

# Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B

---

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2022

*17 noviembre 2022*



## Elaboración y revisión del documento

### Elaboración del documento

#### **Grupo de trabajo para evaluar el programa de vacunación frente a EMI por serogrupo B (GT MenB-2022):**

- Aurora Limia Sánchez y Laura Sánchez-Cambronero Cejudo. Área de Programas de Vacunación. Subdirección General de Promoción de la Salud y Prevención. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad.
- Jose Antonio Navarro Alonso. Consultor Honorario Permanente de la DGSP. MS.
- Aurelio Barricarte Gurrea. Coordinador del estudio de efectividad de la vacuna 4CMenB en España y exrepresentante de Navarra en la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.
- Ismael Huerta González (Asturias).
- Eva Borràs López (Cataluña, CIBERESP).
- M<sup>a</sup> Ángeles Gutiérrez Rodríguez (Comunidad de Madrid).
- M<sup>a</sup> Dolores Lasheras Carbajo (Comunidad de Madrid)
- Matilde Zornoza Moreno (Murcia).
- Manuel García Cenoz (Navarra).
- Rosa Sancho Martínez (País Vasco).
- Marta Soler Soneira. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). ISCIII. CIBERESP.
- Raquel Abad Torreblanca. Centro Nacional de Microbiología (CNM), ISCIII.
- Agustín Portela Moreira y Ana Sagredo Rodríguez. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). MS.
- Cristina Valcárcel Nazco. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS).

**Coordinación del documento y del Grupo de Trabajo:** Aurora Limia Sánchez

**Los miembros del GT MenB-2022 declaran no tener conflictos de interés en relación con los temas tratados en este documento.**

### Revisión

- **Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones.** Revisado 2 de noviembre de 2022 **Aprobado** el día 08 de noviembre de 2022. Actualizado 24 de febrero de 2023.
- **Comisión de Salud Pública.** Revisado y **aprobado** el 17 de noviembre de 2022.

**La información contenida en este documento deberá referenciarse en caso de utilización**

#### **Referencia sugerida:**

Grupo de trabajo vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, noviembre 2022.

## INDICE

Resumen ejecutivo .....	5
<i>Executive summary</i> .....	6
1. Introducción .....	7
2. Carga de enfermedad.....	7
2.1. Enfermedad, agente causal y caracterización microbiológica .....	7
2.2. Incidencia de la EMI .....	8
2.3. Serogrupo B .....	13
2.3.1. Distribución geográfica .....	13
2.3.2. Distribución por edad y sexo .....	14
2.3.3. Presentación clínica .....	17
2.3.4. Mortalidad y letalidad.....	17
2.4. Caracterización microbiológica de <i>N. meningitidis</i> .....	19
2.5. Epidemiología en países de nuestro entorno durante las últimas temporadas .....	23
2.6. Conclusiones .....	23
3. Vacunas frente a EMI por serogrupo B .....	24
3.1. Resumen de las vacunas autorizadas .....	25
3.2. Estudio de efectividad de la vacuna 4CMenB en España .....	29
3.3. Efectividad e impacto en otros países, seguridad, protección cruzada .....	37
3.4. Nuevas vacunas en desarrollo .....	48
4. Vacunación en otros países .....	49
4.1. Europa .....	50
4.2. Otros países .....	51
4.3. Conclusiones .....	52
5. Recomendaciones de vacunación frente a EMI por serogrupo B en grupos de riesgo .....	54
5.1. Recomendaciones de administración de dosis de recuerdo en otros países.....	54
5.2. Conclusiones.....	55
6. Evaluación económica.....	55
6.1. Conclusiones.....	57
7. Repercusiones de la modificación.....	57
8. Aspectos éticos.....	60
9. Consideraciones clave.....	61
10. Recomendaciones .....	62
11. Bibliografía.....	63

## ACRÓNIMOS UTILIZADOS

4CMenB	Vacuna frente a EMI por serogrupo B de cuatro componentes. Bexsero
ABSh	Anticuerpos bactericidas del suero con suero humano
ACIP	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (siglas en inglés, <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> )
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
CA	Comunidad o ciudad autónoma
CC	Complejo clonal
CCAA	Comunidades autónomas y ciudades autónomas de Ceuta y Melilla
CDC	Centro de Prevención y Control de Enfermedades de Estados Unidos ( <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CNM	Centro Nacional de Microbiología
EMI	Enfermedad meningocócica invasiva
EV	Efectividad vacunal
fHbp	Proteína de unión al factor H del complemento humano
gMATS	Sistema genético de tipificación de antígenos meningocócicos ( <i>Genetic Meningococcal Antigen Typing System</i> )
GMTs	Media geométrica de títulos de anticuerpos ( <i>Geometric Mean Titer</i> )
IC95%	Intervalo de confianza del 95%
INE	Instituto Nacional de Estadística
ISCI	Instituto de Salud Carlos III
JCVI	Comité Asesor de Vacunación e Inmunización del Reino Unido ( <i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i> )
MATS	Sistema de tipificación de antígenos meningocócicos ( <i>Meningococcal Antigen Typing System</i> )
MenACWY	EMI por los serogrupos A, C, W e Y
MenB	EMI por serogrupo B
MenB-fHbp	Vacuna frente a EMI por serogrupo B de proteína fHbp. Trumenba
MenC	EMI por serogrupo C
MenW	EMI por serogrupo W
MenY	EMI por serogrupo Y
NadA	Proteína de adhesión A
NHBA	Antígeno de unión a la heparina
OMV	Vesículas de membrana externa ( <i>outer membrane vesicles</i> )
OR	Relación de probabilidades ( <i>Odds ratio</i> )
PorA	Porina A
RCEI	Razón de Coste-Efectividad Incremental
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RS	Revisión sistemática
RV	Región variable
SNS	Sistema Nacional de Sanidad
ST	Secuencia tipo
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UE	Unión Europea

## Resumen ejecutivo

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es un problema de salud pública, debido a la gravedad de la enfermedad, la alta mortalidad y las importantes secuelas que ocasiona. La introducción de las vacunas frente a EMI por serogrupo B (MenB) en el calendario de vacunación se ha evaluado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones en diferentes ocasiones desde su autorización en el año 2013. En el año 2014 se introdujo en ciertos grupos de población con alto riesgo de adquirir la enfermedad.

Se ha evaluado la introducción de la vacunación frente a MenB en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Para ello se han tenido en cuenta los resultados del estudio de efectividad de la vacuna 4CMenB realizado en España, la epidemiología de la enfermedad, la evidencia científica, las estrategias utilizadas en otros países y el estudio económico realizado para España.

El serogrupo B es el que produce las tasas de incidencia de EMI más elevadas, sobre todo en menores de 5 años (fundamentalmente en los 3-7 meses de vida). Además, produce una alta letalidad en todos los grupos de edad.

El estudio de efectividad de la vacunación realizado en España muestra que la vacuna 4CMenB es efectiva en la prevención de EMI frente al serogrupo B y también frente a otros serogrupos no B. El estudio económico muestra que la inclusión de la vacuna 4CMenB en la infancia en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida, no es una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS (no se tuvo en cuenta la perspectiva social), teniendo en cuenta el precio actual de la vacuna y la incidencia de la enfermedad. Aunque se trata de una vacunación que no resulta coste-efectiva para el SNS, en la valoración para proponer las recomendaciones se han considerado la alta gravedad y las secuelas de la enfermedad, la demanda social, así como la equidad de la medida en la población.

Tras la revisión detallada del programa de vacunación frente a EMI se proponen las siguientes recomendaciones:

1. Incorporar la vacunación sistemática con 4CMenB en la población infantil a los 2, 4 y 12 meses de edad, insistiendo en la importancia de vacunar en tiempo a los 2 y 4 meses de edad.
2. Mantener la vacunación en la población de riesgo no vacunada previamente. Se administrará una dosis de recuerdo un año después de completar la vacunación primaria y, posteriormente, una dosis de recuerdo cada 5 años.
3. Caracterizar completamente todas las cepas de *N. meningitidis* y notificarlo adecuadamente a la RENAVE.

Se propone implantar estas recomendaciones en las CCAA a lo largo del año 2023 y hasta final de 2024.

## Executive summary

Invasive meningococcal disease (IMD) is a public health problem, due to the severity of the disease, the high mortality and the significant sequelae it causes. The introduction of vaccines against IMD due to serogroup B (MenB) in the vaccination schedule has been evaluated by the Vaccination Programme and Registry Committee on several occasions since its authorisation in 2013. In 2014 it was introduced in certain population groups at high risk of acquiring the disease.

The introduction of vaccination against MenB in the lifelong vaccination schedule has been evaluated. The results of the 4CMenB vaccine effectiveness study carried out in Spain, the epidemiology of the disease, the scientific evidence, the strategies used in other countries and the economic study carried out for Spain were taken into account.

Serogroup B is the one that produces the highest incidence rates of IMD, especially in children under 5 years of age (mainly in the 3-7 months of life). It also produces a high case fatality rate in all age groups.

The vaccination effectiveness study conducted in Spain shows that the 4CMenB vaccine is effective in the prevention of IMD against serogroup B and also against other non-B serogroups. The economic study shows that the inclusion of the 4CMenB vaccine in childhood in the lifelong vaccination schedule is not a cost-effective option from the perspective of the NHS (the social perspective was not taken into account), taking into account the current price of the vaccine and the incidence of the disease. Although it is a vaccination that is not cost-effective for the NHS, the high severity and sequelae of the disease, the social demand, as well as the equity of the measure in the population were considered in the assessment to propose the recommendations.

After a detailed review of the vaccination programme against IMD, the following recommendations are proposed:

1. Incorporate routine vaccination with 4CMenB in the paediatric population at 2, 4 and 12 months of age, insisting on the importance of timely vaccination at 2 and 4 months of age.
2. Maintain vaccination in the previously unvaccinated at-risk population. A booster dose will be administered one year after completion of primary vaccination, followed by a booster dose every 5 years thereafter.
3. Fully characterise all N. meningitidis strains and report them appropriately to RENAVE.

It is proposed to implement these recommendations in the Autonomous Regions during the year 2023 until the end of 2024.

## 1. Introducción

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad bacteriana aguda causada por *Neisseria meningitidis* o meningococo. Supone un problema de salud pública debido a la gravedad de la enfermedad, su mayor incidencia en la población infantil, las importantes secuelas y la alta letalidad que causa.

La primera vacuna frente a la EMI que se incluyó en el calendario de vacunación acordado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) fue la conjugada frente a la EMI por serogrupo C (MenC) en el año 2000<sup>1</sup>. La introducción de las vacunas frente a EMI por serogrupo B (MenB) en el calendario de vacunación se ha evaluado por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, en adelante Ponencia de Vacunas, en diferentes ocasiones desde su autorización en el año 2013<sup>2,3,4</sup>. En 2014 se acordó incluir la vacunación frente a MenB en los grupos con alto riesgo de adquirir la enfermedad, como las personas con deficiencias de complemento, personal de laboratorio o en brotes, entre otros<sup>5,6</sup>.

Aunque desde el CISNS no se ha recomendado la vacunación sistemática con vacunas MenB, una proporción importante de la población infantil se ha vacunado frente a MenB debido, fundamentalmente, a la recomendación realizada por la Asociación Española de Pediatría y a su inclusión en el calendario de vacunación de las Comunidades Autónomas (CCAA) de Castilla y León, Canarias, Andalucía, Cataluña y, próximamente, Galicia.

El objetivo de este documento es evaluar la introducción de la vacunación frente a EMI por serogrupo B en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. Para ello, se ha revisado la evidencia científica disponible en relación a la efectividad de las vacunas MenB y las posibles estrategias de vacunación para el control de la enfermedad; se han actualizado las características epidemiológicas de la EMI por serogrupo B en España y en países de nuestro entorno; las características de las vacunas disponibles y otros aspectos relacionados con los datos generados tras su uso en la vida real siguiendo el procedimiento establecido. Adicionalmente, se han evaluado los resultados de los estudios de efectividad vacunal y los de un coste/efectividad en España.

## 2. Carga de enfermedad

### 2.1. Enfermedad, agente causal y caracterización microbiológica

La EMI es una enfermedad bacteriana aguda causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*. Las manifestaciones clínicas que caracterizan a la EMI pueden ser muy variadas siendo las más comunes la meningitis y la sepsis.

El meningococo se transmite persona a persona por secreciones de las vías respiratorias y tras un contacto estrecho y prolongado con una persona enferma o con una persona portadora. El periodo de incubación medio es de 4 días, pero puede oscilar entre 2 y 10 días. El inicio de la clínica más común es la aparición repentina de fiebre, náuseas y vómitos, cefalea intensa, alteración del estado mental, rigidez de nuca y fotofobia<sup>7</sup>. Aproximadamente, en un 20-25% de las personas afectadas, la enfermedad produce secuelas auditivas, amputaciones y defectos cognitivos moderados o leves y epilepsia. La progresión de la enfermedad suele ser rápida, con una tasa de letalidad del 8-15%<sup>8,9</sup>. La mayor incidencia ocurre en menores de 1 año, con un segundo pico de enfermedad entre adolescentes y adultos jóvenes. La presencia de portadores asintomáticos podría situarse en torno al 10% en la población general (5-11% entre los adultos y más del 25% entre los adolescentes), pero menos del 1% de las personas colonizadas progresan a enfermedad invasiva. La adquisición reciente del estado de portador es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad meningocócica; sin embargo, transcurridos de 7 a 10 días desde la colonización nasofaríngea, si no se produce la enfermedad, el estado de portador protege, en cierta medida, de desarrollar la enfermedad<sup>7</sup>.

