, 1.160 lactantes recibieron en uno de los brazos del estudio tres dosis de 4CMenB más Infanrix hexa<sup>®</sup> y Prevenar 7<sup>®</sup> a los 2, 4 y 6 meses. La proporción de niños que alcanzaron un título hABS  $\geq 1:5$  un mes tras la tercera dosis fue del 100% frente a cepas seleccionadas que expresaban fHbp, el 100% frente a NadA, el 84% frente a NHBA y el 84% frente a PorA1.4. La utilización de esta dilución (hABS  $\geq 1:5$ ) la justifican los autores para asegurar con el 95% de confianza que los sujetos con ese título alcanzarán al menos un título  $\geq 1:4$ <sup>67,68</sup>. A los 12 meses de edad, y antes de la dosis *booster* del segundo año, se mantenían esos títulos en el 82%, el 99%, el 61% y el 22%, respectivamente. Tras esta dosis de recuerdo, el 100%, el 100%, el 95% y el 98% alcanzaban la titulación de hABS  $\geq 1:5$ <sup>69</sup>. Es de destacar que antes de la primovacunación el 33% de los lactantes ya tenía títulos iguales o superiores a 1:5 para las cepas M10713 (expresan NHBA)<sup>68</sup>. Estos hallazgos se han confirmado con posterioridad en una publicación en la que se recopilan los datos de los dos ensayos clínicos fase III anteriormente descritos y se evalúa la consistencia de lotes en cuanto a inmunogenicidad y seguridad<sup>70</sup>. En la administración concomitante de 4CMenB con vacunas utilizadas rutinariamente en el calendario del primer año de vida se ha observado una significativa menor respuesta a NHBA y a PorA P1.4.

En 285 niños primovacunados a los 13 y 15 meses concomitantemente con vacuna tetravírica (sarampión, rubeola, parotiditis y varicela) y tras la segunda dosis de vacuna, el 96%-100% alcanzaron títulos protectores frente a las cepas 44/76, 5/99 y NZ 98/254, y el 63%-86% para la cepa M10713. La respuesta inmune a las cuatro enfermedades víricas fue similar a la de la administración separada. Al igual que lo comentado anteriormente y respecto de esta última cepa, el 16-24% tenían títulos protectores basales<sup>71</sup>.

En 342 adolescentes chilenos de 11 a 17 años y tras recibir dos dosis de vacuna con un esquema de 0 y 2 meses, el porcentaje que alcanzaba títulos de hABS  $\geq 1:4$  llegaba al 100% para las cepas 44/76, NZ 98/254 y M10713 y al 99% para la cepa 5/99. Basalmente tenían ese título frente a las cepas 44/76, 5/99, M10713 y NZ 98/254 el 44%, el 35%, el 80% y el 36%, respectivamente<sup>72</sup>. En el mismo estudio, 112 adolescentes recibieron la vacuna en pauta de 0 y 6 meses. Tras la primera dosis alcanzaron títulos protectores para las cepas 44/76, 5/99 y NZ 98/254 el 92%, el 97% y el 90%, respectivamente. Antes de la segunda dosis mantenían dichos niveles el 76%, el 79% y el 81%, respectivamente, aunque tras esa dosis entre el 99%

y el 100% de vacunados llegaron a títulos de hABS  $\geq 1:4$  para esos tres antígenos<sup>73</sup>.

Respecto de la inmunogenicidad de la vacuna tras administración concomitante en el lactante con Infanrix hexa<sup>®</sup> y Prevenar 7<sup>®</sup>, un ensayo fase III muestra que aunque tras pauta de 2, 4 y 6 meses el 98% de los vacunados alcanzaba títulos de AntiHBs  $\geq 10$  mUI/ml, los títulos (GMT) en los vacunados con las tres vacunas y en los que recibieron solamente dos, sin 4CMenB, fueron 540 y 908, respectivamente. Del mismo modo, se comprobó una tendencia a menores títulos de anticuerpos (GMTs) tras la administración simultánea para los poliovirus tipo 2 y *S. pneumoniae* serotipo 6B<sup>67</sup>. No se dispone de datos de administración simultánea con vacunas antineumocócicas conjugadas del serogrupo C.

En el momento de concluir el presente informe, no se dispone de información de la persistencia de la inmunogenicidad más allá de 6 meses en adolescentes. En lactantes vacunados a los 2, 4, 6 y 12 meses, se observó que a la edad de 40 meses el 65%, 76%, 41% y 67% mostraban respuesta de hSBA  $> 1:4$  a las cepas 44/76 (fHbp), 5/99 (NadA), NZ98/254 (PorA1.4) y M10713 (NHBA), respectivamente<sup>74</sup>.

De momento, se dispone de escasa información sobre el impacto de la vacuna en el transporte nasofaríngeo tanto de *N. meningitidis* serogrupo B como de otras *Neisseria* patógenas o saprofitas. A este respecto, y referido únicamente al antígeno fHbp, estudios de portadores en universitarios norteamericanos y de Reino Unido han comprobado como todos los aislamientos expresaban fHbp, siendo mayoritaria la subfamilia B en los de Reino Unido y la subfamilia A en los de Estados Unidos<sup>75</sup>. Es de destacar que en los menores de 1 año las cepas de la subfamilia B son las que predominan en la enfermedad invasora en Reino Unido mientras que las de la subfamilia A predominan en los Estados Unidos<sup>76</sup>. El patrón de distribución de fHbp en 47 aislamientos de cepas invasoras españolas entre 2001 y 2006 y en ese grupo de edad es similar al de los Estados Unidos, con una relación de subfamilia A/B de 63,8%/36,1%<sup>77</sup>. Recientemente se han presentado resultados preliminares del impacto de la vacunación de estudiantes universitarios ingleses en el transporte orofaríngeo de meningococos, observándose un discreto descenso en el transporte de *N. meningitidis* durante un año posterior a la vacunación con 4CMenB (16,5% [IC95%: 1,5-29,2]) y en estudiantes reclutados en los primeros treinta días del comienzo del curso académico (34,7% [IC95%: 15,3-49,7])<sup>78</sup>.

### 4.4.3. Seguridad

Un total de 2.479 lactantes de 2, 4 y 6 meses fueron evaluados en fase III para conocer la seguridad de la vacuna 4CMenB. El efecto adverso más comúnmente registrado fue la sensibilidad local, registrada en el 70% de los vacunados, seguido de eritema (64%), induración (56%) e hinchazón (32%). Respecto a las reacciones sistémicas el hallazgo más frecuente fue la fiebre en las primeras 48 horas tras la vacunación. El 48%, 58% y 41% de los que recibieron 4CMenB más Infanrix hexa<sup>®</sup> y Prevenar 7<sup>®</sup> tuvieron una temperatura rectal  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  tras la 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> dosis, respectivamente, mientras que la alcanzaron el 17%, el 26% y el 20% de los que recibieron estas dos últimas vacunas, y el 19%, el 31% y el 21% de los que recibieron éstas más Menjugate<sup>®</sup>. En el cómputo de las tres dosis hasta un 60% de vacunados con 4CMenB más Infanrix hexa<sup>®</sup> y Prevenar 7<sup>®</sup> experimentaron fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  comparados con el 26% de los vacunados con estas dos últimas y el 31% tras éstas más Menjugate<sup>®</sup>. Estas reacciones febriles tuvieron un pico a las 6 horas y desaparecieron a partir de las 48 horas tras la vacunación<sup>79</sup>.

En el estudio recopilatorio ya mencionado<sup>67</sup>, el 77% de los niños de 2, 4 y 6 meses tuvieron temperatura rectal  $\geq 38,5^{\circ}$  tras cualquier dosis de 4CMenB administrado junto a vacunas rutinarias, mientras que el 45% alcanzaban dicha temperatura tras recibir las vacunas rutinarias aisladas y el 47% cuando éstas se administraban junto a Menjugate<sup>®</sup>. Cabe destacar que dos lactantes (de un total de 2.480) presentaron cuadros convulsivos probablemente relacionados con la fiebre en las 24 horas tras la recepción de la segunda dosis de vacuna, y se registraron dos casos de enfermedad de Kawasaki en las 7 semanas tras la inmunización, en los que no se pudo descartar una posible asociación con la vacuna. También se encontró fiebre alta en un ensayo clínico fase IIb realizado en 6 países europeos donde se registró temperatura axilar  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  en el 12%, 15% y 10% de los 624 lactantes que recibieron concomitantemente 4CMenB con las vacunas rutinarias en las primeras, segundas y terceras dosis, respectivamente; mientras que tras la administración aislada de 4CMenB la proporción descendió a 7%, 8% y 4%<sup>80</sup>. La administración profiláctica de paracetamol consiguió que tras la 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> dosis de vacuna 4CMenB junto a Infanrix hexa<sup>®</sup> y Prevenar 7<sup>®</sup> los lactantes con temperatura  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  no alcanzaran el 25%, el 19% y el 11%, respectivamente, respecto al 51%, 49% y 30% que la alcanzaron los que con las mismas vacunas no recibieron antitérmicos profilácticos. La inmunogenicidad de los distintos antígenos vacunales, por otra parte, no se vio afectada<sup>81</sup>.