*N. meningitidis* presenta una cápsula externa de polisacárido que constituye uno de sus principales factores de virulencia. Según la composición bioquímica de este polisacárido capsular se clasifican las cepas en serogrupos. Aunque en la actualidad hay 12 serogrupos descritos, el 95% de los casos de EMI, a nivel mundial, son producidos por 6 (A, B, C, W, X e Y). Además del serogrupo, *N. meningitidis* presenta otra serie de antígenos específicos que constituyen la base de los marcadores epidemiológicos empleados para su tipificación. Tradicionalmente, los más

utilizados han sido el mencionado polisacárido capsular y las proteínas de membrana externa de Clase 2/3 (PorB2/3) y de Clase 1 (PorA) que constituyen la base del serotipado y serosubtipado, respectivamente. Sin embargo, la aplicación de técnicas moleculares en la caracterización es cada vez mayor, permitiendo además el tipado a partir de muestras clínicas independientemente del resultado del cultivo. De esta manera, el esquema de tipado tradicional que venía dado como [serogrupo]:[serotipo]:[serosubtipo] (por ejemplo, una cepa tipada como B:2a:P1.5 haría referencia a una cepa de serogrupo B, serotipo 2a y serosubtipo P1.5) ha sido sustituido por un nuevo esquema que incluiría [serogrupo]:[PorA tipo]:[FetA tipo]:[Secuencia tipo] (complejo clonal)<sup>10</sup>. Con esta nueva nomenclatura diríamos, por ejemplo, que una cepa es B:P1.5,2:F1-5:ST-11 (cc11), donde P1.5,2 haría referencia a las regiones variables (RVs) del gen *porA* (RV1:5 y RV2:2), F1-5 indicaría el tipo de RV del gen *fetA* (gen que codifica para una proteína de membrana externa regulada por hierro denominada FetA), ST-11 sería la secuencia tipo o *Sequence Type* (ST) obtenido tras el análisis del perfil de *multilocus sequence typing* (MLST), y cc11 el complejo clonal (CC) al cual pertenece el ST, en este caso el ST-11cc.

La aplicación de la secuenciación genómica ha revelado la diversidad genética de CCs, como el cc11, y la existencia de diferentes líneas evolutivas en un mismo CC, por lo que este tipado genómico de alta resolución se ha convertido en una herramienta clave para detectar y monitorizar la diseminación de cepas hiperinvasivas<sup>A</sup>. Esto, sumado al hecho de que en los últimos años ha cobrado importancia también la caracterización de otros antígenos meningocócicos (fHbp, NHBA, NadA) debido a su inclusión en la formulación de las nuevas vacunas frente a *N. meningitidis* de serogrupo B, está llevando a una vigilancia de laboratorio basada en la secuenciación genómica<sup>11</sup>.

## 2.2. Incidencia de la EMI

La enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria en España (Real Decreto 2210/1995 y Orden SS1/445/2015). Los casos que cumplen los criterios de declaración de acuerdo al protocolo de vigilancia se notifican a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). La identificación microbiológica se realiza en los laboratorios de microbiología clínica de los hospitales y, en algunas cepas, se confirma y completa con la realización del fenotipado y genotipado en el Laboratorio Nacional de Referencia (Centro Nacional de Microbiología -CNM- del Instituto de Salud Carlos III -ISCIII-).

La información epidemiológica de los casos notificados a la RENAVE se analiza por temporadas epidemiológicas (desde la semana 41 de un año hasta la semana 40 del siguiente). De esta forma, el análisis de la EMI tiene en cuenta que su incidencia tiene una presentación estacional, con un aumento progresivo al inicio del invierno (noviembre y diciembre) para alcanzar un máximo en los meses de enero y febrero del año siguiente.

A continuación, se presenta el análisis de los casos confirmados notificados a la RENAVE de las últimas temporadas, incluyendo los datos provisionales hasta la semana 36 (12 de septiembre de 2022) de la última temporada no finalizada 2021/22 (en adelante 2021/22\*). Los casos importados no se han tenido en cuenta en el análisis. La información analizada se refiere a la presentación de la enfermedad global y para los serogrupos más relevantes de acuerdo a las variables demográficas (edad y sexo). Además, se ha realizado un análisis específico de los casos de MenB durante el periodo analizado (2012/13 a 2021/22\*). Para el análisis de determinadas variables (distribución geográfica por comunidad autónoma (CA) de residencia y evolución de la enfermedad) se ha comparado la temporada 2020/21 (última temporada completa) y la temporada 2018/19 (última temporada antes del inicio de la pandemia). Para el cálculo de las tasas de incidencia se utilizaron como denominadores las poblaciones estimadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Se calcularon las tasas de incidencia específicas por edad, serogrupo y distribución geográfica de las temporadas analizadas, por 100.000 habitantes. Se calculó la letalidad de la enfermedad por temporada, serogrupo y edad.

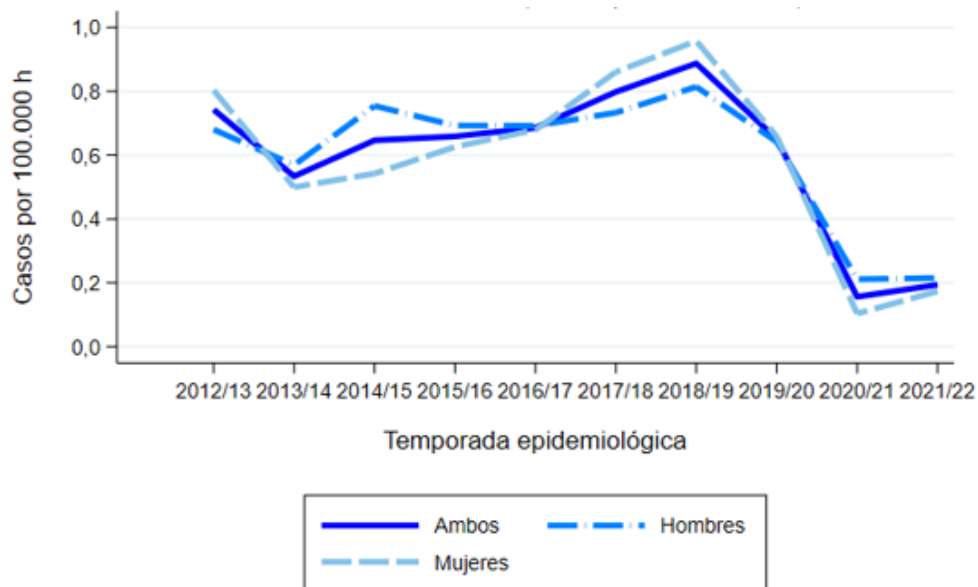
---

<sup>A</sup> Se define cepa hiperinvasiva como la que causa una alta tasa de morbimortalidad y se asocia con frecuencia con brotes y/o epidemias.



Desde la temporada 1996/97 hasta la temporada 2013/14 la tendencia en la incidencia por EMI fue descendente, fundamentalmente debido a la vacunación frente a *N. meningitidis* del serogrupo C. Como se observa en la figura 1 desde la temporada 2013/14 hasta la temporada 2018/19, tanto en hombres como en mujeres, se observó una tendencia creciente de la incidencia. Durante las tres últimas temporadas (2019/20, 2020/21 y 2021/22\*), las medidas de contención de la difusión del SARS-CoV-2 (que ocasionaron una disminución de enfermedades infecciosas de transmisión respiratoria) tuvieron un efecto importante en el desplome del número de casos en la temporada 2019/20, sobre todo en las temporadas 2020/21 y 2021/22\*. Las tasas de EMI alcanzadas en las últimas temporadas indican una reducción histórica en la serie registrada en el nivel nacional.

Figura 1. Evolución de la incidencia de la enfermedad meningocócica invasiva. Periodo 2012/13-2021/22\*.

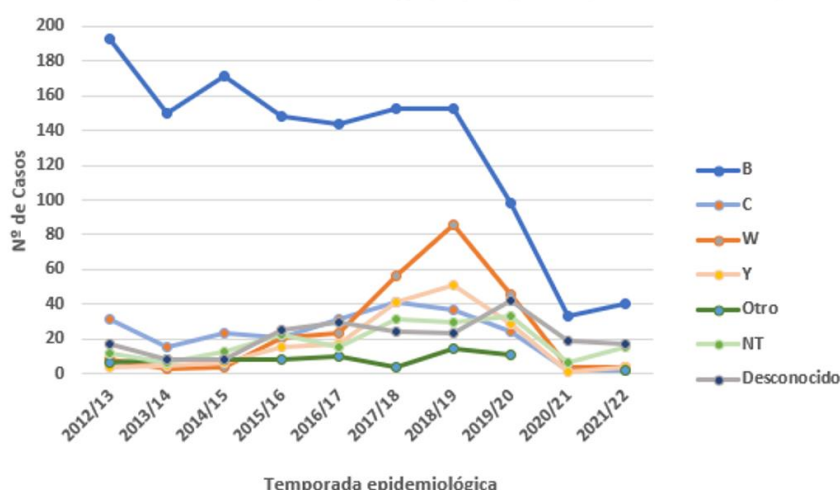


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

Entre la temporada 2012/13 y la temporada 2021/22\*, el serogrupo mayoritario en cada temporada fue el MenB, (figura 2). Además, se observa el repunte de los casos por los serogrupos W (MenW) e Y (MenY), durante las temporadas 2017/18 y 2019/20, y el descenso del número de casos, en todos los serogrupos, en las últimas temporadas 2019/20 y 2020/21. En la temporada 2021/22\* continúa observándose un número reducido de casos, aunque respecto a la temporada 2020/21, se ha producido un incremento del número de casos por MenB (33 casos en la temporada 2020/21 y 40 casos en la temporada 2021/22\*) y de casos no tipables (6 casos en la temporada 2020/21 y 15 casos en la temporada 2021/22\*).

Figura 2. Número de casos de la enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo y por temporada. Periodo 2012/13-2021/22\*.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22 no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

En la tabla 1 se recoge la distribución de las tasas de incidencia de EMI por 100.000 habitantes según resultado microbiológico y temporada (desde la temporada 2012/13 a 2021/22\*). MenB produjo las tasas de incidencia más elevadas en todas las temporadas. Respecto a MenW y MenY, desde la temporada 2015/16 se observó un cambio de tendencia ascendente en las tasas de incidencia, siendo este cambio más pronunciado durante las temporadas 2017/18 y 2018/19, justo anteriores al inicio de la pandemia, (ver figura 2 y tabla 1). La tasa de incidencia máxima, tanto de MenW como de MenY, se observó durante la temporada 2018/19 (tasa de incidencia de 0,18 y 0,11, respectivamente). A lo largo del periodo analizado, se observó un incremento de serogrupos no tipables y de los casos en los que se desconocía el serogrupo que causó la enfermedad.

Tabla 1. Casos confirmados de enfermedad meningocócica invasiva y tasas según el resultado microbiológico y la temporada. Temporadas 2012/13 a 2021/22\*.

Resultado microbiológico	2012/13		2013/14		2014/15		2015/16		2016/17		2017/18		2018/19		2019/20		2020/21		2021/22*	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
B	193	0,41	150	0,32	171	0,37	148	0,32	144	0,31	153	0,33	153	0,32	98	0,21	33	0,07	40	0,08
C	31	0,07	15	0,03	23	0,05	21	0,05	31	0,07	41	0,09	37	0,08	24	0,05	2	0,00	2	0,00
W	8	0,02	3	0,01	4	0,01	21	0,05	23	0,05	56	0,12	86	0,18	46	0,10	4	0,01	4	0,01
Y	4	0,01	5	0,01	6	0,01	15	0,03	17	0,04	41	0,09	51	0,11	29	0,06	1	0,00	4	0,01
No tipable	12	0,03	6	0,01	13	0,03	22	0,05	15	0,03	31	0,07	30	0,06	33	0,07	6	0,01	15	0,03
Otro SG	6	0,01	8	0,02	8	0,02	8	0,02	11	0,02	5	0,01	14	0,03	13	0,03	0	0,00	2	0,00
SG desconoc.	17	0,04	8	0,02	8	0,02	25	0,05	30	0,06	24	0,05	23	0,05	42	0,09	19	0,04	17	0,04
<b>Total</b>	<b>271</b>	<b>0,58</b>	<b>195</b>	<b>0,42</b>	<b>233</b>	<b>0,50</b>	<b>260</b>	<b>0,56</b>	<b>271</b>	<b>0,58</b>	<b>351</b>	<b>0,75</b>	<b>394</b>	<b>0,84</b>	<b>285</b>	<b>0,60</b>	<b>65</b>	<b>0,14</b>	<b>84</b>	<b>0,18</b>

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22 no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22\* a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

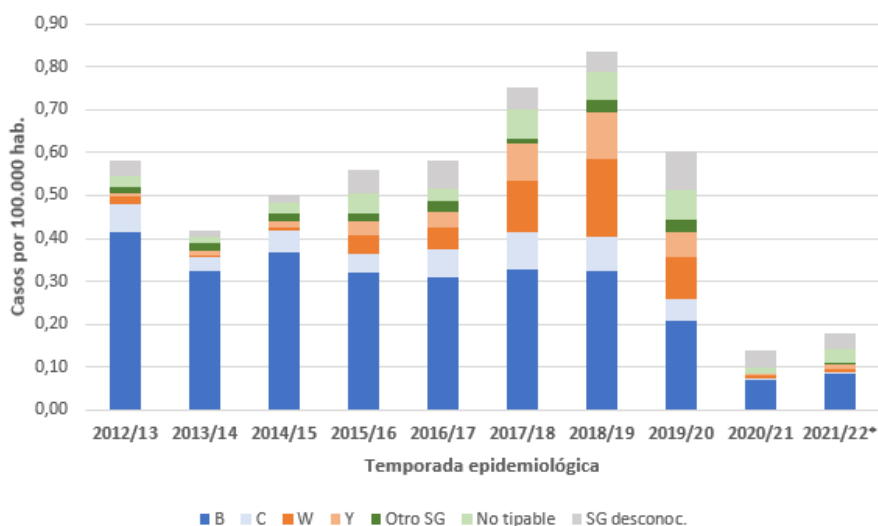
Durante la temporada 2020/21 se notificaron 33 casos por MenB (50,8% del total de casos confirmados con una tasa de incidencia de 0,07 casos por 100.000 habitantes), 4 casos de MenW con una tasa de 0,01 (6,2% del total de casos confirmados), 2 casos de MenC con un 3,1% del total de casos confirmados y 1 caso de MenY (1,5% del total). En 6 casos se aislaron cepas no tipables (tasa de 0,01, 9,2% del total) y hubo 19 casos confirmados en los que el serogrupo no fue identificado (29,2% del total).

Durante la temporada 2021/22\*, se notificaron 40 casos por MenB (47,6% del total de casos confirmados con una tasa de 0,08 casos por 100.000 habitantes), 4 casos de MenW (4,8% del total de casos confirmados), 4 casos de MenY (4,8% del total de casos confirmados) y 2 casos

del serogrupo MenC (2,4% del total de casos confirmados). En 15 casos se aislaron cepas no tipables (17,9% del total de casos confirmados, tasa de 0,03) y hubo 17 casos confirmados en los que el serogrupo no fue identificado (20,2% del total de casos confirmados, tasa de 0,04).

La figura 3 permite comparar gráficamente la tasa de incidencia de los distintos serogrupos a lo largo del periodo analizado.

Figura 3. Tasa de incidencia de los casos confirmados notificados según el serogrupo. Temporadas 2012/13 a 2021/22\*.

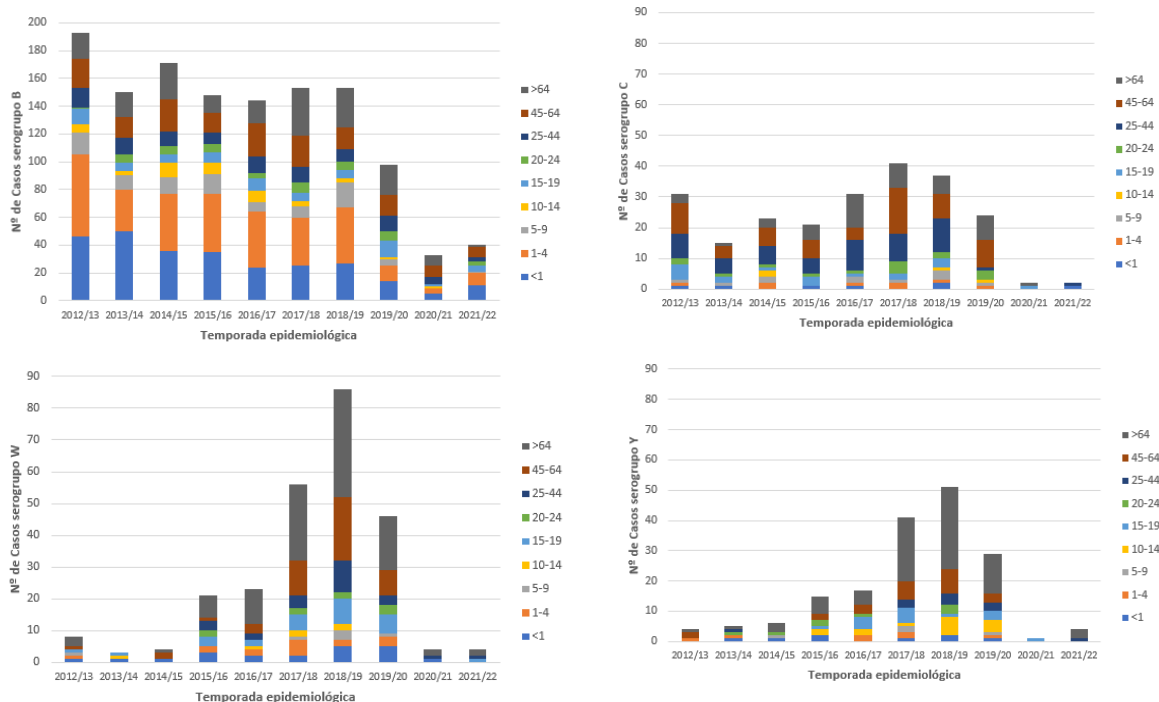


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

La figura 4 muestra la evolución de la distribución por serogrupo y grupo de edad a lo largo de las temporadas analizadas. Se muestra una escala diferente para MenB, por ser el serogrupo que presenta mayor número de casos. Para MenB el mayor número de casos se produce en los grupos de edad menores de 5 años a diferencia de MenC que la mayoría de los casos se producen a partir de los 25 años. Los casos de MenW y MenY también se producen mayoritariamente a partir de los 25 años (especialmente durante las últimas temporadas). Los grupos de edad de adolescentes (10-14 y 15-19 años) son los segundos en frecuencia asociados a estos serogrupos (MenW y MenY).

Figura 4. Número de casos de los serogrupos principales (B, C, W e Y) por grupo de edad y temporada epidemiológica. Temporadas 2012/13 a 2021/22\*.



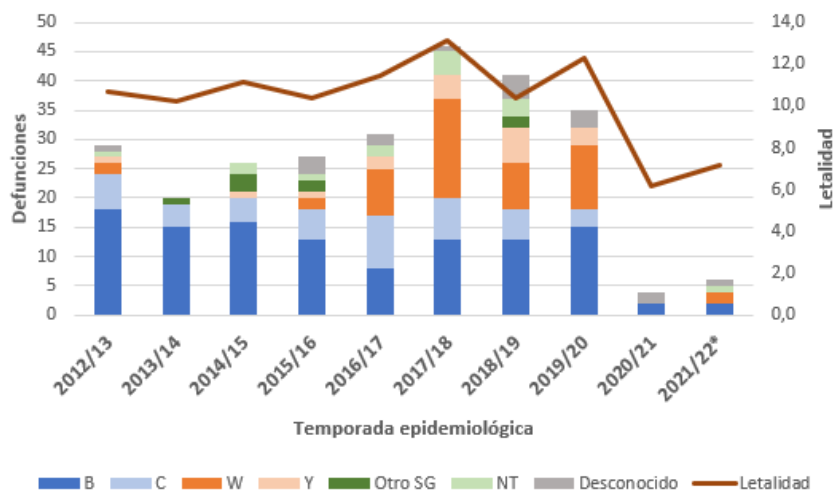
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

El número de defunciones por EMI en las últimas seis temporadas (desde la temporada 2016/17 a la 2021/22\*) fue de 31, 46, 41, 35, 4 y 6 (ver figura 5). La letalidad más alta se produjo durante las temporadas 2017/18 y 2019/20 (13,11% y 12,28%, respectivamente). En la temporada 2017/18, la letalidad más elevada correspondió a MenW (17 defunciones, letalidad de 30,36%) y durante la temporada 2019/20 también correspondió a MenW (11 defunciones, letalidad de 23,91%). Durante esta temporada 2019/20 se observó una letalidad por MenB del 15,31% (15 defunciones), superior a la letalidad media de las últimas nueve temporadas (9,09%).

En la temporada 2019/20, 25 de las 35 defunciones se produjeron en mayores de 25 años, 5 defunciones con edades comprendidas entre los 10-19 años, 1 caso en el grupo de edad de 5-9 años y 4 casos con edad comprendida entre los 0-4 años. En la temporada 2020/21 se produjeron 4 defunciones, 3 se produjeron en mayores de 25 años y 1 en un menor de 1 año. En la temporada 2021/22\* (hasta el 12 de septiembre de 2022) se han producido 6 fallecimientos: 1 caso (MenB) en menor de 5 años, 1 caso (MenW) en adolescente de 17 años y 4 casos en personas adultas de edades comprendidas entre los 26 y los 56 años (1 caso MenB, 1 caso MenW, 1 caso de serogrupo desconocido y 1 caso no tipable).

Figura 5. Número de defunciones para los principales serogrupos en las temporadas 2012/13 a 2021/22\* y letalidad global.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

La letalidad aumenta conforme aumenta la edad. Considerando las dos últimas temporadas finalizadas 2019/20 y 2020/21 el grupo de edad con la letalidad más elevada fue el grupo de mayores de 84 años (28,57%) y el de menor el grupo de 1-4 años (5,56%).

## 2.3. Serogrupo B

### 2.3.1. Distribución geográfica

La tabla 2 recoge la distribución de los casos y las tasas de incidencia de EMI por MenB, por 100.000 habitantes y por CCAA en la última temporada completa (2020/21). Se muestran también los datos de la última temporada antes del inicio de la pandemia (temporada 2018/19) con el objetivo de reflejar los últimos datos epidemiológicos antes de que se llevaran a cabo las medidas de contención de la difusión del SARS-CoV-2.

Las CCAA que presentaron las tasas de incidencia por el MenB mayores durante la temporada 2020/21 fueron Galicia (14 casos y tasa 0,15), País Vasco (3 casos y tasa 0,14) y Castilla y León (3 casos y tasa 0,13). En la temporada 2018/19 fueron Navarra (5 casos y tasa 0,77), Baleares (8 casos y tasa 0,67) y País Vasco (12 casos y tasa 0,55). Melilla presentó 1 caso (tasa 1,18). La tendencia de las tasas por MenB fue decreciente o estable para todas las CCAA durante el periodo 2013/14 a 2018/19. En las temporadas 2019/20 y 2020/21, al igual que para el resto de serogrupos, se observó un descenso de la tasa de incidencia.

Tabla 2. Distribución geográfica de los casos y las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica invasiva para MenB en las temporadas 2018/19 y 2020/21 por CCAA.

Casos y Tasas de EMI por MenB y CCAA				
	2018/19		2020/21	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas
ANDALUCÍA	27	0,32	7	0,08
ARAGÓN	1	0,08	-	0,00
ASTURIAS	3	0,29	1	0,10
BALEARES	8	0,67	-	0,00
CANARIAS	10	0,45	2	0,09
CANTABRIA	2	0,34	-	0,00
CASTILLA Y LEÓN	5	0,21	3	0,13
CASTILLA LA MANCHA	3	0,15	1	0,05
CATALUÑA	35	0,46	7	0,09
C. VALENCIANA	12	0,24	1	0,02
EXTREMADURA	-	0,00	-	0,00
GALICIA	11	0,41	4	0,15
MADRID	12	0,18	4	0,06
MURCIA	6	0,40	-	0,00
NAVARRA	5	0,77	-	0,00
PAÍS VASCO	12	0,55	3	0,14
LA RIOJA	-	0,00	-	0,00
CEUTA	-	0,00	-	0,00
MELILLA	1	1,18	-	0,00
<b>Total</b>	<b>153</b>	<b>0,32</b>	<b>33</b>	<b>0,07</b>

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

### 2.3.2. Distribución por edad y sexo

Como se refleja en la tabla 3, durante la temporada 2020/21, las mayores tasas de incidencia de MenB se presentaron en menores de 5 años (1,52 por 100.000 en menores de 1 año de edad y 0,26 por 100.000 para el grupo de 1-4 años). También en los menores de 5 años fue donde se produjo la mayor reducción de las tasas de incidencia respecto a la temporada 2018/19. Tanto en esta última temporada como en el resto de las temporadas anteriores fue ese grupo de edad el que presentó las mayores tasas de incidencia.

La tasa de incidencia global por MenB es similar para ambos sexos en las tres temporadas analizadas.

Tabla 3. Casos y tasas de enfermedad meningocócica invasiva por grupo de edad, para MenB, por 100.000 habitantes. Temporadas 2018/19, 2020/21 y 2021/22\*.

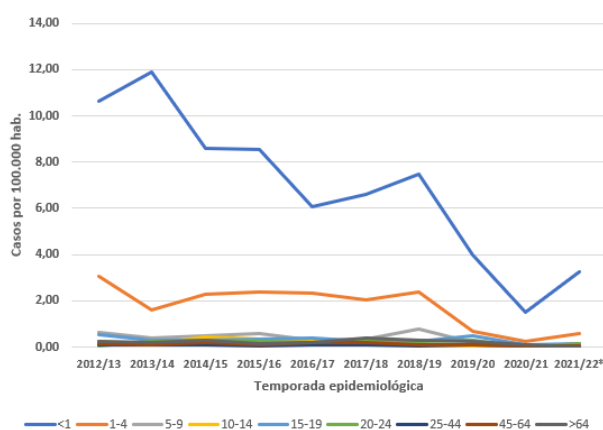
2018/19	H		M		Total		2020/21	H		M		Total		2021/22*	H		M		Total	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasa		Edad	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos		Tasa	Edad	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1	17	9,15	10	5,68	27	7,46	<1	3	1,78	2	1,25	5	1,52	<1	7	4,02	4	2,45	11	3,26
1-4	18	2,09	22	2,71	40	2,39	1-4	3	0,38	1	0,13	4	0,26	1-4	4	0,52	5	0,68	9	0,60
5-9	12	0,99	6	0,53	18	0,77	5-9	0	0,00	0	0,00	0	0,00	5-9	0,00	1	0,09	1	0,04	
10-14	2	0,15	1	0,08	3	0,12	10-14	1	0,08	0	0,00	1	0,04	10-14	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	
15-19	2	0,16	3	0,26	6	0,25	15-19	1	0,08	1	0,08	2	0,08	15-19	2	0,16	2	0,17	4	0,16
20-24	5	0,42	1	0,09	6	0,26	20-24	0	0,00	0	0,00	0	0,00	20-24	1	0,08	2	0,17	3	0,12
25-44	4	0,06	5	0,08	9	0,07	25-44	3	0,05	2	0,03	5	0,04	25-44	3	0,05	0,00	0,00	3	0,02
45-64	6	0,09	10	0,15	16	0,12	45-64	5	0,07	3	0,04	8	0,06	45-64	7	0,10	1	0,01	8	0,06
>64	10	0,25	18	0,35	28	0,31	>64	8	0,19	0,00	0,00	8	0,08	>64	0,00	1	0,02	1	0,01	
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>0,33</b>	<b>76</b>	<b>0,32</b>	<b>153</b>	<b>0,32</b>	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>0,10</b>	<b>9</b>	<b>0,04</b>	<b>33</b>	<b>0,07</b>	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>0,10</b>	<b>16</b>	<b>0,07</b>	<b>40</b>	<b>0,08</b>

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

Al comparar la incidencia de la EMI causada por MenB, a lo largo de las temporadas 2012/13 a 2018/19 (anterior a la pandemia de COVID-19), en la mayoría de los grupos de edad la incidencia se mantuvo estable (figura 6), excepto en el grupo de menores de 1 año donde se aprecia un descenso (tasa de 10,61 por 100.000 habitantes en 2012/13 y 7,46 en 2018/19). Durante la temporada 2018/19 se observó un pequeño repunte en los casos de 5-9 años de edad. Durante la temporada 2020/21 el descenso de la incidencia fue generalizado en todos los grupos de edad. Los datos provisionales de la temporada 2021/22\* respecto a la temporada anterior (2020/21) muestran un aumento de la tasa de incidencia en los menores de 1 año, un repunte en la tasa de incidencia del grupo de edad de 1-4 años y, en general, un descenso de la tasa de incidencia en los grupos de edad mayores de 24 años (ver tabla 3 y figura 6).