En niños de 12 meses que recibieron simultáneamente la vacuna 4CMenB junto a la vacuna tetravírica, las tasas de reacciones sistémicas fueron ligeramente superiores respecto de los que recibieron las vacunas de forma separada. En los cuatro días posteriores a la recepción de la vacuna,

el 37% de los que recibieron ambas vacunas simultáneamente tuvieron una temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  y el 35%-40% de los que recibieron exclusivamente la vacuna antimeningocócica<sup>71</sup>.

Respecto a la población adolescente, esta vacuna antimeningocócica desencadenó más reacciones locales y sistémicas que el placebo, siendo la más frecuente el dolor local y el eritema local, tendiendo a disminuir dichas reacciones con dosis sucesivas de vacuna. Las tasas de fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oscilaron entre el 2% y el 5%<sup>72</sup>.

#### 4.4.4. Análisis de la cobertura potencial de la vacuna

Por lo comentado previamente, la vacuna se ha autorizado en base a criterios de inmunogenicidad por la práctica imposibilidad de llevar a cabo ensayos clínicos controlados. El criterio subrogado de protección clínica aceptado internacionalmente es el porcentaje de vacunados que alcanzan un título de actividad bactericida del suero en presencia de hABS  $\geq 1:4$ . Esta prueba tiene un uso restringido ya que el suero de la mayoría de los adultos contiene anticuerpos adquiridos de modo natural frente a polisacáridos grupo específicos, a lipopolisacáridos o a proteínas de membrana externa. Estos anticuerpos pueden activar el complemento y evocar una bacteriolisis meningocócica interfiriendo con los resultados de la prueba. Por tanto, es necesario bien utilizar el suero de pacientes agammaglobulinémicos no tratados o bien cribar el suero de humanos, especialmente de niños pequeños, para encontrar un donante adecuado de suero que carezca de actividad bactericida intrínseca<sup>60,82</sup>. Conviene tener presente que al no tener esta prueba una alta sensibilidad es probable que subestime el nivel de protección clínica<sup>83,84</sup>.

La realización de la prueba de ABS plantea en la práctica cotidiana una gran dificultad, ya que sería necesario enfrentar cada suero obtenido de las personas vacunadas con paneles individuales de todas las cepas circulantes que expresan diferentes variantes de cada uno de los tres antígenos incluidos en la vacuna. Para ello, al margen de la laboriosidad del proceso, sería necesario un gran volumen de suero, lo que plantearía problemas éticos en estudios pediátricos. Adicionalmente, el ensayo ABS con complemento humano es difícil de estandarizar para distintas cepas y fuentes de complemento. Por lo tanto, la utilización de pruebas empíricas de grandes paneles de cepas no es viable y es necesario establecer ensayos alternativos para medir antígenos de superficie<sup>85</sup>.

Para salvar esta dificultad el laboratorio *Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l.* diseñó una técnica ELISA sándwich denominada *Meningococcal Antigen Typing System (MATS)*, que es un método reproducible que uti-

liza lisados de bacterias enteras, por lo que no distingue entre antígenos intracelulares y de superficie. El MATS utiliza anticuerpos policlonales frente a los tres componentes incluidos en la vacuna (fHbp, NHBA y NadA) para detectar los antígenos y predecir la respuesta posvacunación en el ensayo hABS. El ELISA MATS depende de la cantidad de antígeno expresado por las bacterias y del alcance de la reactividad inmunológica cruzada con el antígeno correspondiente de la vacuna<sup>58,85</sup>. Relaciona, en definitiva, los antígenos bacterianos con la potencial lisis bactericida. La cuantificación se establece mediante el cálculo de la potencia relativa comparando con una cepa MenB de referencia.

El MATS, siendo un subrogado del hABS (subrogado a su vez de la protección clínica), es una estimación conservadora de la lisis bacteriana en el ensayo bactericida sérico con hABS ya que algunas cepas con MATS negativo para los tres antígenos vacunales recombinantes y que expresan una porA heteróloga son lisadas por el hABS. Este hecho, confirmado recientemente al analizar un panel de 40 cepas de MenB seleccionadas de un total de 528 analizadas por MATS<sup>86</sup>, podría ser debido a la presencia de antígenos adicionales en las vesículas de proteínas de membrana externa, como porB y lipopolisacáridos, que bien potencien la respuesta inmune o que generen la aparición de anticuerpos bactericidas frente a cepas con porA heterólogas<sup>58</sup>.

En principio el MATS posibilita una estimación bastante precisa de la cobertura vacunal, por lo que la cobertura teórica de la vacuna podría definirse como la proporción de cepas circulantes en un país o región determinada con puntuaciones (RP: *relative potency*) por encima del umbral bactericida (PBT: *positive bactericidal threshold*) para al menos uno de los tres antígenos contenidos en la vacuna por la técnica MATS o que expresen Por A P1.4 analizada mediante PCR/secuencia o con anticuerpos monoclonales. A medida que un aislamiento sea MATS positivo para un mayor número de los antígenos contenidos en la vacuna, será mayor la concordancia con el hABS<sup>58</sup>.

Conviene tener presente que los métodos tradicionales de tipado de meningococos, como los basados en la reactividad serológica utilizando anticuerpos de referencia (serogrupo, serotipado, serosubtipado) o mediante cribado genético (MLST), no son apropiados para definir qué cepas de meningococo estarán cubiertas por los anticuerpos séricos generados por la vacuna 4CMenB, ya que las proteínas contenidas en la vacuna son antígenos que previamente se desconocían y no se ha observado una buena correlación entre los antígenos previamente conocidos y las variantes de estos antígenos nuevos<sup>87</sup>.

Se ha realizado un estudio de MATS con 1.052 aislamientos de casos con enfermedad meningocócica invasora procedentes de Inglaterra-Gales,

Francia, Alemania, Noruega e Italia recogidos entre julio de 2007 y junio de 2008. Según los resultados publicados, el 78% de las cepas de MenB (IC 95%: 63-90) podrían estar cubiertas por la vacuna 4CMenB. Es de destacar que el 20,2% de las cepas son PorA P1.4 positivas y que el 50% del total de las cepas estarían cubiertas por más de un antígeno. La expresión de fHbp y NHBA fueron los antígenos con el umbral bactericida positivo más elevado en la mayoría de los aislamientos y NadA supero el umbral bactericida solo en una pequeña porción (7%) de los aislamientos que presentaban el gen *nadA*. La cobertura teórica por países es variable oscilando entre el 73% y el 87%<sup>85</sup>.

En Inglaterra y Gales se ha utilizado la técnica MATS en 535 aislamientos de *N. meningitidis* serogrupo B de enfermedad invasora de la temporada epidemiológica 2007-2008. El 63,3%, el 54,7% y el 0,6% de las cepas tenían un fenotipo MATS positivo para fHbp, NHBA y NadA, respectivamente, mientras que el 20,3% de ellas tenían la porA homóloga (PorA P1.4). El 69% de las cepas eran MATS positivas para más de un antígeno vacunal<sup>88</sup>. Aunque el porcentaje de cepas con MATS positivo para NadA era muy bajo, es probable que el nivel de expresión de la proteína *in vitro* sea inferior al observado *in vivo*, ya que se encuentran anticuerpos frente a esta proteína en el suero de niños convalecientes de enfermedad meningocócica causada por cepas positivas al gen *nadA* pero no en los infectados por cepas NadA negativas<sup>14,89</sup>. Es por ello que cualquier cepa que posea el gen de dicha proteína, podría ser, al menos teóricamente, un objetivo de la respuesta inmune producida por la vacuna.

En relación a la cobertura potencial de la vacuna es importante reseñar que otros serogrupos meningocócicos pueden expresar uno o varios de los antígenos incluidos en esta vacuna, por lo que en sentido estricto esta vacuna pudiera ser la primera vacuna panmeningocócica<sup>90</sup>.

## 4.5. Estudio de la cobertura potencial de la vacuna en España

Con objeto de analizar la cobertura potencial de esta vacuna en meningococos de serogrupo B aislados de casos clínicos en España, el laboratorio de referencia para meningococos (Laboratorio de *Neisserias*, Centro Nacional de Microbiología –CNM–), Instituto de Salud Carlos III –ISCI–) ha realizado un estudio en el que se han realizado las siguientes pruebas: determinación mediante MATS de la potencia relativa para cada uno de los 3 antígenos fHbp, NHBA y NadA, determinación del genosubtipo o porA mediante secuenciación de las regiones variables VR1 y VR2, determinación del *sequence typing* y la línea clonal de cada cepa mediante MLST y se-

cuenciación de cada uno de los tres genes que codifican para los tres antígenos mencionados incluidos en la vacuna.