Figura 6. Enfermedad meningocócica invasiva por MenB. Distribución temporal de las tasas de incidencia por grupo de edad. Temporadas 2012/13 a 2021/22\*.

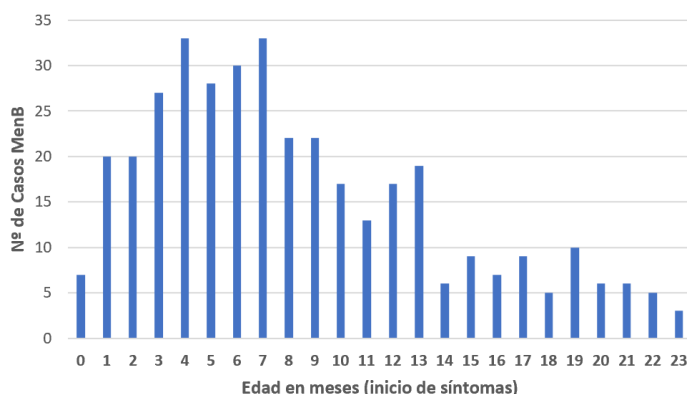


Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

La figura 7 muestra el número de casos totales por MenB en menores de 2 años según la edad en meses al inicio de la enfermedad durante las temporadas 2012/13 a 2021/22\*.

Figura 7. Distribución del número total de casos de MenB durante las temporadas 2012/13 a 2021/22\* en menores de 2 años en función de la edad en meses del inicio de síntomas.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

La mayoría de los casos se concentran en los 13 primeros meses. Los meses en los que aparecen el mayor número de casos son los 3, 4, 5, 6 y 7 meses.

La tabla 4 muestra la totalidad de casos confirmados por MenB en menores de 2 años notificados a la RENAVE durante las temporadas 2012/13 a 2021/22\*, en función de la edad en meses de aparición del inicio de síntomas. La vacuna 4CMenB estuvo disponible a partir de la temporada 2014/15.

Tabla 4. Número total de casos MenB en menores de 2 años en función de la edad en meses del inicio de síntomas, notificados a la RENAVE (temporadas 2012/13 a 2021/22\*).

Edad en meses (inicio de síntomas)	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18	2018/19	2019/20	2020/21	2021/22*	Total general
0	2	2		1	1		1				7
1	2		7	2	1	5	2			1	20
2	4	4	3		1	3	2	2	1		20
3	4	3	3	4	2	3	5	1	1	1	27
4	7	8	1	3	3	1	4	4	1	1	33
5	4	7	3	7	1	3			1	2	28
6	6	6	3	6	2	3	3			1	30
7	5	8	3	6	3	3	2	2		1	33
8	3	2	5	2	3	1	3	3			22
9	4	4	3	2	3		3	1	1	1	22
10	2	5	1	1	3	2				3	17
11	2	1	4	1	1	1	2	1			13
12	3	4	1	3		1	3	1		1	17
13	4	2	2	4	3		2	1		1	19
14	1	1			2	1	1				6
15	3		1	2	1	1	1				9
16			3	1		1	1		1		7
17	3	1		1	1	1	1	1			9
18			2	1		1	1				5
19	1		5	1		2	1				10
20	1		1		2	1		1			6
21	1		2			1	1		1		6
22	2	1				1	1				5
23	1		1		1						3
<b>Total general</b>	<b>65</b>	<b>59</b>	<b>54</b>	<b>48</b>	<b>34</b>	<b>36</b>	<b>40</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>374</b>

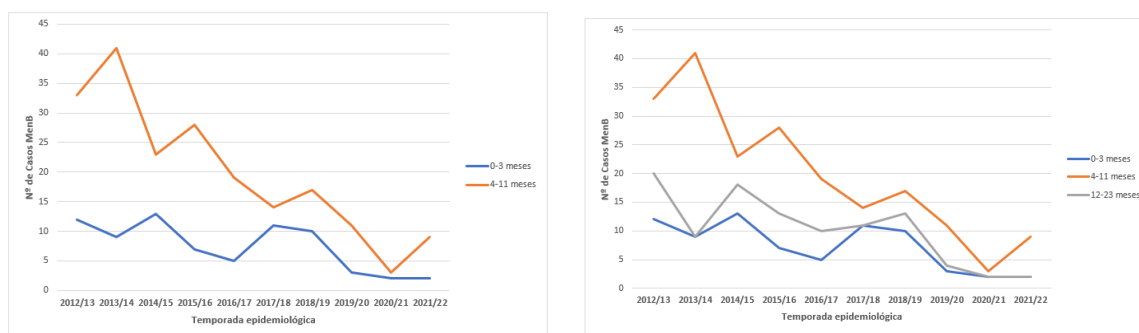
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

La figura 8 muestra la tendencia del número de casos por MenB en menores de 1 año de edad, según la edad en meses al inicio de la enfermedad y a lo largo del periodo (temporadas 2012/13 a 2021/22\*). Del total de casos producidos en menores de 1 año desde la temporada 2012/13 hasta el 12 de septiembre de 2022 (364 casos en total), 273 casos fueron producidos por MenB (75% de la totalidad de los casos). Para el análisis de este grupo de edad ( $\leq 1$  año) se han agrupado los casos en dos grupos de edad; el grupo de edad de 0 a 3 meses y el de 4 a 11 meses. Con el objetivo de valorar el descenso del número de casos MenB en estos grupos de edad, se calculó el porcentaje de cambio de los casos notificados en las temporadas analizadas con respecto a la temporada 2013/14 (temporada anterior a la comercialización de la vacuna 4CMenB). A pesar de que las cifras son difíciles de interpretar, debido al reducido número de casos y a que se producen en un contexto de descenso de la incidencia de la enfermedad debida a MenB, el grupo de 4 a 11 meses es el que ha mostrado una mayor reducción del número de casos a lo largo del periodo (tabla 5).



Figura 8. Distribución temporal del número de casos de enfermedad meningocócica invasiva por MenB en menores de 2 años de edad. Temporadas 2012/13 a 2021/22\*.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

Tabla 5. Casos de enfermedad meningocócica invasiva por MenB en menores de 1 año según el mes de edad al inicio de síntomas. Temporadas 2013/14 a 2021/22\* y porcentaje de cambio con respecto a 2013/14.

Edad	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020/	2021/	%	%	%	%	%	%	%	
	/14	/15	/16	/17	/18	/19	/20	21	22*	cambio	cambio	cambio	cambio	cambio	cambio	cambio	
	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	Casos	con	con	con	con	con	con	con	
										2013/14	2013/14	2013/14	2013/14	2013/14	2013/14	2013/14	
0-3 m	12	9	13	7	5	11	10	3	2	-25	+8,33	-41,66	-58,33	-8,33	-16,66	-75	-83,33
4-11 m	33	41	23	28	19	14	17	11	3	+24,24	-30,3	-15,15	-42,42	-57,57	-48,48	-66,66	-90,9

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

### 2.3.3. Presentación clínica

En la temporada 2018/19 un 46,41% de los casos por MenB presentaron sepsis, el 25,49% presentaron meningitis, un 16,34% meningitis y sepsis, un 6,54% presentaron otras manifestaciones clínicas, en un 4,58% de los casos la manifestación clínica fue desconocida y, finalmente, un 0,65% de los casos presentaron sepsis y otras manifestaciones distintas.

En la temporada 2020/21 un 42,42% de los casos por MenB presentaron sepsis, el 30,30% presentaron meningitis, un 12,20% meningitis y sepsis, un 12,12% presentaron otras manifestaciones clínicas y, finalmente, un 3,03% presentaron sepsis y otras manifestaciones distintas.

### 2.3.4. Mortalidad y letalidad

La tabla 6 muestra el número de defunciones y la letalidad por MenB y por grupo de edad a lo largo del periodo analizado. Se produjeron un total de 115 defunciones por MenB (letalidad media de 8,96%). Los grupos de edad que presentaron el mayor número de defunciones fueron los menores de 5 años (33 defunciones) y las personas ≥45 años (61 defunciones, 42 de estas defunciones ocurrieron en ≥65 años). La mayor tasa de letalidad se observó en las personas ≥65 años (la letalidad media en este grupo de edad durante el periodo 2012/13 a 2021/22\*, fue 22,7%). Durante la temporada 2019/20 se observó un incremento de la letalidad por MenB (15,31%) como consecuencia del aumento de la letalidad de MenB en la mayoría de los grupos de edad.

Tabla 6. Número de defunciones y letalidad por MenB y por grupo de edad. Periodo 2012/13 a 2021/22\*.

Edad	<1		1-4		5-9		10-14		15-19		20-24		25-44		45-64		≥65		Total	
	D*	L**	D*	L**	D*	L**	D*	L**	D*	L**	D*	L**	D*	L**	D*	L**	D*	L**	D*	L**
2012/13	1	2,17	5	8,47	1	6,25	1	16,67	2	18,18	0,00	0,00	3	14,29	5	26,32	18	9,33		
2013/14	4	8,00	2	6,67	1	10		0,00	2	33,33	1	16,67	2	16,67	1	6,67	2	11,11	15	10,00
2014/15	3	8,33	2	4,88	-	0	-	0,00	-	0,00	-	0,00	2	18,18	3	13,04	6	23,08	16	9,36
2015/16	1	2,86	3	7,14	-	0	-	0,00	1	12,50	-	0,00	1	12,50	4	28,57	3	23,08	13	8,78
2016/17	-	0,00	2	5,00	-	0	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	1	4,17	5	31,25	8	5,56
2017/18	1	4,00	2	5,71	-	0	1	25,00	-	0,00	1	14,29	-	0,00	1	4,35	7	20,59	13	8,50
2018/19	1	3,70	2	5,00	1	5,56	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	3	18,75	6	21,43	13	8,50
2019/20	2	14,29	2	18,18	1	20	-	0,00	1	8,33	-	0,00	-	0,00	2	13,33	7	31,82	15	15,31
2020/21	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	1	20,00	-	0,00	1	12,50	2	6,06
2021/22*	-	0,00	-	0,00	1	100	-	0,00	-	0,00	-	0,00	-	0,00	1	100	-	0,00	2	5,00
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>4,76</b>	<b>20</b>	<b>6,43</b>	<b>5</b>	<b>5,49</b>	<b>2</b>	<b>4,55</b>	<b>6</b>	<b>8,57</b>	<b>2</b>	<b>4,35</b>	<b>6</b>	<b>6,45</b>	<b>19</b>	<b>11,38</b>	<b>42</b>	<b>22,7</b>	<b>115</b>	<b>8,96</b>

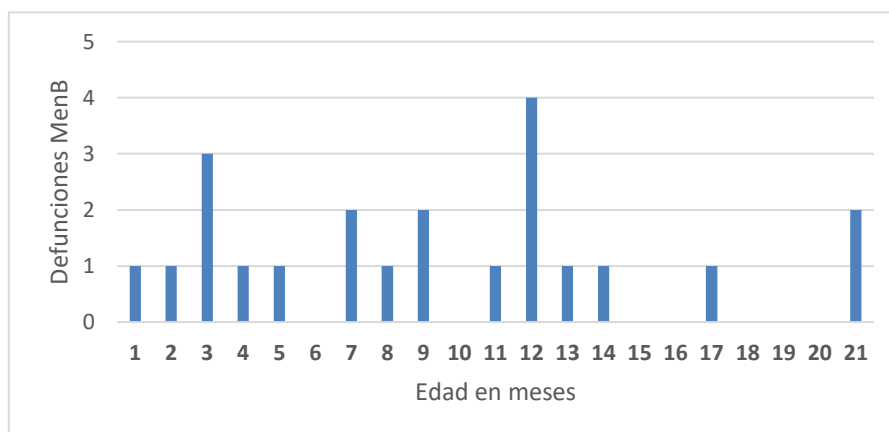
D\*= Número de defunciones  
L\*\*= Letalidad (%)

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

La figura 9 muestra el número de defunciones notificadas a la RENAVE en menores de 2 años de edad en función de la edad en meses del inicio de síntomas desde la temporada 2012/13 a la 2021/22\*. Diecisiete defunciones ocurrieron en población infantil de 1 o menos años.

Figura 9. Defunciones asociadas a MenB en función de la edad en meses en menores de 2 años. Temporadas 2012/13 a 2021/22\*.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\* En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

## 2.4. Caracterización microbiológica de *N. meningitidis*

En la tabla 7 se muestra la distribución anual por serogrupo de los casos confirmados de EMI recibidos desde el año 2012 en la Unidad de *Neisseria*, *Listeria* y *Bordetella* del CNM a través del [Programa de Vigilancia Microbiológica de EMI](#).

Tabla 7. Distribución por serogrupo de los casos de EMI recibidos a través del programa de vigilancia microbiológica del CNM, 2012-2022\*.

	2012		2013		2014		2015		2016		2017		2018		2019		2020		2021		2022*	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MenB	176	71.8	150	78.9	115	78.8	135	82.9	126	66.0	117	59.7	138	49.1	146	44.9	69	40.1	34	79.1	37	80.4
MenC	38	15.5	18	9.5	19	13.0	14	8.6	20	10.5	22	11.2	34	12.1	31	9.5	20	11.6	1	2.3	2	4.3
MenW	7	2.9	5	2.6	6	4.1	6	3.7	21	11.0	28	14.3	60	21.4	82	25.2	48	27.9	3	7	3	6.5
MenY	9	3.7	8	4.2	3	2.1	8	4.9	15	7.9	21	10.7	41	14.6	55	16.9	30	17.4	4	9.3	3	6.5
MenX	1	0.4	0	0	0	0	0	0	1	0.5	1	0.5	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0
MenA	2	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MenE	1	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0	0	0	0
MenZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0.6	1	0.6	1	2.3	0	0
NG	11	4.5	9	4.7	3	2.1	0	0	8	4.2	7	3.6	7	2.5	9	2.8	3	1.7	0	0	1	2.2
TOTAL	245		190		146		163		191		196		281		325		172		43		46	

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

\* Hasta 31 de julio de 2022 incluido. NG: No grupable.