El estudio se ha realizado en un panel de 300 cepas aisladas entre final de 2008 y mediados de 2010 (7 de diciembre de 2008, 243 de 2009 y 50 de 2010), seleccionadas al azar de entre los aislados recibidos en el laboratorio de referencia en ese periodo de tiempo. El análisis de este panel de aislados permite disponer de una cobertura potencial extrapolable a la población de meningococos de serogrupo B asociados a enfermedad invasiva en España en el periodo estudiado y también en periodos posteriores en ausencia de cambios epidemiológicos sustanciales que pudieran aconsejar una actualización de la información, producto de cambios potenciales en los complejos clonales circulantes, expresión del genosubtipo, etc. La representatividad del panel analizado es elevada, ya que en el periodo analizado el número de casos confirmados por meningococo de serogrupo B notificados por la RE-NAVE fue de 550 y el laboratorio de referencia para meningococos recibió 386, lo que supone un 70,2% de representatividad global. De los 386 aislados recibidos se analizó una muestra de 300, es decir, un 77,7% del total. Al seleccionar la muestra de forma aleatoria, la representatividad por CCAA es muy variable (alta en general, pero con excepciones particulares): 20%-35% en Extremadura y País Vasco y un 100% en Asturias y La Rioja; no obstante la representatividad para la mayor parte de las CCAA aparece en una horquilla que oscila entre 42% y 70% (datos pendientes de publicar).

Los resultados del estudio indican que el 68,7% (IC95%: 48,0%-85,3%) de las cepas analizadas estarían potencialmente cubiertas por 4CMenB<sup>91</sup>. No se observan diferencias en los niveles de cobertura cuando las cepas se estratifican por grupos de edad de los pacientes en los que se aislaron. Este dato está en línea con lo encontrado en otros países de nuestro entorno, aunque los niveles de cobertura son ligeramente inferiores y los intervalos de confianza son significativamente más amplios<sup>85</sup>, lo que refleja que un mayor número de aislados en España presentan RPs próximos al valor del PBT en cada uno de los tres antígenos. La aplicación del modelo matemático desarrollado para el análisis de MATS provoca que cuando las RPs de las cepas estudiadas se sitúan entre los límites de confianza del PBT, los límites de confianza del propio análisis de cobertura se hagan necesariamente más amplios. El propio desarrollo del MATS expresa que una RP superior al PBT permite asegurar con un 85% de fiabilidad que esa cepa será cubierta por la vacuna, pero el intervalo de confianza cambia cuanto más próximo esté la RP al PBT. Además, se constatan diferencias significativas en cuanto al número de antígenos que participan en la cobertura potencial. Así, en España más de 50% de los aislados están cubiertos por uno solo de los antígenos siendo la proporción de un 27,9% en países europeos, un 16% frente a un 33% cubiertos por dos antígenos, un 2% fren-

te a un 16% cubiertos por tres antígenos y 0% frente a 0,1% cubiertos por los cuatro antígenos. En el laboratorio se ha observado que hay un incremento en la proporción de cepas lisadas cuando los sueros poseen anticuerpos frente a más de un antígeno bacteriano<sup>58</sup>, aunque no está clara la implicación de este hecho en la protección conferida por la vacuna en la población.

Las diferencias observadas en cuanto a la potencial cobertura, sin duda están estrechamente relacionadas con el perfil de las cepas aisladas en España, significativamente diferente de las cepas asociadas a casos clínicos en otros países europeos. Mientras que en Europa las cepas del complejo clonal ST-41/44 son frecuentes (más de un 35%), en España solo representan un 7%, y estas cepas están generalmente bien cubiertas por la vacuna 4CMenB. Por el contrario, las cepas del complejo clonal 213, mal cubiertas por la vacuna, representan un 17% en España y sólo un 7% en otros países europeos<sup>91</sup>. Así pues, las diferencias observadas en la cobertura deben estar relacionadas con las diferencias en las cepas circulantes. Dado que el perfil fenotípico y genético de las cepas asociadas a casos clínicos es cambiante y sometido a variaciones difícilmente predecibles<sup>13</sup>, la información sobre cobertura potencial debe actualizarse en función de cambios potenciales en el perfil de cepas. En este sentido, se ha hecho público un documento por parte de la *European Meningococcal Disease Society* (EMGM) con recomendaciones para la vigilancia de laboratorio tras la utilización potencial de esta vacuna, que clarifica en gran forma las actuaciones a seguir<sup>52</sup>.

## 4.6. Impacto potencial de la vacuna sobre la carga de enfermedad

Considerando las cinco últimas temporadas epidemiológicas, de 2007-2008 a 2011-2012, se han producido 914 casos en niños menores de 5 años y se han perdido 6.933,8 AVAD por enfermedad meningocócica por serogrupo B en este grupo de edad. Suponiendo una cobertura del 100% y una efectividad de la vacuna igual que la cobertura potencial obtenida tras el estudio realizado en España (del 69%), y teniendo solamente en cuenta los efectos directos de la vacuna en las personas vacunadas, podríamos realizar una estimación de los AVAD que se podrían prevenir en la población vacunada en un horizonte temporal de 5 años. Suponiendo además que las próximas cinco temporadas fueran iguales a las cinco últimas en cuanto a número de casos en este grupo de edad, se podrían prevenir 631 casos y un total de 4.784,3 AVAD.

## 4.7. Número de niños a vacunar

Se ha realizado un análisis aproximado del número de niños a vacunar para prevenir un caso de enfermedad. Para ello, se ha multiplicado el inverso de la incidencia específica por edad por la eficacia esperada de la vacuna<sup>93,94</sup>. Teniendo en cuenta la tasa de incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo B en niños menores de 1 año de edad en la temporada epidemiológica 2011-2012 (11,28 por 100.000 habitantes), y asumiendo a) la misma incidencia en la próxima temporada epidemiológica, b) que la eficacia de la vacuna es igual a la cobertura potencial establecida mediante ensayo MATS, es decir, 68,7% [IC95%= 48 - 85,3%]), c) una cobertura de vacunación del 100% y d) teniendo en cuenta solo efectos directos (no inmunidad comunitaria o de grupo), sería necesario vacunar a 12.853 niños menores de 1 año en España (entre 10.427 y 18.469 niños) para prevenir un caso en este grupo de edad y 117.827 niños (entre 95.648 y 169.377) para prevenir un fallecimiento en menores de 1 año de edad.

Teniendo en cuenta los buenos resultados de inmunogenicidad de la vacuna tras la administración de la segunda dosis<sup>95</sup>, podríamos considerar que tras esta segunda dosis los niños vacunados a los 4 meses de edad estarían protegidos. Si asumiéramos que los casos y fallecidos menores de 4 meses de edad no son prevenibles, para prevenir un caso en el grupo de edad de 4 a 11 meses de edad sería necesario vacunar a 10.633 niños (entre 8.631 y 15.285) y para prevenir un fallecimiento habría que vacunar a 68.686 niños de este grupo de edad (entre 55.757 y 98.736).



## 5. Conclusiones

1. Se observa una tendencia descendente de la incidencia de enfermedad meningocócica en España, registrándose en la temporada 2011-2012 las tasas más bajas de los últimos doce años, en todos los grupos de edad y en todo el territorio. La mayoría de los casos se deben al serogrupo B. Por grupo de edad, se observa una incidencia más alta en menores de 1 año, sobre todo en los niños de 3 a 7 meses de edad. También se observa un descenso en la mortalidad y letalidad, reduciéndose a la mitad en los últimos seis años.
2. Las técnicas de tipado molecular para la caracterización de los aislados se introdujeron en la temporada 2009-2010 y para esa temporada se conoce el genosubtipo porA en el 37,7% de las cepas aisladas, siendo las variantes más frecuentes la 22,14, la 22,9 y la 19,15. Esta información coincide con la obtenida mediante anticuerpos monoclonales que indicaban una predominancia de los serosubtipos P1.22,14 y P1.22,9. Estas variantes están mayoritariamente asociadas a los complejos clonales ST-213, ST-269 y ST-32, respectivamente; que son los complejos clonales mayoritarios en la temporada 2009-2010 y que con datos aún preliminares lo siguen siendo en las dos temporadas siguientes.
3. En enero de 2013 se ha autorizado en Europa una vacuna frente a la enfermedad invasora meningocócica por serogrupo B. Esta vacuna está compuesta por cuatro componentes (4CMenB), tres proteínas de meningococo obtenidas por técnicas de ADN recombinante y vesículas de membrana externa de meningococo de serogrupo B, cepa NZ98/254. Está indicada para la protección activa frente a enfermedad invasora por meningococo de serogrupo B en personas  $\geq 2$  meses de edad.
4. La eficacia se ha calculado en base a la inmunogenicidad de la vacuna y teniendo en cuenta parámetros subrogados de protección para cada uno de los cuatro componentes. Se han ensayado diferentes pautas de vacunación en distintos grupos de edad obteniéndose, en general, respuestas inmunes robustas frente a los antígenos vacunales. En la primera infancia descienden con rapidez los niveles de anticuerpos postvacunales para algunos antígenos, por lo que se desconoce la persistencia de los niveles protectores.
5. En la administración concomitante de esta vacuna con Infanrix hexa<sup>®</sup> y Prevenar 7<sup>®</sup> se observa una tendencia a la disminución del título de anticuerpos frente a hepatitis B, poliovirus tipo 2,

*S. pneumoniae* serotipo 6B y algunos antígenos de 4CMenB. No se dispone de datos de administración concomitante con las vacunas antimeningocócicas conjugadas de serogrupo C ni con vacunas antineumocócicas conjugadas de 10 y 13 serotipos.

6. En cuanto a la seguridad de la vacuna, en los ensayos clínicos realizados se ha observado una alta proporción de lactantes vacunados con reacciones locales (sensibilidad local, eritema e hinchazón en el 70%, 64% y 32%, respectivamente), y de fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  (hasta el 77% de los lactantes vacunados con 4CMenB más Infanrix hexa<sup>®</sup> y Prevenar 7<sup>®</sup>). También se registraron mayor porcentaje de reacciones adversas en otros grupos de edad en los que se administró la vacuna en comparación con los grupos control, presentando fiebre  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  el 37% de los niños de 12 meses y el 2-5% de los adolescentes.
7. Debido a la mayor reactividad y menor inmunogenicidad tras la coadministración de la vacuna 4CMenB con las incluidas en el calendario rutinario de vacunación, su inclusión sistemática podría introducir cambios sustanciales en el esquema de vacunación infantil.
8. Hasta la fecha se desconoce el impacto de la vacuna en el transporte nasofaríngeo tanto de *N. meningitidis* serogrupo B como de otras *Neisseria* patógenas o saprofitas. Sería también importante conocer la expresión de otros antígenos vacunales en aislamientos nasofaríngeos.
9. Los resultados de un estudio realizado en el laboratorio de referencia de meningococos (Laboratorio de *Neisserias*, CNM, ISCIII) mediante la aplicación de MATS indican que el 68,7% (IC95%: 48,0% - 85,3%) de las cepas analizadas estarían potencialmente cubiertas por 4CMenB. Estos datos permiten concluir una cobertura potencial extrapolable a la población de meningococos de serogrupo B asociados a enfermedad invasora en España en el periodo estudiado.
10. Se estima que con la vacunación sistemática podrían prevenirse 631 casos en menores de 5 años de edad y 4.784,3 años de vida perdidos ajustados por discapacidad en los próximos cinco años.
11. En caso de su introducción en el calendario de vacunación, la disponibilidad continuada de la técnica MATS, que precisa de aislamientos bacterianos viables, sería imprescindible para poder definir los fallos de vacunación y, por tanto, la efectividad de la vacuna. Del mismo modo sería necesaria una estrecha vigilancia epidemiológica para contrastar la precisión del MATS y microbiológica para monitorizar los posibles cambios genéticos clonales

(MLST) y los perfiles antigénicos y los niveles de expresión fenotípica de las cepas circulantes (MATS) al objeto de disponer de la adecuada información que evalúe la presión ejercida por la vacuna en la población de *N. meningitidis* serogrupo B.



# 6. Consideraciones y recomendaciones

## 6.1. Consideraciones

1. A la vista de la epidemiología actual de la enfermedad meningocócica por *N. meningitidis* serogrupo B en la población española, la edad óptima de introducción de la vacuna, si así lo decidiera la autoridad sanitaria, sería en el primer año de la vida.
2. Los datos correspondientes a aislamientos españoles de los últimos años apuntan a una cobertura potencial (por técnica MATS) media-alta de la vacuna 4CMenB, desconociéndose si la utilización poblacional de la vacuna proporcionaría protección comunitaria por interferir con el transporte nasofaríngeo de la bacteria. Es por ello que actualmente no es posible conocer cuál será su efectividad poblacional ni su impacto en la prevención de la enfermedad meningocócica por serogrupo B en España.
3. Se desconoce la trascendencia clínica de la menor respuesta inmune a algunos antígenos de 4CMenB y a algunos otros utilizados en el calendario de vacunación en el primer año de vida en España, tras la administración simultánea. Muy especialmente, no se dispone de información sobre la coadministración de 4CMenB con las vacunas antimeningocócicas conjugadas frente al serogrupo C o frente a las vacunas antineumocócicas de amplio espectro.
4. El alto perfil de reactividad sistémica en lactantes, particularmente fiebre alta, de la vacuna 4CMenB cuando se administra simultáneamente con antígenos incluidos en el calendario español hace difícil conocer su aceptación por parte de la población en el contexto de una incidencia contenida de enfermedad meningocócica por serogrupo B. A este respecto su inclusión en los calendarios sistemáticos podría modificar significativamente el esquema actual de primovacunación en el lactante, para no hacerla coincidir con las vacunas ya existentes, tal como aconseja la ficha técnica de la vacuna.
5. No se dispone de datos de inmunogenicidad o seguridad de la vacuna en grupos de población especialmente vulnerables (inmunodeprimidos y estados asplénicos).
6. Se desconoce si esta vacuna, que contiene proteínas comunes a varios serogrupos meningocócicos, podría provocar una respuesta inmune protectora frente a otros serogrupos.

7. No se dispone de estudios de efectividad en su uso poblacional. Se desconoce igualmente la duración de la protección conferida por la vacuna y el posible impacto de la presión vacunal sobre la población de *Neisseria*.

## 6.2. Recomendaciones

La Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones reconoce el importante avance que supone disponer de una vacuna frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B y la ventaja que en términos de salud pública podría suponer su utilización en un programa poblacional si así se considerara. El procedimiento establecido por esta Ponencia y aprobado por la Comisión de Salud Pública y el pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, indica la necesidad de evaluar cinco criterios en tres pasos<sup>1</sup>.

En la situación epidemiológica actual recogida en este informe, y siempre que no se observe un incremento continuado en la incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo B, tras haber evaluado el Paso 1 del procedimiento quedan por resolver importantes cuestiones antes de continuar la evaluación de los pasos siguientes. Por tanto, no se considera justificada su inclusión en el calendario sistemático de vacunaciones. Se recomienda proseguir con la evaluación en cuanto se comience a disponer de la siguiente información:

1. Datos de protección clínica en regiones geográficas o países de nuestro entorno
2. Disponer de un sistema centralizado de seguimiento por laboratorio que permita conocer la efectividad de vacunación y, por tanto, de los fallos de vacunación, así como el seguimiento de la evolución de las poblaciones meningocócicas
3. Datos de compatibilidad con las vacunas antimeningocócicas conjugadas y con las antineumocócicas de amplio espectro, a menos que se decidiera, en su caso, la administración no concomitante con las vacunas de uso rutinario

En el supuesto de brotes o casos aislados de enfermedad meningocócica por serogrupo B, las autoridades sanitarias valorarán la utilización temporal de la vacuna en uno o en varios grupos de edad, o en los contactos en su caso, preferiblemente con una caracterización microbiológica previa de la cepa causante cuando ésta sea posible y las circunstancias lo permitan, y siempre garantizando el seguimiento microbiológico de la situación. La vacunación no sustituirá a la quimioprofilaxis en las personas en las que esté indicada.

## 7. Anexos

### Anexo 1. Cálculo de AVAD por enfermedad meningocócica por serogrupo B en España

Los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) es un indicador sintético utilizado por la OMS para medir la carga de las distintas enfermedades<sup>96</sup> y son el resultado de la suma de los años de vida perdidos (AVP) por muerte prematura y los años vividos con discapacidad (AVD) según se expresa en la siguiente fórmula:

$$AVAD = AVP + AVD$$

Los AVP se obtienen a partir de los fallecimientos y de la esperanza de vida para cada grupo de edad considerado y los AVD se calculan a partir de la incidencia y la duración media de la enfermedad, teniendo en cuenta además el peso de la discapacidad generada por las secuelas consecuencia de la enfermedad. Estos valores se obtienen según las siguientes fórmulas:

$$AVP = \sum d_i \times e_i$$
$$AVD = \sum N_i \times I_i \times T_i \times D_i$$

Donde:

d: es el número de defunciones.

e: la esperanza de vida en el momento del fallecimiento

i: representa a cada grupo de edad.

N: es la población sujeta al riesgo de contraer la enfermedad.

I: es la tasa de incidencia anual de la enfermedad.

T: el tiempo de duración de la enfermedad en años.

D: el grado de discapacidad (restricción o ausencia de la capacidad).

En este análisis, un AVAD representa un año de vida saludable perdido como consecuencia de enfermedad meningocócica por meningococo de serogrupo B en la población de España.