Desde el año 2016 se observa un incremento en el número de casos debidos a MenW y MenY, que pasan de suponer un 3,7% (MenW) y 4,9% (MenY) del total de casos recibidos en 2015, a suponer un 25,2% y 16,9%, respectivamente, en 2019 (figura 10). En 2020 empieza a observarse un descenso generalizado en el número de casos de EMI (al igual que de otras enfermedades infecciosas de transmisión respiratoria, debido al impacto de introducción de la vacunación frente a MenACWY en la adolescencia y a la implantación de las medidas no farmacológicas para disminuir la difusión del SARS-CoV-2), manteniéndose inicialmente la representatividad que venía observándose de cada uno de los serogrupos (figura 10). En 2021 el descenso es mucho más marcado, con un total de 43 casos de EMI recibidos, la mayoría de ellos de serogrupo B (79,1%).

Figura 10. Distribución porcentual de serogrupos desde 2012 hasta julio de 2022.



Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

\* Hasta 31 de julio de 2022 incluido. NG: No grupable.

### Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo C

Desde el año 2010, en el que se introdujeron técnicas de tipado molecular para llevar a cabo la caracterización rutinaria de *N. meningitidis* en el CNM, el genosubtipo (PorA tipo) más frecuentemente encontrado entre las cepas MenC ha sido 5-1,10-8 (previamente definido mediante técnicas de serotipado como P1.5), seguido del genosubtipo 5,2 (previamente identificado como serotipo P1.5,2) (tabla 8).

Tabla 8. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo C. Genosubtipos (PorA tipo) más frecuentes, 2010-2022\*.

Genosubtipo (por A)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
5-1,10-8	28	43	32	12	13	7	13	8	17	17	11	1	1
5,2	0	5	2	0	2	2	6	10	8	8	4	0	0
Otros	6	8	4	6	3	5	1	4	6	6	5	0	1
Desconocido	4	1	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>38</b>	<b>57</b>	<b>38</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>14</b>	<b>20</b>	<b>22</b>	<b>34</b>	<b>31</b>	<b>20</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

\* Hasta 31 julio de 2022 incluido. Otros: genosubtipos presentes en 3 o menos aislados al año.

La mayoría de los casos de EMI por MenC son debidos a cepas pertenecientes al cc11, definido como un CC hiperinvasivo<sup>12</sup>. Todas las cepas MenC caracterizadas como 5-1,10-8, así como la mayoría de las caracterizadas como 5,2 (todas excepto 6), pertenecen a este cc11. El resto de cepas 5,2 pertenecen al cc8, estrechamente relacionado con el cc11<sup>12</sup>.

### Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B

Los genosubtipos más frecuentemente encontrados entre los casos de EMI por MenB se muestran en la tabla 9. El genosubtipo más prevalente en este caso es el 22,14, que desde 2018 supone más del 30% del total de casos de EMI por MenB (figura 11). Este genosubtipo 22,14 está mayoritariamente asociado al cc213 que es emergente en España y cuya proporción ha ido aumentando progresivamente desde un 3,6% en el año 2007 a un 20% en 2010<sup>13</sup>, un 25,9% en 2015 y un 32,9% en 2018<sup>14</sup>. En España, el cc213 se ha relacionado con baja cobertura de la vacuna 4CMenB por *Meningococcal Antigen Typing System* (MATS) (30%)<sup>13</sup>, por lo que es importante hacer un seguimiento de su evolución.

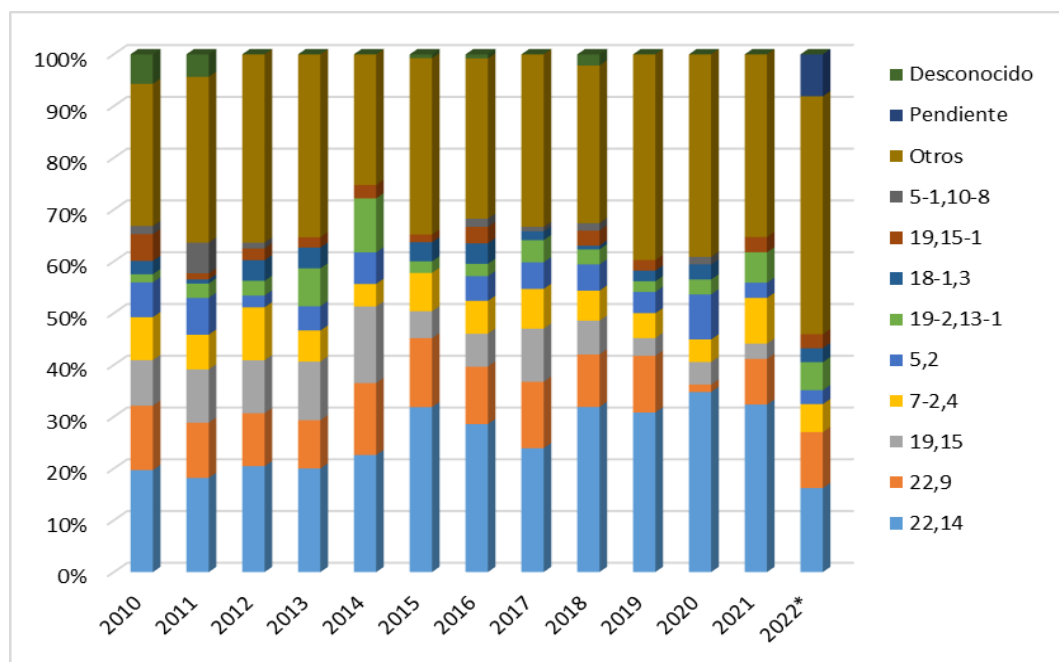
Tabla 9. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B. Genosubtipos (PorA tipo) más prevalentes, 2010-2022\*.

Genosubtipo (por A)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
22,14	38	46	36	30	26	43	36	28	44	45	24	11	6
22,9	24	27	18	14	16	18	14	15	14	16	1	3	4
19,15	17	26	18	17	17	7	8	12	9	5	3	1	0
7-2,4	16	17	18	9	5	10	8	9	8	7	3	3	2
5,2	13	18	4	7	7	0	6	6	7	6	6	1	1
19-2,13-1	3	7	5	11	12	3	3	5	4	3	2	2	2
18-1,3	5	2	7	6	0	5	5	2	1	3	2	0	1
19,15-1	10	3	4	3	3	2	4	0	4	3	0	1	1
5-1,10-8	3	15	2	0	0	0	2	1	2	0	1	0	0
Otros	53	81	64	53	29	46	39	39	42	58	27	12	17
Pendiente	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Desconocido	11	11	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>193</b>	<b>253</b>	<b>176</b>	<b>150</b>	<b>115</b>	<b>135</b>	<b>126</b>	<b>117</b>	<b>138</b>	<b>146</b>	<b>69</b>	<b>34</b>	<b>37</b>

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

\* Hasta 31 julio de 2022 incluido. Otros: genosubtipos presentes en 5 o menos aislados al año.

Figura 11. Distribución porcentual de los genosubtipos (PorA tipos) más frecuentes en MenB, 2010-2022\*.



Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

\* Hasta 31 julio de 2022 incluido.

En la tabla 10 se muestran los aislamientos que presentan PorA VR2:4, la variante de PorA incluida en la vacuna 4CMenB.

Tabla 10. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupos C, B, Y y W con genosubtipo PorA VR2:4, 2010-2022\*.

PorA VR2: 4	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
MenC		1				1				1			
MenB	18	23	19	12	7	11	9	11	8	9	4	5	2
MenY	1			1		1		1					
MenW													
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	<b>19</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

\* Hasta 31 julio de 2022 incluido.

### Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo W

A partir de 2016 se observa un incremento notable en el número de casos de EMI por serogrupo W, incremento que se asocia específicamente con el genosubtipo 5,2 (tabla 11). Los casos de EMI por cepas W:P1.5,2 hasta el año 2014 eran anecdóticos, entre 0 y 2 casos al año. En el año 2015, aunque no se observa aún un incremento global de casos por MenW se aprecia un ligero aumento de este genosubtipo (de los 6 casos por MenW, 4 de ellos se debían a cepas de genosubtipo 5,2). Y, a partir de 2016, se observa la expansión de estas cepas W:P1.5,2, que desde el año 2017 suponen más del 80% del total de casos de EMI por MenW.

Tabla 11. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo W. Genosubtipos (PorA tipo) más prevalentes, 2010-2022\*.

Genosubtipo (MenW)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
18-1,3	4	4	1	2	2	2	2	1		2	1		
5,2		2		1	1	4	14	23	48	66	39	2	3
5-1,10-4	1	1					4		6	6	1	1	
Otros	3	2	6	2	3		1	4	6	8	7		
TOTAL	8	9	7	5	6	6	21	28	60	82	48	3	3

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

\* Hasta 31 julio de 2022 incluido. Otros: genosubtipos presentes en 3 o menos aislados al año.

Todas las cepas caracterizadas como W:P1.5,2 pertenecen al cc11. El cc11 es un CC hiperinvasivo ampliamente distribuido a nivel mundial que agrupa cepas MenC, MenB, MenY y MenW. Aunque hasta los años 90 las cepas MenW constituían una pequeña proporción de las cepas cc11, desde el año 2000 en el que tuvo lugar la primera epidemia (relacionada con la peregrinación a La Meca, en Arabia Saudí) causada por una cepa W:P1.5,2:cc11 (cepa Hajj), el cc11 ha pasado a ser el CC predominante entre las cepas W y el único asociado con enfermedad epidémica. Desde el año 2000 las cepas MenW pertenecientes al cc11 han sido responsables de grandes epidemias, así como de enfermedad endémica, en diferentes regiones del mundo como el cinturón africano de la meningitis, Sudáfrica, América del Sur, Europa, Australia, Canadá, etc.<sup>15,16</sup>.

La utilización de los métodos de tipado molecular convencionales parecía indicar que el aumento en la carga de EMI por MenW se debía en gran medida a la expansión global de la cepa Hajj. Sin embargo, nuevos análisis basados en la secuenciación del genoma completo han mostrado diferencias significativas entre las cepas W:P1.5,2:cc11, permitiendo diferenciar linajes de cepas genéticamente diferentes<sup>13</sup> que se han ido expandiendo rápidamente por diferentes países<sup>16,17,18,19,20,21,22</sup>.

Al igual que en otros países de nuestro entorno, el aumento en la incidencia de EMI por MenW está asociado a la emergencia y diseminación de las cepas "original-Reino Unido" y "2013-Reino Unido" que se detectan por primera vez en España en 2015 ("cepa 2013-Reino Unido") y 2016 ("cepa original-Reino Unido")<sup>4</sup>.

### Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo Y

Al igual que ocurre con MenW, a partir de 2016 se observa un incremento en el número de casos de EMI por serogrupo Y. En este caso, sin embargo, el aumento no está vinculado a un único tipo de cepa. Los genosubtipos más frecuentes (tabla 12), asociados mayoritariamente al cc23 (característico del serogrupo Y), son también los más frecuentes en otros países europeos como Suecia (5-2,10-1) o el Reino Unido (5-1,10-1 y 5-1,10-4) donde también se ha observado un incremento de EMI por MenY<sup>23,24</sup>.

Tabla 12. Enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo Y. Genosubtipos (PorA tipo), 2010-2022\*.

Genosubtipo (MenY)	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022*
5-1,10-1					1		5	3	11	17	13	2	2
5-1,10-4	2	1	5	2		3	1	3	8	12	3	1	
5-1,2-2		1	2				4	2	1	4	2		
5-2,10-1			1	3		1	2	7	11	13	11	1	1
Otros	3	2	1	3	2	4	3	6	10	9	1		
TOTAL	5	4	9	8	3	8	15	21	41	55	30	4	3

Fuente: Centro Nacional de Microbiología.

\* Hasta 31 julio de 2022 incluido. Otros: genosubtipos presentes en 3 o menos aislados al año.

## 2.5. Epidemiología en países de nuestro entorno durante las últimas temporadas

El documento de “Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva”<sup>4</sup> de 2019 realizó una extensa revisión de la epidemiología en países de nuestro entorno de temporadas anteriores. En este apartado únicamente se revisa la epidemiología de las temporadas más recientes.

En los años anteriores al inicio de la pandemia, tanto en España como en Europa<sup>25, 26</sup>, se observó un repunte de la incidencia como consecuencia del aumento del número de casos debidos a los serogrupos W e Y. Con la llegada de la pandemia, las medidas de contención de la difusión del SARS-CoV-2 (provocando la disminución de enfermedades infecciosas de transmisión respiratoria<sup>27,28</sup>) tuvieron un efecto importantísimo en el desplome del número de casos en las temporadas 2019/20 y sobre todo en la temporada 2020/21 como se observa en los datos publicados por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE) en abril de 2022<sup>29</sup>. Otros países también han informado una reducción histórica en la incidencia durante las temporadas 2019/20<sup>30,31,32,33,34,27</sup> y fundamentalmente durante la temporada 2020/21<sup>30,35,36</sup>.

Tras la retirada de las medidas de contención de COVID-19 en julio de 2021, Inglaterra observó, entre septiembre y noviembre de 2021, un aumento del número de casos por MenB en adolescentes y adultos jóvenes, superando a la incidencia media anterior a la pandemia en jóvenes de 15 a 19 años<sup>37,38</sup> (22 casos en 2021 frente a 19 casos en 2019) mientras que en el resto de grupos de edad la incidencia se mantuvo similar o sólo aumentó ligeramente respecto a 2020. Estos casos se produjeron fundamentalmente en el entorno universitario. La actuación consistió en extremar la vigilancia y alertar a los estudiantes de los síntomas de la EMI para que los reconocieran y recibieran un tratamiento precoz. Se aprovechó la comunicación para recordar la recomendación de la vacunación de los adolescentes con vacunas frente a EMI por los serogrupos A, C, W e Y (MenACWY).

En agosto de 2022, Francia alertó de un aumento de casos de EMI por Men B en Auvergne-Rhône (Alpes)<sup>39,40</sup>. Hasta el 12 de agosto de 2022 se notificaron un total de 12 casos con edades comprendidas entre 16 y 21 años. La actuación consistió en una campaña de captación con vacuna frente a MenB de niños de 2 y menos años y de jóvenes entre 16 y 21 años en las regiones afectadas.