Para su cálculo, se ha empleado la información notificada a la RENAVE en cuanto al número de casos notificados de enfermedad meningocócica por serogrupo B y los fallecimientos asociados a esta enfermedad para las temporadas 2007-2008 a 2011-2012, por grupo de edad y sexo. Para cada temporada epidemiológica se ha utilizado como denominador la estimación de la población a 1 de julio calculada por el Instituto Nacional de Estadística (INE); por ejemplo, para la temporada 2007-2008 se ha utilizado la población estimada para el 1 de julio del año 2008. Para el cálculo de AVP,

AVD debidos a enfermedad y AVAD se ha utilizado el programa GesMor diseñado por el Departamento de Salud Internacional del Instituto de Salud Carlos III. Este programa utiliza tablas modelo para estudios de carga de enfermedad<sup>97,98</sup> lo que permite que los resultados sean comparables. No se han aplicado tasas de descuento ni pesos por edad. Para el resto de los cálculos basados en los datos de la OMS se han utilizado hojas de cálculo del programa Microsoft Excel.

Para calcular la duración de la enfermedad meningocócica se ha tenido en cuenta que todos los casos de enfermedad meningocócica se hospitalizan, por lo que se ha realizado un análisis de los casos y de la estancia media hospitalaria de la enfermedad meningocócica en el CMBD correspondientes al año 2010 (códigos CIE9-CM diagnóstico principal: 036.0- meningitis meningocócica; 036.0- encefalitis meningocócica; 036.2- meningococemia; 036.82- artropatía meningocócica; 036.89- otras infecciones meningocócicas; 036.9- infección meningocócica sin especificar). Los valores obtenidos tras el análisis se han comparado con los reflejados en un estudio de la carga de hospitalización por enfermedad meningocócica en España en el periodo 1997-2008<sup>11</sup>, resultando similares.

Para calcular la duración de la discapacidad generada por las secuelas se ha tenido en cuenta la esperanza de vida para cada grupo de edad, según figura en las tablas modelo del programa GesMor.

Tanto la enfermedad meningocócica como las secuelas se han ponderado por el grado de discapacidad que genera cada una de ellas. El grado de discapacidad es una constante del peso de discapacidad que ocasiona el padecimiento de una enfermedad o de una secuela y tiene un valor entre 0 y 1, siendo 0 = salud perfecta y 1 = máxima discapacidad<sup>15</sup>. Para las secuelas (disfunción auditiva, convulsiones, déficits motores y disfunción cognitiva) se ha calculado el número de casos para cada temporada partiendo de la proporción que se muestra en la literatura<sup>9</sup>: disfunción auditiva en un 4,6%, convulsiones en un 0,9%, déficits motores en un 1,8% y disfunción cognitiva en un 2,9% de los casos de enfermedad meningocócica. Se han utilizado los pesos de discapacidad de la OMS para formas tratadas tanto de enfermedad meningocócica como para las secuelas<sup>98</sup>.

En la tabla 1 se muestran los AVAD perdidos por enfermedad meningocócica por serogrupo B y el resultado de los AVP, los AVD por enfermedad meningocócica B y los AVD por las secuelas en cada una de las temporadas epidemiológicas analizadas. Sumando los resultados obtenidos en cada una de las temporadas se obtiene que durante las últimas cinco temporadas (tabla 2) epidemiológicas se han perdido un total de 11.112,4 AVAD, con una contribución del 74,6% de AVP y el 25,1% de AVD debido, fundamentalmente, a las secuelas de la enfermedad. En la tabla 3 se muestran los años vividos con discapacidad para cada una de las secuelas tras el padecimiento de la enfermedad para la temporada 2011-2012.

**Tabla 1 anexo 1. Años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) por enfermedad meningocócica por serogrupo B. España, temporadas 2007-2008, 2008-2009, 2009-2010, 2010-2011 y 2011-2012.**

AVAD perdidos por <i>N. meningitidis</i> serogrupo B en temporada 2007-2008								
Grupo edad	AVP		AVD		AVD secuelas		AVAD total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	327,1	11,71	2,2	0,08	238,4	8,54	567,7	20,33
1 a 4	551,7	19,75	2,3	0,08	235,4	8,43	789,4	28,26
5 a 9	294,1	10,53	0,9	0,03	86,4	3,09	381,4	13,66
10 a 14	0,0	0,00	0,3	0,01	38,6	1,38	38,9	1,39
15 a 19	382,8	13,71	0,6	0,02	51,1	1,83	434,5	15,56
20 a 24	115,9	4,15	0,3	0,01	14,6	0,52	130,8	4,68
25 a 64	269,0	9,63	1,2	0,04	61,7	2,21	331,9	11,88
>65	109,2	3,91	0,7	0,02	8,5	0,30	118,4	4,24
<b>TOTAL</b>	<b>2049,9</b>	<b>73,39</b>	<b>8,4</b>	<b>0,30</b>	<b>734,7</b>	<b>26,31</b>	<b>2793,0</b>	<b>100,00</b>

AVAD perdidos por <i>N. meningitidis</i> serogrupo B en temporada 2008-2009								
Grupo edad	AVP		AVD		AVD secuelas		AVAD total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	726,6	21,52	2,0	0,06	203,1	6,02	931,7	27,60
1 a 4	1338,0	39,63	2,5	0,07	239,4	7,09	1579,9	46,79
5 a 9	0,0	0,00	0,8	0,02	80,8	2,39	81,5	2,41
10 a 14	0,0	0,00	0,2	0,01	36,6	1,08	36,9	1,09
15 a 19	254,3	7,53	0,6	0,02	51,3	1,52	306,2	9,07
20 a 24	0,0	0,00	0,4	0,01	29,5	0,87	30,0	0,89
25 a 64	266,8	7,90	1,1	0,03	56,0	1,66	323,9	9,59
>65	77,1	2,28	0,7	0,02	8,5	0,25	86,3	2,56
<b>TOTAL</b>	<b>2662,8</b>	<b>78,87</b>	<b>8,3</b>	<b>0,24</b>	<b>705,3</b>	<b>20,89</b>	<b>3376,4</b>	<b>100,00</b>

AVAD perdidos por <i>N. meningitidis</i> serogrupo B en temporada 2009-2010								
Grupo edad	AVP		AVD		AVD secuelas		AVAD total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	164,8	9,67	1,2	0,07	136,2	7,99	302,2	17,73
1 a 4	549,2	32,21	1,8	0,10	180,5	10,59	731,5	42,91
5 a 9	75,5	4,43	0,5	0,03	51,2	3,00	127,2	7,46
10 a 14	0,0	0,00	0,2	0,01	31,1	1,83	31,3	1,84
15 a 19	128,5	7,54	0,4	0,02	37,1	2,17	166,0	9,74
20 a 24	58,0	3,40	0,2	0,01	12,9	0,76	71,1	4,17
25 a 64	184,7	10,83	1,0	0,06	51,6	3,03	237,3	13,92
>65	32,8	1,92	0,4	0,02	5,1	0,30	38,2	2,24
<b>TOTAL</b>	<b>1193,3</b>	<b>70,00</b>	<b>5,7</b>	<b>0,33</b>	<b>505,7</b>	<b>29,66</b>	<b>1704,7</b>	<b>100,00</b>

AVAD perdidos por <i>N. meningitidis</i> serogrupo B en temporada 2010-2011								
Grupo edad	AVP		AVD		AVD secuelas		AVAD total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	164,8	9,49	1,2	0,07	134,4	7,74	300,5	17,31
1 a 4	549,2	31,63	1,6	0,09	157,7	9,08	708,4	40,81
5 a 9	75,5	4,35	0,7	0,04	70,8	4,08	146,9	8,46
10 a 14	0,0	0,00	0,1	0,01	22,0	1,27	22,2	1,28
15 a 19	194,0	11,18	0,3	0,01	19,5	1,12	213,8	12,31
20 a 24	0,0	0,00	0,3	0,02	17,9	1,03	18,2	1,05
25 a 64	221,2	12,74	0,8	0,05	42,2	2,43	264,3	15,22
>65	52,9	3,05	0,6	0,03	8,3	0,48	61,8	3,56
<b>TOTAL</b>	<b>1257,5</b>	<b>72,44</b>	<b>5,6</b>	<b>0,32</b>	<b>472,9</b>	<b>27,24</b>	<b>1736,0</b>	<b>100,00</b>

AVAD perdidos por <i>N. meningitidis</i> serogrupo B en temporada 2011-2012								
Grupo edad	AVP		AVD		AVD secuelas		AVAD total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	484,4	32,25	1,0	0,07	102,9	6,85	588,4	39,17
1 a 4	312,0	20,77	1,2	0,08	121,0	8,05	434,2	28,90
5 a 9	0,0	0,00	0,5	0,03	49,3	3,28	49,7	3,31
10 a 14	0,0	0,00	0,1	0,01	22,0	1,46	22,1	1,47
15 a 19	194,0	12,92	0,3	0,02	24,6	1,64	218,9	14,57
20 a 24	0,0	0,00	0,2	0,01	13,0	0,87	13,2	0,88
25 a 64	114,0	7,59	0,7	0,04	34,6	2,30	149,3	9,94
>65	20,1	1,34	0,4	0,03	5,9	0,39	26,5	1,76
<b>TOTAL</b>	<b>1124,6</b>	<b>74,86</b>	<b>4,4</b>	<b>0,29</b>	<b>373,3</b>	<b>24,85</b>	<b>1502,2</b>	<b>100,00</b>

AVP: años de vida perdidos. AVD: años vividos con discapacidad. AVAD: años de vida ajustados por discapacidad.

**Tabla 2 anexo 1. Años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) por enfermedad meningocócica por serogrupo B. España, temporadas 2007-2008, a 2011-2012.**

AVAD perdidos por <i>N. meningitidis</i> serogrupo B en temporadas 2007-2008 a 2011-2012								
Grupo edad	AVP		AVD		AVD secuelas		AVAD total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1	1867,8	16,81	7,7	0,07	815,1	7,33	2690,5	24,21
1 a 4	3300,0	29,70	9,3	0,08	934,0	8,41	4243,3	38,19
5 a 9	445,1	4,01	3,3	0,03	338,4	3,05	786,8	7,08
10 a 14	0,0	0,00	1,0	0,01	150,4	1,35	151,4	1,36
15 a 19	1153,7	10,38	2,2	0,02	183,5	1,65	1339,4	12,05
20 a 24	173,9	1,56	1,4	0,01	88,0	0,79	263,2	2,37
25 a 64	1055,7	9,50	4,8	0,04	246,1	2,21	1306,6	11,76
> 65	292,1	2,63	2,7	0,02	36,4	0,33	331,2	2,98
<b>TOTAL</b>	<b>8.288,2</b>	<b>74,59</b>	<b>32,3</b>	<b>0,29</b>	<b>2.791,9</b>	<b>25,12</b>	<b>11.112,4</b>	<b>100,00</b>

AVP: años de vida perdidos. AVD: años vividos con discapacidad. AVAD: años de vida ajustados por discapacidad.

**Tabla 3 anexo 1. Años vividos con discapacidad (AVAD) por las secuelas tras enfermedad meningocócica por serogrupo B. España, temporadas 2011-2012.**

Grupo edad	Años vividos con discapacidad (AVD). Temporada 2011-2012				
	Tipo de secuela				
	deficit auditivo	deficit motor	convulsiones	discapacidad cognitiva	Total
< 1	32,0	23,9	1,5	45,5	102,9
1 a 4	37,4	27,9	2,7	53,0	121,0
5 a 9	14,4	11,2	1,1	22,6	49,3
10 a 14	6,4	5,0	0,5	10,1	22,0
15 a 19	6,9	5,4	0,5	11,7	24,6
20 a 24	3,7	2,9	0,3	6,2	13,0
25 a 64	9,6	7,5	0,7	16,8	34,6
> 65	1,6	1,4	0,1	2,8	5,9
<b>TOTAL</b>	<b>112,0</b>	<b>85,2</b>	<b>7,4</b>	<b>168,7</b>	<b>373,3</b>

# Anexo 2. Preguntas-guía para la valoración de los criterios de evaluación<sup>1</sup>

## Criterio 1. Carga de enfermedad

### **Enfermedad**

1. ¿Cuál es la incidencia de la infección y la enfermedad?
2. ¿Cuál es la prevalencia?
3. ¿Cómo percibe la población la enfermedad?
4. ¿Cuáles son los factores de riesgo de la infección?
5. ¿Cuál es el porcentaje de población incluida en grupos de riesgo de infección?
6. ¿Cuál es el porcentaje de infecciones sintomáticas frente a asintomáticas?
7. ¿Cuál es la mortalidad a corto y a largo plazo?
8. ¿Cuáles son las consecuencias a corto y a largo plazo de la morbilidad de la infección? ¿Cuál es la frecuencia?
9. ¿Existen grupos de población (edad, sexo y co-morbilidad) con formas más graves de enfermedad?
10. ¿Cuál es la calidad de vida a corto y largo plazo después de la infección?
11. ¿Cuál es la carga de enfermedad expresada mediante un indicador sintético?
12. ¿Hay diferencia entre la carga de enfermedad real y la que se prevé?

### **Utilización del sistema asistencial**

13. ¿Cuál es la magnitud de utilización del sistema asistencial por esta infección o enfermedad incluyendo tratamiento e ingresos hospitalarios?

### **Absentismo escolar y laboral**

14. ¿Cuál es la magnitud del absentismo escolar de los niños infectados o enfermos?
15. ¿Cuál es la magnitud del absentismo laboral de las personas infectadas o enfermas?
16. ¿Cuál es la magnitud de absentismo laboral de los padres o tutores de niños infectados o enfermos?

### **Medidas preventivas y terapéuticas alternativas**

17. ¿Hay disponibles medidas preventivas alternativas?
18. ¿Cuál es la efectividad de las medidas preventivas alternativas?
19. ¿Existe tratamiento eficaz de la enfermedad?

## Criterio 2. Vacunas: efectividad y seguridad

### Disponibilidad de la vacuna

1. ¿Qué vacunas están disponibles y qué tipo de registro tienen?
2. ¿Qué características tiene la vacuna (Composición, vacuna monovalente o combinada, etc.?)
3. ¿Cuáles son las indicaciones de la vacuna?
4. ¿Para qué grupos de población está autorizada: edad, características específicas, etc.?
5. ¿Puede administrarse de forma concomitante con otras vacunas incluidas en el calendario?
6. ¿Qué contraindicaciones tiene? ¿Varía en función del grupo de población?

### Eficacia/efectividad

7. ¿Cuáles son las características de la respuesta inmune conferida por la vacunación en los diferentes grupos de población?
8. ¿Cuál es la pauta óptima de administración de la vacuna? ¿Hay pautas alternativas?
9. ¿Cuál es la frecuencia de fallos vacunales? ¿Es diferente en función del esquema de vacunación o del grupo de población?
10. ¿Hay interferencia, en la protección o inmunidad, con otras vacunas?
11. ¿La vacuna es efectiva para prevenir la enfermedad o para reducir los síntomas de la misma?
12. ¿Qué eficacia a corto y largo plazo tiene la vacuna?
13. ¿Cuánto tiempo se espera que dure la protección?
14. ¿Se necesitan dosis de refuerzo a corto, medio o largo plazo?

### Seguridad: reacciones adversas tras la vacunación

15. ¿Cuál es la frecuencia de reacciones adversas a corto, medio y largo plazo?
16. ¿Hay factores de riesgo o grupos de riesgo para reacciones adversas?
17. ¿Cuáles son las consecuencias de las reacciones adversas?
18. ¿Hay interferencias con otras vacunas en términos de seguridad?
19. ¿Si son vacunas vivas atenuadas, se conoce si puede existir reversión en la virulencia?

## 8. Bibliografía

1. Grupo de Trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. *Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España*. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2011.
2. Sáez Nieto JA, Llacer A, Catalá F, Fenoll A, Casal J. Enfermedad meningocócica en España (1978-1980). Estudios epidemiológicos, serogrupos y sensibilidad de los antimicrobianos. *Rev Sanid Hig Publica*. 1981;55(7-8):831-69.
3. Granoff DM, Pelton S, Harrison LH. Meningococcal Vaccines. En: Vaccines. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. 6<sup>th</sup> ed. Elsevier Saunders. 2013.
4. Arnold R, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J. Effectiveness of a vaccination programme for an epidemic of meningococcal B in New Zealand. *Vaccine*. 2011; 29(40):7100-7106.
5. Stefanoff P, Mamelund SE, Robinson M, Netterlid E, Tuells J, Bergsaker M et al. Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: the vaccine safety, attitudes, training and communication project (VACSATC). *Vaccine* 2010;28:5731-5737.
6. Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre, por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/1996/01/24/pdfs/A02153-02158.pdf> [consultado el 12 de abril de 2013].
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2011.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bacterial meningitis and meningococcal septicaemia. Management of bacterial meningitis and meningococcal septicaemia in children and young people younger than 16 years in primary and secondary care. NICE clinical guideline 102. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13027/49339/49339.pdf> [consultado el 11 de abril de 2013].
9. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infect Dis* 2010;10:317-328.
10. Informes CMBD: estadísticos de referencia estatal de los GRD (grupos relacionados por el diagnóstico). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2012. Disponible en: <http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/ArbolNodos.aspx> [consultado el 11 abril 2013].
11. Gil-Prieto R, García-García L, Álvaro-Meca A, González-Escalada A, et al. The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008). *Vaccine* 2011;29:5765-5770.
12. Análisis y desarrollo de los GRD en el Sistema Nacional de Salud, año 2010. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/anaDesarrolloGDR.htm> [consultado el 12 de abril de 2013].
13. Abad R, Enríquez R, Medina V, Vázquez JÁ. Changes in the clonal lineages of serogroup B invasive meningococcal population in Spain (2008-2010). 11<sup>th</sup> Meeting of the European