El Centro de Prevención y Control de Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention* –CDC-) alertó de un brote en Florida de MenC en hombres adultos que se originó en 2021 pero que en 2022 no ha remitido en su totalidad. En respuesta a este brote se recomienda la vacunación con vacuna tetravalente (MenACWY) a los adultos hombres que tienen sexo con hombres en ese Estado.

## 2.6. Conclusiones

1. Desde la temporada 2013/14 hasta la temporada 2018/19 se observó una tendencia creciente de la incidencia, tanto en hombres como en mujeres. Durante las temporadas 2019/20, 2020/21 y 2021/22\*, las medidas de contención de la difusión del SARS-CoV-2, tuvieron un efecto importante en el desplome del número de casos, especialmente en la temporada 2020/21. En la temporada 2021/22\* (con datos provisionales) se observa un aumento en el número de casos con respecto a la temporada anterior (65 casos confirmados en la temporada 2020/21 y 85 casos confirmados en la temporada 2021/22\*).
2. En España, la gran mayoría de los casos de EMI están causados por 4 serogrupos: B, C, W e Y. MenB produjo las tasas de incidencia más elevadas en todas las temporadas analizadas, representando en la última temporada 2021/22\* el 47,6% de los casos. En las últimas temporadas se observó un incremento de cepas no serogrupables y de casos en los que se desconocía el serogrupo que causó la enfermedad.
3. La letalidad de EMI aumenta con la edad. En las dos últimas temporadas el grupo de edad con letalidad más elevada fue el de mayores de 84 años (28,57%) y el de menor, el grupo de 1-4 años (5,56%). MenW presenta la letalidad más alta (30,36% en temporada 2017/18 y 23,91% en temporada 2019/20).

4. La incidencia de EMI por serogrupo B se mantuvo estable desde la temporada 2013/14 (temporada anterior a la comercialización de la vacuna) a la temporada 2018/19 en todos los grupos de edad excepto en el grupo de menores de 1 año, en el que se produjo un descenso (tasa de 10,61 por 100.000 habitantes en 2012/13 y tasa de 7,46 por 100.000 habitantes en 2018/19). Al igual que para el resto de serogrupos, durante las temporadas 2019/20 y 2020/21 la tasa de incidencia disminuyó, si bien en la última temporada 2021/22\* se observó un aumento del número de casos (40 casos) respecto a la temporada anterior (33 casos).

Las mayores tasas de incidencia se producen en el grupo de menores de 5 años (1,52/100.000 habitantes en el grupo de menores de 1 año y 0,26/100.000 habitantes en el de 1-4 años). La mayoría de los casos ocurren en los primeros 13 meses y, sobre todo, en los 3-7 meses de vida.

5. Durante la temporada 2019/20 se observó una letalidad por MenB superior (15,31%, 15 defunciones) a la letalidad media de las últimas nueve temporadas (9,09%) consecuencia de su aumento en la mayoría de los grupos de edad.
6. En cuanto a la caracterización molecular de los aislados recibidos en el CNM a través del [Programa de Vigilancia Microbiológica de EMI](#):
  - En el año 2021 la mayoría de los casos de EMI recibidos son MenB (n=34, 79,1%).
  - La mayoría de los casos de EMI por serogrupo C y W en España se deben a cepas pertenecientes al cc11, también conocido como ET-37 y línea 11, que engloba meningococos hiperinvasivos. Este CC está ampliamente distribuido a nivel mundial y agrupa cepas de MenC, MenB, MenY y MenW.
  - Los casos de EMI por serogrupo Y se producen mayoritariamente por cepas 5-1,10-1 y 5-2,10-1 pertenecientes al cc23.
  - Los casos de EMI por serogrupo B se deben mayoritariamente al cc213. Este CC emergente en España se ha relacionado por MATS con baja cobertura por la vacuna 4CMenB, por lo que debe ser vigilado.
7. Disponer de los datos completos de caracterización de todas las cepas de *N. meningitidis* que causan casos de EMI es importante y deben notificarse adecuadamente a la RENAVE. En caso de no disponer de las técnicas de laboratorio necesarias para la caracterización completa de fenotipo y genotipo, se puede enviar la cepa o la muestra biológica al CNM (ISCIII). Si se dispone de la caracterización completa de las cepas aisladas, se enviará la información al CNE (ISCIII).
8. Se espera un aumento de casos tras la retirada de medidas de contención de la difusión del SARS-CoV-2 como ha ocurrido en Inglaterra y, de manera local, en otros países como Francia.

### 3. Vacunas frente a EMI por serogrupo B

Debido a la similitud entre las características estructurales del polisacárido capsular y un ácido siálico de las células neuronales embrionarias humanas<sup>41</sup>, las vacunas MenB se han desarrollado en base a proteínas. Las primeras vacunas incluían algunas proteínas formuladas como vesículas de membrana externa (*outer membrane vesicles* –OMV-), que contiene la porina A como antígeno principal, así como lipopolisacáridos, proteínas periplásmicas y fosfolípidos<sup>42,43</sup> y estaban dirigidas a la protección frente a determinadas cepas. Se utilizaron en el contexto de brotes en algunos países como Nueva Zelanda, Noruega, Brasil y Cuba. En Cuba, se desarrolló una vacuna combinada frente a meningococo B y C, que incluye OMV de la cepa CU-B385/83 de MenB y polisacárido del serogrupo C, adsorbidos en gel de hidróxido de aluminio<sup>44</sup>.

En la última década se han desarrollado dos vacunas MenB basadas en proteínas, dirigidas a desarrollar inmunidad frente a un amplio rango de cepas de serogrupo B: la vacuna de cuatro componentes (4CMenB) incluye tres proteínas recombinantes y OMV de la cepa NZ98/254 y la vacuna de dos variantes de proteínas de unión al factor H (MenB-fHbp) que incluye proteínas obtenidas por recombinación de ADN de las dos subfamilias de ésta proteína.



### 3.1. Resumen de las vacunas autorizadas

En España existen actualmente dos vacunas disponibles frente a EMI por serogrupo B: *Bexsero* (4CMenB) y *Trumenba* (MenB-fHbp) autorizadas por la Unión Europea (UE). Ambas tienen una composición, edad de administración y posología diferente, que se recoge en la tabla 13.

La vacuna 4CMenB se autorizó por primera vez por la Comisión Europea en 2013 y, desde entonces, se ha autorizado en 47 países. La vacuna MenB-fHbp se autorizó por primera vez en los Estados Unidos en 2014, y actualmente está autorizada en 51 países (y está pendiente de evaluación en otros dos).

Tabla 13. Vacunas autorizadas y disponibles en España frente a EMI por serogrupo B.

	Compañía titular	
	BEXSERO (GSK VACCINES S.R.L.)	TRUMENBA (PFIZER, S.L.)
<b>Composición*</b>	Proteínas de fusión NHBA (50µg), y fHbp (50µg), proteína NadA (50µg), y vesícula de membrana externa (VME) de la cepa NZ98/254 (25µg).	Proteína fHbp de la subfamilia A (60µg) y subfamilia B (60µg).
<b>Edad de administración</b>	A partir de 2 meses de edad, adolescentes y adultos	A partir de 10 años de edad, adolescentes y adultos
<b>Posología</b>	<p><b>Primovacunación:</b>  <b>3 dosis:</b> 2-5 meses de edad; intervalo <math>\geq 1</math> mes entre las dosis.  <b>2 dosis:</b> <math>\geq 2</math> meses, adolescentes y adultos; intervalo <math>\geq 2</math> meses en personas 2 -23 meses de edad y <math>\geq 1</math> mes en <math>\geq 2</math> años de edad.</p> <p><b>Dosis de recuerdo:</b>                      En lactantes 2-11 meses de edad, una dosis durante el 2º año de vida; intervalo <math>\geq 6</math> meses entre la última dosis de la serie primaria de vacunación y la dosis de recuerdo en lactantes de 2-5 meses y <math>\geq 2</math> meses en 6-11 meses de edad.                      En 12-23 meses de edad, una dosis 12-23 meses después de la primovacunación.                      No establecida para niños <math>\geq 2</math> años, adolescentes y adultos, salvo en individuos con riesgo continuado de exposición.</p>	<p><b>Primovacunación:</b>  <b>3 dosis:</b> a partir de 10 años de edad; intervalo <math>\geq 1</math> mes entre la 1ª y 2ª dosis e intervalo <math>\geq 4</math> meses entre la 2ª y 3ª dosis.  <b>2 dosis:</b> a partir de 10 años de edad; intervalo de 6 meses entre las dosis.</p> <p><b>Dosis de recuerdo:</b>                      No establecida, salvo en personas con riesgo continuado de exposición.</p>

\*las proteínas que componen las vacunas se han obtenido mediante técnicas de recombinación de ADN.

#### Inmunogenicidad de las vacunas autorizadas

Las vacunas 4CMenB y MenB-fHbp obtuvieron la autorización de comercialización en base a los datos de inmunogenicidad, dado que la baja incidencia de la EMI impide la realización de estudios de eficacia.

La inmunogenicidad se evaluó a partir de la respuesta de los anticuerpos bactericidas en suero a cada uno de los antígenos de las vacunas en un ensayo bactericida *in vitro*. Los anticuerpos bactericidas actúan de manera conjunta con el complemento humano (ABSh) para eliminar a las bacterias. Un título en ABSh  $\geq 1:4$  se considera protector frente a la EMI por MenB.

#### 4CMenB

Los ABSh inducidos por la vacuna frente a los antígenos NadA, fHbp, NHBA y PorA P1.4 se evaluaron mediante un grupo de cuatro cepas meningocócicas (5/99, H44/76, M10713 y NZ98/254, respectivamente). En el análisis de inmunogenicidad se aplicó un umbral de títulos ABSh  $\geq 1:4$ , pero en algún análisis se tomó un umbral más conservador de  $\geq 1:5$ .

A continuación, se resume la respuesta inmunológica por grupo de edad<sup>45</sup>:

#### *Lactantes entre 2 y 6 meses de edad*

Para lactantes a partir de 2 meses de edad se puede utilizar una pauta de 2 o 3 dosis seguidas de una dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

Los datos de un ensayo clínico adicional fase III con una pauta de primovacuna de dos dosis (3 meses y medio y 5 meses de edad) seguidas de una dosis de recuerdo mostraron que el porcentaje de sujetos seropositivos (ABSh  $\geq 1:4$ ), 1 mes después de la segunda dosis, oscilaba entre 44-100% para los distintos antígenos. La administración de una dosis de recuerdo 6 meses después de la última dosis provocó un incremento de la serorrespuesta entre el 87% y el 100% para los distintos antígenos.

La primovacuna de tres dosis administradas a los 2, 3, 4 meses o 2, 4, 6 meses de edad alcanzó una respuesta de anticuerpos bactericidas (ABSh  $\geq 1:5$ ) elevada frente a los 4 antígenos con ambas pautas de vacunación ( $\geq 78\%$ ), excepto para el antígeno NHBA, que mostró una respuesta reducida en la pauta 2, 3 y 4 meses (37% o 43% en función del estudio).

La administración de una dosis de recuerdo a los 12 meses de edad provocó un incremento en el porcentaje de sujetos con ABSh  $\geq 1:5$  para todos los antígenos  $\geq 76\%$  con ambas pautas de primovacuna.

Sin embargo, a los 12 meses tras la dosis de recuerdo, se mostró un descenso progresivo de los niveles ABSh  $\geq 1:5$  para fHbp, PorA1.4 y NHBA (entre 17-62%), aunque para el antígeno NadA, los niveles ABSh  $> 1:5$  se mantuvieron en el 97%.

En distintos estudios, se ha observado que los porcentajes de sujetos seropositivos en niños de 3 a 4 años de edad que habían sido previamente vacunados 2-3 años antes con dos o tres dosis seguidas de una dosis de recuerdo disminuían con el tiempo, alcanzándose valores  $\leq 20\%$  para los antígenos PorA P1.4 y fHbp. La respuesta a una dosis de recuerdo adicional (segunda dosis de recuerdo) 2 a 3 años después de la dosis de recuerdo fue indicativa de memoria inmunológica, alcanzándose unos niveles de serorrespuesta  $\geq 70\%$  para todos los antígenos, independientemente del esquema de primovacuna utilizado.

#### *Niños entre 6 y 23 meses de edad*

La administración de dos dosis entre los 6 a 8 meses de edad y entre los 13 a 15 meses de edad provocó elevados porcentajes de serorrespuesta y niveles de medias geométricas de títulos neutralizantes (GMTs) similares, alcanzándose niveles de serorrespuesta  $\geq 95\%$  y del 100% para fHbp, NadA y PorA1.4 un mes después de la segunda dosis a los 6 y 8 meses y a los 13 y 15 meses, respectivamente. Para el antígeno NHBA, la tasa de serorrespuesta tras dos dosis a los 13-15 meses fue de 63%.

La persistencia de anticuerpos 1 año después de las dos dosis en los niños vacunados a los 13-15 meses, se mantuvo elevada para fHbp, NadA ( $\geq 74\%$ ) y disminuyó significativamente para PorA1.4 y NHBA ( $\leq 38\%$ ).

#### *Niños de 2 a 10 años de edad*

Un mes después de la administración de dos dosis (esquema 0, 2 meses) en niños de 2 a 5 años y de 6 a 10 años de edad, se alcanzaron altos porcentajes de serorrespuesta ( $\geq 91\%$ ) y niveles de GMTs similares. En estos niños, 24-36 meses después de la segunda dosis, el porcentaje de sujetos seropositivos disminuyó, variando en función de las cepas desde el 21% al 74% en niños de 4 a 7 años de edad (primovacunados entre los 2-5 años de edad) y desde el 47% al 86% en niños de 8 a 12 años de edad (primovacunados entre los 6-10 años de edad). La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 24-36 meses tras la última dosis recibida provocó un incremento en los porcentajes de sujetos seropositivos para todas las cepas en ambos grupos de edad ( $\geq 93\%$ ), indicando memoria inmunológica.