- Meningococcal Disease Society (EMGM). Ljubljana, Eslovenia. 2011. P083. (pendiente de publicación).
14. Fagnocchi L, Biolchi A, Ferlicca F, Boccadifuoco G, Brunelli B, Brier S et al. Transcriptional regulation of the *NadA* gene in *Neisseria meningitidis* impacts the prediction of coverage of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. *Infect Immun* 2013;81:560-569.
  15. World Health Organization. The global burden of disease concept. Disponible en: [http://www.who.int/quantifying\\_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf](http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/en/9241546204chap3.pdf) [consultado el 3 de junio de 2013].
  16. Cortés M, Pereira J, Peña-Rey I, Gènova R, Amela C. Carga de enfermedad atribuible a las afecciones inmunoprevenibles en la población infantojuvenil española. *Gac Sanit* 2004;18(4):312-20.
  17. Sadarangani M, Pollard A. Serogroup B meningococcal vaccines-an unfinished story. *Lancet Infect Dis* 2010;10:112-124.
  18. Granoff D. Review of meningococcal group B vaccines. *Clin Infect Dis* 2010;50:S54-S65.
  19. Kan L, Carlone G, Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N Eng J Med* 2010;362:1511-1520.
  20. Lewis S, Sadarangani M, Hoe J, Pollard A. Challenges and progress in the development of a serogroup B meningococcal vaccine. *Exp Rev Vaccines* 2009;8:729-745.
  21. Rodríguez A, Dickinson F, Baly A, Martínez R. The epidemiological impact of antimeningococcal B vaccination in Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94:433-440.
  22. de Moraes J, Perkins B, Camargo M, Hidalgo N, Barbosa H, Sacchi C et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo. *Lancet* 1992;340:1074-1078.
  23. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO Position Paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:521-538.
  24. Pérez A, Dickinson F, Rodríguez M. Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow-up of a decade. *BMC Infect Dis* 2010; 10:130.
  25. Boslego J, García J, Cruz C, Zollinger W, Brandt B, Ruiz S et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B(15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. Chilean National Committee for Meningococcal Disease. *Vaccine* 1995;13:821-829.
  26. Bjune G, Hoiby E, Gronnesby J, Arnesen O, Fredriksen J, Lindbak A et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 1991;338:1093-1096.
  27. New Zealand Ministry of Health. Meningococcal B immunisation programme. Disponible en: <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/immunisation-programme-decisions/meningococcal-b-immunisation-programme-and-menzbtm-vaccine> [consultado el 5 enero 2012].
  28. Caron F, Parent du Châtelet I, Leroy J, Ruckly C, Blanchard M, Bohic N et al. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal B vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal B outbreak. *Lancet Infect Dis* 2011;11:455-463.
  29. Kelly C, Arnold R, Galloway Y, O'Hallahan J. A prospective study of the effectiveness of the New Zealand meningococcal B vaccine. *Am J Epidemiol* 2007;166:817-823.

30. Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A, O'Hallahan. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. *Int J Epidemiol* 2009;38:413-418.
31. Tappero J, Lagos R, Ballesteros A, Plykaitis B, Williams D, Dykes J. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomised controlled trial in Chile. *JAMA* 1999;281:1520-1527.
32. van den Dobbellesteen G, van Dijken H, Pillai S, van Alphen L. Immunogenicity of a combination vaccine containing pneumococcal conjugate and meningococcal PorA OMV. *Vaccine* 2007;25:2491-2496.
33. Kaaijk P, van Straaten I, Boot E, van Dijken H, van der Dobbellesteen G. Preclinical safety and immunogenicity evaluation of a new generation nonavalent porA OMV vaccine against serogroup B meningococcus. Meningitis and septicaemia in children and adults. Presentado en: Meningitis Research Foundation. Conference 2011. London, 8 and 9 November. Disponible en: <http://www.meningitis.org/assets/x/53843> [consultado el 12 de abril de 2013].
34. Kaaijk P, van Straaten I, van de Waterbeemd B, Boot EP, Levels L, van Dijken H et al. Pre-clinical safety and immunogenicity evaluation of a nonavalent PorA native outer membrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease. *Vaccine* 2013; 31:1065-71.
35. Ala'Aldeen D, Flint M, Oldfield N, Omer Sh, McNeil L, Jiang Q et al. Human antibody responses to the meningococcal factor H binding protein (LP2086) during invasive disease, colonization and carriage. *Vaccine* 2010;28:7667-7675.
36. Fletcher L, Bernfield L, Barniak V, Farley J, Howell A, Knauf M et al. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immunol* 2004;72:2088-2010.
37. Lucidarme J, Tan L, Exley R, Findlow J, Borrow R, Tang Ch. Characterization of *Neisseria meningitidis* isolates that do not express the virulence factor and vaccine antigen factor H binding protein. *Clin Vacc Immunol* 2011;18:1002-1014.
38. Madico G, Welsch A, Lewis L, McNaughton A, Perlman D, Costello C et al. The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance. *J Immunol* 2006;177:501-510.
39. Jiang H, Hoiseth S, Harris S, McNeil L, Zhu D, Tan C et al. Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine* 2010;28:6086-6093.
40. Murphy E, Andrew L, Lee K, Dilts D, Nunez L, Fink P et al. Sequence diversity of the factor H binding protein vaccine candidate in epidemiologically relevant strains of serogroup B *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 2009;200:379-389.
41. Richmond P, Marshall H, Nissen M, Jiang Q, Jansen K, Garcés M et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomized, single-blind, placebo-controlled, phase II trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:597-607.
42. Anderson A, Jansen K, Eiden J. New frontiers in meningococcal vaccines. *Exp Rev Vaccines* 2011;10:617-634
43. Marshall H, Richmond P, Nissen M, Wouters A, Baber J, Jiang Q et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal rLP2086 bivalent vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2013.31:1569-1575.

44. Nissen M, Marshall H, Richmond P, Jian Q, Harris S, Jones T et al. A randomized, controlled, phase 1/2 trial of *Neisseria meningitidis* serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:364-371.
45. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine* 2001;19:2688-2691
46. Agencia Europea de Medicamentos. Bexsero. Informe público de la evaluación. Disponible en inglés en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002333/WC500137883.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002333/WC500137883.pdf) [consultado el 13 de junio de 2013].
47. Agencia Europea de Medicamentos. Bexsero. resumen de la opinión positiva del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Disponible en inglés en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002333/WC500134836.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002333/WC500134836.pdf) [consultado el 13 de junio de 2013].
48. Decisión de ejecución de la Comisión por la que se concede la autorización de comercialización conforme al Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo al medicamento para uso humano “Bexsero - Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida)”. Comisión Europea, 14 enero 2013. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h812.htm> [consultado el 7 de febrero de 2013].
49. European Medicines Agency. Bexsero. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf) [consultado el 22 marzo 2013].
50. Tettelin H, Saunders N, Heidelberg J, Jeffries A, Nelson K, Eisen J et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. *Science* 2000;287:1809-1815.
51. Mothibeli K, du Plessis M, von Gottberg A, Murphy E, Hoiseth S, Zlotnick G et al. Distribution of factor H binding protein beyond serogroup B: variation among five serogroups of invasive *Neisseria meningitidis* in South Africa. *Vaccine* 2011;29:2187-2192.
52. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO Position Paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86:521-540.
53. Hong E, Giuliani M, Deghmane A, Comanducci M, Brunelli B, Dull P et al. Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa? *Vaccine* 2013;31:1113-1116.
54. Brunelli B, Del Tordello E, Palumbo E, Biolchi A, Bambini S, Comanducci M et al. Influence of sequence variability on bactericidal activity sera induced by Factor H binding protein variant 1.1. *Vaccine* 2011;29:1072-1081.
55. Serruto D, Spadafina T, Ciucchi L, Lewis L, Ram S, Tontini M et al. *Neisseria meningitidis* GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:3770-3775.
56. Su E, Snape M. A combination recombinant protein and outer membrane vesicle against serogroup B meningococcal disease. *Exp Rev Vaccines* 2011;10:575-588.
57. Fagnocchi L, Biolchi A, Ferlicca F, Boccadifuoco G, Brunelli B, Brier S, et al. Transcriptional regulation of the *nadA* gene in *Neisseria meningitidis* impacts the prediction of coverage of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. *Infect Immun* 2013, 81:560-9.