Respuestas similares, se obtuvieron con la pauta 0, 1 mes en niños de 35 a 47 meses de edad, de 4 a 7 años y de 8 a 10 años alcanzándose  $\geq 98\%$  para fHbp, NadA, PorA1.4 y niveles entre 69-76% para NHBA.

### *Adolescentes y adultos*

En adolescentes las pautas de vacunación de dos dosis administradas con un intervalo de 1, 2 o 6 meses provocaron respuestas inmunes similares. Un mes después de la segunda dosis, un alto porcentaje de sujetos fueron seropositivos ( $\geq 99\%$ ) y sus títulos de ABSH aumentaron hasta 4 veces independientemente del estado previo de vacunación. A los 18-23 meses después de la segunda dosis, los porcentajes de seropositivos oscilaron entre 75-95% en función de la cepa e intervalo entre las dosis.

Adicionalmente se dispone de datos de persistencia a los 4 años y 7,5 años después de una serie de dos dosis en adolescentes. Los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, oscilando entre 9-84%, en función de las cepas. La administración de una dosis de recuerdo a los 4 años o a los 7,5 años después de la primovacunaación, provocó un incremento en los porcentajes de sujetos seropositivos entre el 92-100%.

### *Poblaciones específicas (deficiencias del complemento, asplenia, o disfunción esplénica)*

Se disponen de datos de un ensayo clínico de fase III, en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad con deficiencias del complemento, asplenia o disfunción esplénica.

Un mes después de la serie de vacunación de dos dosis con un esquema 0, 2 meses, los porcentajes de sujetos con ABSH  $\geq 1:5$  en sujetos con deficiencias del complemento y con asplenia o disfunción esplénica fueron 87% y 97% para el antígeno fHbp, 95% y 100% para el antígeno NadA, 68% y 86% para el antígeno PorA P1.4, 73% y 94% para el antígeno NHBA, respectivamente, en comparación al 98% para el antígeno fHbp, 99% para el antígeno NadA, 83% para el antígeno PorA P1.4 y 99% para el antígeno NHBA en sujetos sanos.

### **MenB-fHbp**

En el ensayo bactericida, para la evaluación de la inmunogenicidad, se analizaron dos cepas que expresan la subfamilia A de fHbp (variantes A22 y A56) y otras dos cepas que expresan la subfamilia B de fHbp (variantes B24 y B44).

En el análisis de inmunogenicidad se aplicó un umbral de títulos de ABSH más conservador de  $\geq 1:8$  o  $1:16$ , dependiendo de la cepa usada.

A continuación, se resume la respuesta inmunológica en adolescentes y adultos<sup>46</sup>:

En sujetos de 10 a 25 años, un mes tras la administración de dos dosis (0 y 6 meses), se mostraron elevados porcentajes de sujetos con ABSH  $\geq 1:8$ , entre el 79,3-99,4% para las cepas principales (A22, A56, B24, B44) y con valores entre el 71,1-96,8% frente a 10 cepas adicionales.

De manera similar, la administración de un esquema de tres dosis (0, 2, 6 meses) provocó elevados niveles de serorrespuesta en sujetos de 10-17 años y 18-25 años. En concreto, en los sujetos de 10-17 años, un mes después de la tercera dosis, se alcanzaron porcentajes de sujetos con ABSH  $\geq 1:16$  para A22 de 97,8% y con ABSH  $\geq 1:8$  para A56, B24 y B44 de  $\geq 87,1\%$ . En los sujetos de 18 a 25 años se obtuvieron porcentajes con ABSH  $\geq 1:16$  para A22 de 93,5% y con ABSH  $\geq 1:8$  para A56, B24 y B44 de  $\geq 87,4\%$ .

Datos de otros estudios indican que un mes después de tres dosis (0, 2, 6 meses) la mayoría de los sujetos fueron seropositivos frente a 10 cepas adicionales. Los porcentajes de sujetos seropositivos oscilaron del 71,3-99,3% para las 6 cepas de la subfamilia A de fHbp y del 77,0-98,2% para las 4 cepas de la subfamilia B de fHbp, alcanzaron títulos de ABSH  $\geq 1:8$  o  $1:16$ , concordante con los resultados observados con las 4 cepas de prueba primarias.

Los resultados de un estudio en sujetos de 11 a 18 años de edad donde se analizaron dos esquemas de tres dosis (0, 1, 6 meses y 0, 2, 6 meses) y un esquema de dos dosis (0, 6 meses), permitieron observar que un mes después de la última dosis, los distintos esquemas presentaban respuestas inmunes robustas, amplias y similares, siendo  $\geq 81,7\%$  para todos los antígenos y frente a todas las cepas estudiadas.

A los 48 meses después de haber recibido una pauta de primovacunaación, los porcentajes de sujetos seropositivos disminuyeron de manera similar con cualquiera de las pautas de primovacunaación. La administración de una dosis de recuerdo, incrementó significativamente los

niveles de serorrespuesta, sin embargo 26 meses tras dicha dosis se volvió a observar una disminución de los niveles.

### **Administración concomitante**

La vacuna 4CMenB se puede coadministrar con las vacunas habituales del calendario de vacunación en la etapa infantil, ya sea con vacunas monovalentes o combinadas: toxoide tetánico, toxoide diftérico, tosferina acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, vacuna conjugada antineumocócica heptavalente, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y vacuna conjugada antimeningocócica de los serogrupos A, C, W, Y.

MenB-fHbp se puede coadministrar con las vacunas habituales del calendario de vacunación en adolescentes: toxoide tetánico, toxoide diftérico de baja carga, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, vacuna tetravalente frente al virus del papiloma humano y vacuna conjugada antimeningocócica de los serogrupos A, C, W, Y.

### **Seguridad de las vacunas autorizadas**

#### **4CMenB**

La evaluación de la seguridad de 4CMenB se ha realizado en base a 17 estudios, incluyendo 10 ensayos clínicos controlados aleatorizados con 10.565 sujetos (a partir de 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis y de las notificaciones de reacciones adversas recibidas a escala mundial para esta vacuna desde su comercialización.

Las reacciones adversas más frecuentes en lactantes y niños de hasta 10 años de edad fueron dolor, eritema, hinchazón e induración en el lugar de la inyección, artralgia, tendencia al sueño, llanto inusual y cefalea, así como diarrea, vómitos y erupción.

Durante la realización de los ensayos clínicos, se observó que la notificación de fiebre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) fue mayor cuando 4CMenB se coadministraba con vacunas habituales (69-79%) en comparación a cuando se administraban las vacunas habituales solas (44-59%). Cuando 4CMenB se administró aisladamente, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. También aumenta la incidencia de cambios en los hábitos alimentarios e irritabilidad con la coadministración con vacunas habituales.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentes fueron dolor, hinchazón, induración y eritema en el lugar de inyección, malestar general, cefalea, mialgia, artralgia y náuseas. Se desconoce la frecuencia de fiebre en adolescentes y adultos tras la administración de 4CMenB, ya que su notificación ha sido espontánea y voluntaria durante su uso tras la autorización de comercialización.

No se observó un aumento de la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación.

#### **MenB-fHbp**

La evaluación de la seguridad de MenB-fHbp se basa en el análisis de aproximadamente 17.000 sujetos ( $\geq 1$  año de edad) vacunados con al menos una dosis en ensayos clínicos finalizados y de las notificaciones de reacciones adversas recibidas a escala mundial para esta vacuna desde su comercialización.

En sujetos  $\geq 10$  años de edad, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 1/10$ ) fueron cefalea, diarrea, náuseas, mialgia, artralgia, cansancio, escalofríos y dolor en la zona de inyección, hinchazón y enrojecimiento. La frecuencia de fiebre es  $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ .

Las reacciones adversas tras la dosis de recuerdo fueron similares a las reacciones adversas observadas durante la serie de vacunación primaria de MenB-fHbp.

### 3.1.1. Conclusiones

1. Se dispone de dos vacunas autorizadas en España frente a MenB, 4CMenB (Bexsero) y MenB-fHbp (Trumemba).
2. La vacuna 4CMenB está indicada a partir de 2 meses de edad con una pauta de dos o tres dosis. El porcentaje de seropositividad tras la vacunación para los distintos antígenos incluidos en la vacuna varían entre el 44-100% y tras la dosis de recuerdo entre el 87-100%. Este porcentaje disminuye a los 12 meses tras la administración de la última dosis, pero aumenta al administrar una dosis de recuerdo. Ha demostrado buena inmunogenicidad en población con deficiencias del complemento, asplenia o disfunción esplénica. Además, la vacuna presenta un buen perfil de seguridad. Se ha constatado un mayor porcentaje de fiebre cuando se administra con vacunas habituales (69-79%) que cuando se administra sola (44-59%).
3. La vacuna MenB-fHbp está indicada a partir de 10 años con una pauta de dos o tres dosis. Produce elevados niveles de serorrespuesta (70-100%) a los antígenos incluidos en la vacuna. Este porcentaje disminuye 48 meses tras la última dosis administrada de manera similar para las dos pautas de primovacunación, incrementándose al administrar una dosis de recuerdo. La vacuna presenta un buen perfil de seguridad.

### 3.2. Estudio de efectividad de la vacuna 4CMenB en España

Teniendo en cuenta la utilización de la vacuna 4CMenB en la población infantil en España desde que en el año 2014 se autorizase, se decidió realizar un estudio de efectividad con datos de todas las CCAA. El objetivo del estudio es evaluar la efectividad de la vacuna 4CMenB en la prevención de EMI por serogrupo B y por otros serogrupos en la población menor de 60 meses de edad en España<sup>47</sup>.

La población de estudio está formada por todos los nacidos y residentes menores de 60 meses en España desde la semana 41 de 2015 hasta la semana 40 de 2019, ambas inclusive.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de caso-control de base poblacional, con emparejamiento individual de casos y controles para la evaluación de la efectividad de la vacuna. Para cada caso se seleccionaron 4 controles apareados individualmente. Se tomaron como controles las personas nacidas en la misma provincia y el mismo día que el caso que continuaban residiendo en la CA en la fecha de diagnóstico del caso.

Se define como caso de EMI a todo paciente que presenta clínica compatible con enfermedad meningocócica, y aislamiento o detección del ácido nucleico de *N. meningitidis* en un sitio normalmente estéril (habitualmente líquido cefalorraquídeo o sangre) o en el aspirado de petequias. Se consideraron casos graves aquellos que precisaron ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI), se recuperaron con secuelas o fallecieron.

La metodología utilizada para identificar las cepas de MenB potencialmente cubiertas por la vacuna 4CMenB ha sido la denominada *Genetic Meningococcal Antigen Typing System* (gMATS)<sup>48</sup> Esta técnica está basada en la asociación entre el genotipado de los antígenos vacunales y los resultados obtenidos previamente mediante MATS, de tal manera que:

- En el caso de los antígenos vacunales fHbp y NHBA:
  - Una variante peptídica es considerada predictora de cobertura cuando más del 60% de las cepas que la presentan tienen un valor de MATS+ para ese antígeno.
  - Una variante peptídica es considerada predictora de no cobertura cuando menos del 40% de las cepas que la presentan tienen un valor de MATS+ para ese antígeno.
  - Las variantes peptídicas que no cumplen estos criterios son consideradas "impredecibles".
- El mismo mecanismo se utilizó para el antígeno vacunal NadA, aunque en este caso la asociación se hizo entre presencia/ausencia de NadA y un valor de MATS+ para este antígeno. Sin embargo, al observarse que solo el 1,6% de las cepas tenían un valor MATS+ para NadA se decidió que el mejor predictor (el más parecido a lo que se obtendría con MATS) era asumir que ninguna cepa está cubierta por NadA,

independientemente de si presentan o no el gen. Es decir, que todas las cepas son consideradas gMATS- para NadA.

- En el caso del antígeno PorA, la cobertura se define genéticamente igual que en MATS.

El listado completo de variantes peptídicas y su clasificación final (cubiertas, no cubiertas o impredecibles) puede consultarse en la tabla 2 publicada por Muzzi A et al<sup>48</sup>.

De esta manera, tras la caracterización molecular de los antígenos vacunales:

- Una cepa es definida como potencialmente cubierta por la vacuna mediante gMATS si uno o más de los antígenos vacunales presenta una variante peptídica gMATS predictora de cobertura.
- Una cepa es definida como potencialmente no cubierta por la vacuna mediante gMATS cuando todos los antígenos presentan una variante peptídica gMATS predictora de no cobertura.
- En el resto de casos, las cepas son definidas como gMATS impredecibles.

El estado de vacunación de 4CMenB se clasificó en función del número de dosis recibidas, edad de inicio de la vacunación y edad al enfermar (tabla 14). Se descontaron las dosis de vacuna administradas dentro de los 14 días anteriores al inicio de los síntomas del caso. Se evaluó el estado de vacunación de cada caso en la fecha de inicio de los síntomas, y posteriormente se determinó el de los controles en el mismo día calendario de su respectivo caso.

Tabla 14. Determinación del estado de vacunación 4CMenB.

Número de dosis *	Edad en la primera dosis, meses	Edad al inicio de la enfermedad meningocócica, meses †	Estado de vacunación
1	Cualquiera	Cualquiera	Parcial
2	<6	<15	Completa
2	<6	≥15 ‡	Parcial
2	6-23	<24	Completa
2	6-23	≥24	Parcial
2	24-59	≥24	Completa
3	Cualquiera	Cualquiera ‡	Completa

\*Las dosis recibidas 14 o más días antes del inicio de síntomas con el intervalo mínimo entre dosis según la recomendación del fabricante, incluida en la actualización de la ficha técnica de 18 de septiembre de 2017. Los intervalos entre dosis de primovacunación no deben ser inferiores a 2 meses en general, y no inferiores a 1 mes en la inmunización primaria con 3 dosis en lactantes de 2 meses a 5 meses y en la inmunización primaria con 2 dosis en niños a partir de 2 años. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_en.pdf).

† Esta edad se obtuvo de la recomendación del fabricante y se incrementó en 14 días por ser el tiempo considerado necesario para lograr el efecto de la vacuna.

‡ En los niños que recibieron la primera dosis antes de los 6 meses de edad y la segunda en un intervalo entre 1 y 2 meses, se requieren 3 dosis para la inmunización primaria y un recuerdo (cuarta dosis) entre los 12 y 15 meses de edad con un intervalo de al menos 6 meses entre la serie primaria y la dosis de recuerdo.