58. Donnelly J, Medini D, Boccadifuoco G, Biolchi A, Ward J, Frasch C et al. Qualitative and quantitative assessment of meningococcal antigens to evaluate the potential strain coverage of protein-based vaccines. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:19490-19495.
59. Borrow R. Overview of progress on Men B vaccines and correlates of protection. Meningitis and septicaemia in children and adults. Presentado en: Meningitis Research Foundation. Conference 2007. London, 7 and 8 November. Disponible en: <http://www.meningitis.org/assets/x/50442> [consultado el 12 de abril de 2013].
60. Snape M, Dawson T, Oster Ph, Evans A, John T, Ohene-Kena B et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life. A randomised comparative trial. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:e71-e79.
61. Feavers I, Griffiths E, Baca-Estrada B, Knezevic I, Zhou T. WHO/Health Canada meeting on regulatory considerations for evaluation and licensing of new meningococcal Group B vaccines, Ottawa, Canada, 3-4 October 2011. *Biologicals* 2012;40:507-516.
62. Goldschneider I, Gotschlich E, Artenstein M. Human immunity to meningococcus. I The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307-1326.
63. Frasch C, Borrow R, Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27S:B112-B116.
64. Borrow R, Carlone G, Rosenstein N, Plikaytis B, Blake M, Feavers I et al. *Neisseria meningitidis* serogroup B correlates of protection and assay standardization- International Meeting Report Emory University, Atlanta, Georgia, United States, 16-17 March 2005. *Vaccine* 2006;24:5093-5107.
65. Giuliani M, Biolchi A, Serruto D, Ferlicca F, Vienken K, Oster Ph et al. Measuring antigen-specific bactericidal responses to a multicomponent vaccine against serogroup B meningococcus. *Vaccine* 2010;28:5023-5030.
66. Snape M, Medini D, Halperin S, DeTora L, Drori J, Moxon R. The challenge of post-implementation surveillance for novel meningococcal vaccines. *Vaccine* 2012;30S:B67-B72.
67. Vesikari T, Esposito S, Kimura A, Kleinschmidt A, Ypma E, Toneatto D et al. Immunogenicity of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine in healthy infants at 2, 4, and 6 months of age. Presentado en: 17th International Pathogenic *Neisseria* Conference. September 11-16, 2010, Banff, Alberta, Canada.
68. Dull P. Novartis Sponsored Symposia. Presentado en: 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 7-11 June 2011; The Hague, The Netherlands.
69. Vesikari T, Prymula R, Liese J, Kollaritsch H, Bona G, Kimura A et al. Booster dose at 12 months of an investigational meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) in healthy toddlers previously primed at 2, 4, and 6 months. Presentado en: 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 7-11 June 2011; The Hague, The Netherlands.
70. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl Y, 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;381:825-835.
71. Prymula R, Vesikari T, Esposito S, Kohl I, Ypma E, Kleinschmidt A et al. Catch-up vaccination of healthy toddlers with an investigational multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) - exploration of a two-dose schedule. Presentado en: 29<sup>th</sup> Annual Me-

eting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 7-11 June 2011; The Hague, The Netherlands.

72. Santolaya M, O'Ryan M, Valenzuela M, Prado V, Vergara R, Muñoz A et al. Immunogenicity and tolerability of an investigational multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents. Presentado en: 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 7-11 June 2011; The Hague, The Netherlands.
73. Santolaya M, O'Ryan M, Valenzuela M, Prado V, Vergara R, Muñoz A et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379:617-624.
74. Saroey P, Snape M, John T, Robinson H, Kelly S, Gossger N et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant immunisation with serogroup B meningococcal vaccines and immunogenicity of pre-school booster doses. Presentado en: 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; May 28-June 1, 2013; Milan, Italy.
75. Marsh J, Shutt J, Pajon R, Tulenko M, Liu S, Hollick R et al. Diversity of factor H-binding protein in *Neisseria meningitidis* carriage isolates. *Vaccine* 2011;29:6049-6058.
76. Anderson A, Hao L, Eiden J, Jiang Q, Harris Sh, Jones T, Pérez J et al. Potential impact of the bivalent rLP2086 vaccine on *Neisseria meningitidis* carriage and invasive serogroup B disease. *Human Vaccines Immunotherapeutics* 2013;9:471-479.
77. Hoiseth S, Murphy E, Andrew L, Vogel U, Frosch M, Hellenbrand W et al. A multi-country evaluation of *Neisseria meningitidis* serogroup B factor H binding proteins and implications for vaccine coverage in different age groups. *Pediatr Infect Dis J* 2013; publish ahead of print. DOI 10.1097/INF.0b013e31829aa63b.
78. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon S et al. Impact of a quadrivalent conjugate (MenACWY-CRM) or a serogroup B (4CMenB) meningococcal vaccine on meningococcal carriage in English university students. Presentado en: 31<sup>st</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, May 28 - June 1, 2013. Milan, Italy.
79. Esposito S, Vesikari T, Kimura A, Ypma E, Toneatto D, Dull P. Tolerability of a three-dose schedule of an investigational, multicomponent, meningococcal serogroup B vaccine and routine infant vaccines in an lot consistency trial. Presentado en: 17<sup>th</sup> International Pathogenic *Neisseria* Conference. September 11-16, 2010, Banff, Alberta, Canada.
80. Gossger N, Snape M, Yu L, Finn A, Esposito S, Principi N 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;307:573-582.
81. Prymula R, Esposito S, Kittel C, Kohl I, Toneatto D, Dull P. Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal serogroup B vaccine with routine immunizations. Presentado en: 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases; 7-11 June 2011; The Hague, The Netherlands.
82. Santos G, Deck R, Donnelly J, Blackwelder W, Granoff D. Importance of complement source in measuring meningococcal bactericidal titers. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:616-623.

83. Panatto D, Amicizia D, Lai P, Gasparini R. *Neisseria meningitidis* B vaccines. *Exp Rev Vaccines* 2011;10:1337-1351.
84. Granoff D. Relative importance of complement-mediated bactericidal and opsonic activity for protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27 (Suppl 2): B117-B125.
85. Vogel U, Taha MK, Vázquez JA, Findlow J, Claus H, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CmenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13:416-425.
86. Biolchi A, Frosi G, Gilchrist S, Stella M, Brunelli B, Comanducci M et al. Meningococcal Antigen Typing System (MATS) was a conservative estimate of killing when confirmed in a serum bactericidal assay using human complement (hSBA). Presentado en: Meningitis Research Foundation. Conference 2011. London, 8 and 9 November. Disponible en: <http://www.meningitis.org/assets/x/53843> [consultado el 12 de abril de 2013].
87. Bambini S, Muzzi A, Olcen P, Rappuoli R, Pizza M, Comanducci M. Distribution and genetic variability of three vaccine components in a panel of stains representative of the diversity of serogroup B meningococcus. *Vaccine* 2009;27:2794-2803.
88. Findlow J, Gilchrist S, Thompson D, Stella M, Frosi G, Borrow R. Potential vaccine coverage of English and Welsh capsular group B isolates by an investigational meningococcal group B vaccine. Presentado en: Meningitis Research Foundation. Conference 2011. London, 8 and 9 November. Disponible en: <http://www.meningitis.org/assets/x/53843> [consultado el 12 de abril de 2013].
89. Litt D, Savino S, Beddek A, Comanducci M, Sandiford C, Stevens J et al. Putative vaccine antigens from *Neisseria meningitidis* recognized by serum antibodies of young children convalescing after meningococcal disease. *J Infect Dis* 2004;190:1488-1497.
90. Gill CJ. Novel assessment of a novel meningitis B vaccine. *Lancet Infect Dis* 2013;13:381-382.
91. 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. P-268. (pendiente de publicación).
92. The European Meningococcal Disease Society (EMGM). Statement of the EMGM Society on meningococcal disease surveillance after licensure and implementation of vaccination with Bexsero™ in European countries. Würzburg, Jan 30th, 2013. Disponible en: [http://emgm.eu/downloads/Statement\\_of\\_the\\_EMGM\\_Society\\_on\\_Bexsero\\_final\\_Jan\\_25\\_13.pdf](http://emgm.eu/downloads/Statement_of_the_EMGM_Society_on_Bexsero_final_Jan_25_13.pdf) [consultado el 21 de febrero de 2013].
93. Lewis EN, Griffin MR, Szilagyi PG, Zhu Y, Edwards KM, Poehling KA. Childhood influenza: number needed to vaccinate to prevent 1 hospitalization or outpatient visit. *Pediatrics* 2007;120:467-472.
94. Dang V, Jamieson FB, Wilson S, Rawte P, Crowcroft NS, Johnson K et al. Epidemiology of serogroup B invasive meningococcal disease in Ontario, Canada, 2000 to 2010. *BMC Diseases* 2012;12:202.
95. 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;51:1127-1137.

96. Mathers CD, Vos T, Lopez AD, Salomon J, Ezzati M (ed.). National Burden of Disease Studies: A practical Guide. Edition 2.0. Global Program on Evidence for Health Policy. Geneva: World Health Organization, 2001.
97. Murray CJ, López A. The global burden of disease. Harvard School of Public Health: Harvard University Press; 1996.
98. World health Organization. Health statistics and health information systems. National tools. Disability weights. Disponible en: <http://www.who.int/healthinfo/bodreferencedisabilityweights.xls> [consultado el 3 de junio de 2013].





GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

[www.msssi.gob.es](http://www.msssi.gob.es)