El análisis se realizó mediante el cálculo de los odds ratio apareados (OR). Este OR es el cociente entre el número de parejas de caso-control en las que el caso estaba vacunado y el control no y el número de parejas de caso-control en las que el caso no estaba vacunado y el control sí. Los OR apareados se obtuvieron mediante modelos de regresión logística condicional, en los que también se obtuvo el intervalo de confianza del 95% (IC95%) de los OR, así como el valor *p* asociado a los mismos. Las estimaciones de la efectividad se obtuvieron mediante la diferencia de 1 menos el OR y multiplicando por 100 el resultado para expresarlo en porcentaje.

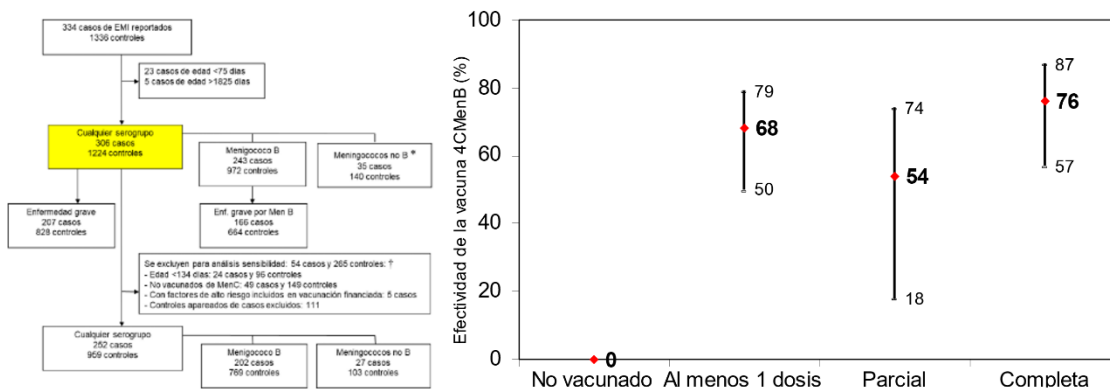
$$\text{Efectividad de la vacuna (EV)} = 1 - \text{OR}$$

En las comparaciones estadísticas se consideraron significativos valores de *p*<0,05 evaluados a dos colas.

### 3.2.1. Resultados

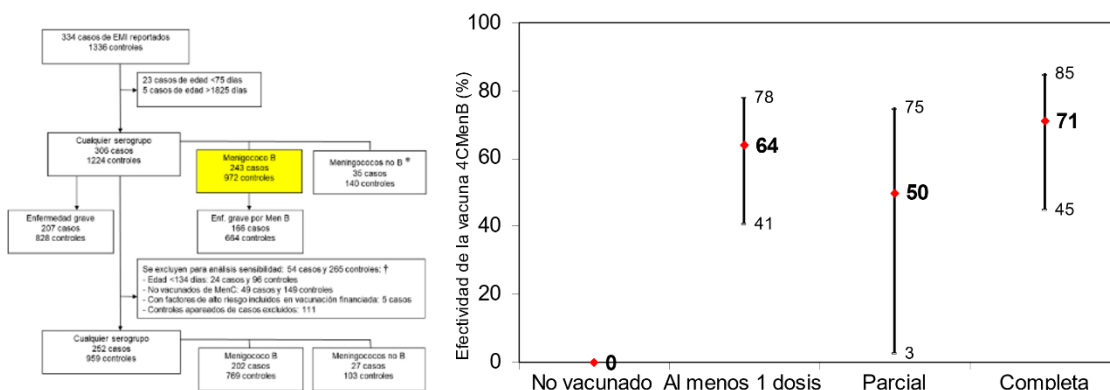
- Características de los casos y controles:** Se incluyeron en el estudio 306 casos: 243 (79,4%) de MenB, 5 (1,6%) de MenC, 20 (6,5%) de MenW, 7 (2,3%) de MenY, 3 (1,0%) no grupables y 28 (9,2%) no grupados. El 33,4% presentaron la forma clínica de meningitis, el 38,6% sepsis, el 24,8% ambas y el 3,3% otras formas de EMI. Doscientos sesenta y tres (85,9%) de los casos se recuperaron, veinte y siete (8,8%) presentaron secuelas y diez y seis (5,2%) fallecieron. El 67,7 % de los casos ingresaron en UCI. Por edad, el 18,0% de los casos tenían menos de 6 meses, el 21,2% presentaba una edad comprendida entre 6 y 11 meses, el 20,6% con más de 1 año no alcanzaba el segundo año de vida, el 18,6% una edad comprendida entre 24 y 35 meses y el 21,6% restante tenía una edad comprendida entre los 36 y <60 meses. No se observan diferencias en la distribución de los casos por edad y serogrupo B y no B. El 88,6% de los casos no había recibido ninguna dosis previa de vacuna 4CMenB, mientras que, en los controles, esta proporción desciende al 75,7%. Tenían registrada una dosis de vacuna 4CMenB el 4,6% de los casos y el 6,8% de los controles. Se les había administrado dos dosis de 4CMenB al 4,2% de los casos y al 10,5% de los controles. Disponían de tres o más dosis de 4CMenB el 2,3% de los casos y el 5,7% de los controles. Cinco casos (1,6%), tenían déficit de complemento o estaban en tratamiento con eculizumab. Ninguno de los controles presentaba factores de alto riesgo de enfermedad. El 84,0% de los casos y el 87,8% de los controles habían sido vacunados previamente a la enfermedad con vacuna conjugada frente a serogrupo C.
- Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos de EMI de cualquier gravedad**
  - Efectividad para prevenir EMI de cualquier serogrupo** (figura 12): La EV en los que han recibido al menos una dosis es del 68% (IC95%: 50-79%) y del 54% (IC95%: 18-74%) y 76% (IC95%: 57-87%) cuando se ha recibido una vacunación parcial o completa respectivamente.

Figura 12. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos de enfermedad meningocócica invasiva por cualquier serogrupo.



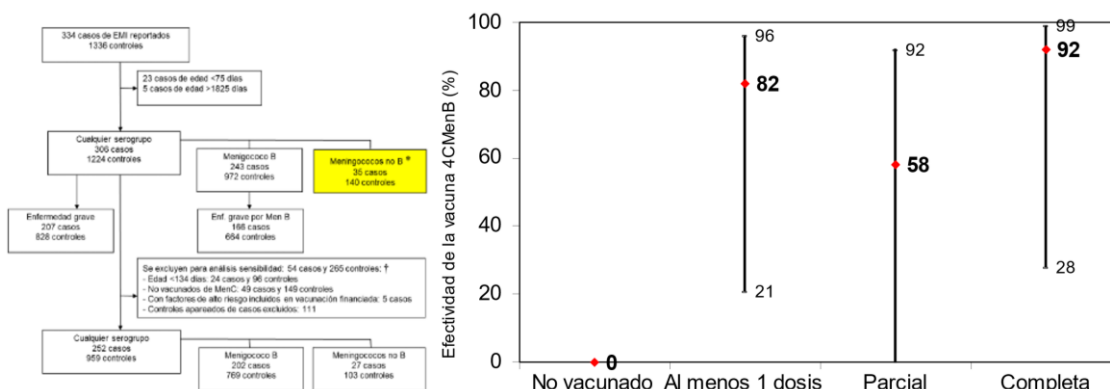
- Efectividad para prevenir EMI por serogrupo B** (figura 13): La EV en los que han recibido al menos una dosis es del 64% (IC95%: 41-78%) y del 50% (IC95%: 3-75%) y 71% (IC95%: 45-85%) cuando se ha recibido una pauta parcial o completa respectivamente.

Figura 13. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos de enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B.



- **Efectividad para prevenir casos de EMI por serogrupo no B (W, Y, no grupables)** (figura 14): La EV en los que han recibido al menos una dosis es del 82% (IC95%: 21-96%). Del 58% (IC95%: -130-92%) y 92% (IC95%: 28-99%) cuando se ha recibido una pauta parcial o completa respectivamente.

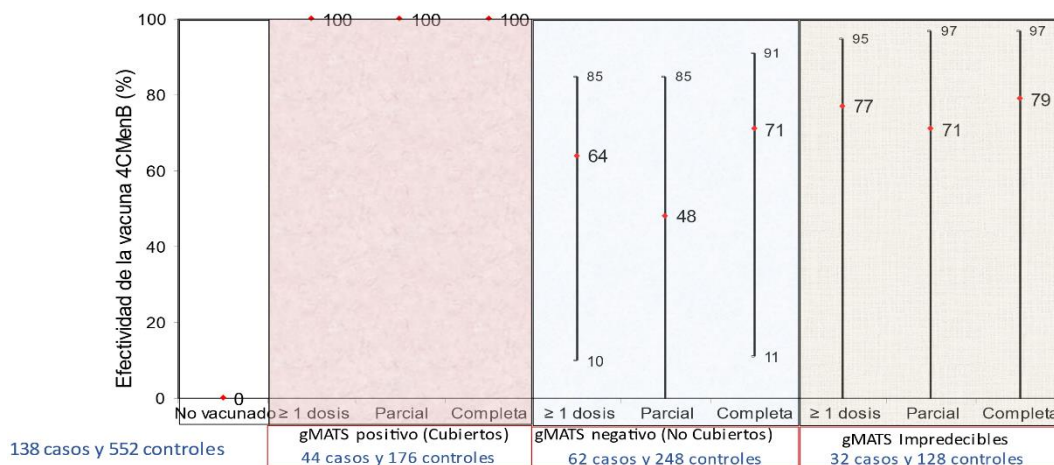
Figura 14. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos de enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo no B.



- **Efectividad para prevenir EMI por serogrupo B según gMATS** (figura 15): La EV para la prevención de EMI por meningococo B gMATS+ (potencialmente cubiertos por la vacuna) es del 100%, tanto para los que han recibido una o más dosis, como para los vacunados de forma parcial o completa. La EV para la prevención de EMI por meningococo B gMATS- (no cubiertos por la vacuna), es del 64% (IC95%: 10-85%) para los que han recibido al menos una dosis del 48% (IC95%: -75-85%) para la vacunación parcial y del 71% (IC95%: 11-91%) para la vacunación completa. La EV para la prevención de EMI por meningococo B gMATS no predecibles es del 77% (IC95%: -10-95%) para los que han recibido al menos una dosis, del 71% (IC95%: -113-97%) para la vacunación parcial y del 79% (IC95%: -84-97%) para la vacunación completa.



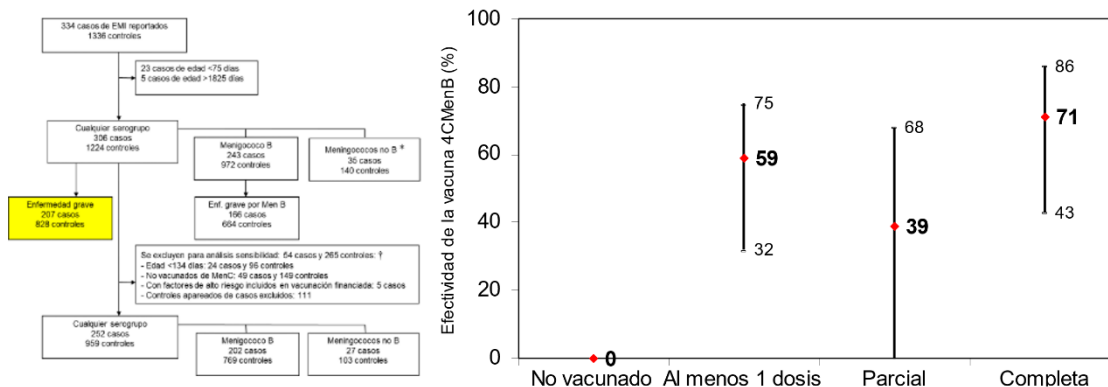
Figura 15. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir enfermedad meningocócica invasiva del grupo B según gMATS.



### 3. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos graves de EMI

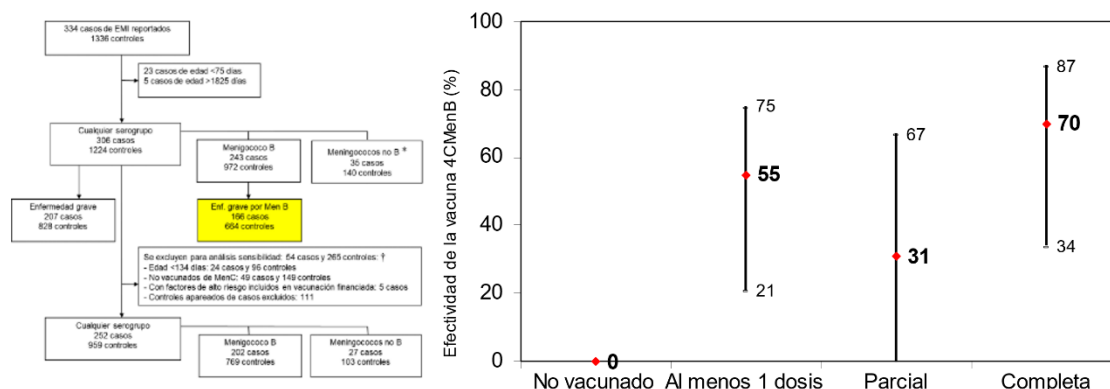
- **Efectividad para prevenir casos graves de EMI por cualquier serogrupo (figura 16):** La EV en los que han recibido al menos una dosis es del 59% (IC95%: 32-75%). Las estimaciones de EV son del 39% (IC95%: -14-68%) y 71% (IC95%: 43-86%) cuando se ha administrado una vacunación parcial o completa respectivamente.

Figura 16. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir enfermedad meningocócica invasiva grave por cualquier serogrupo.



- **Efectividad para prevenir casos graves de EMI por serogrupo B (figura 17):** La EV en los que han recibido al menos una dosis es del 55% (IC95%: 21-75%). Las estimaciones de EV son del 31% (IC95%: -42-67%) y 70% (IC95%: 34-87%) cuando se ha administrado una vacunación parcial o completa respectivamente.

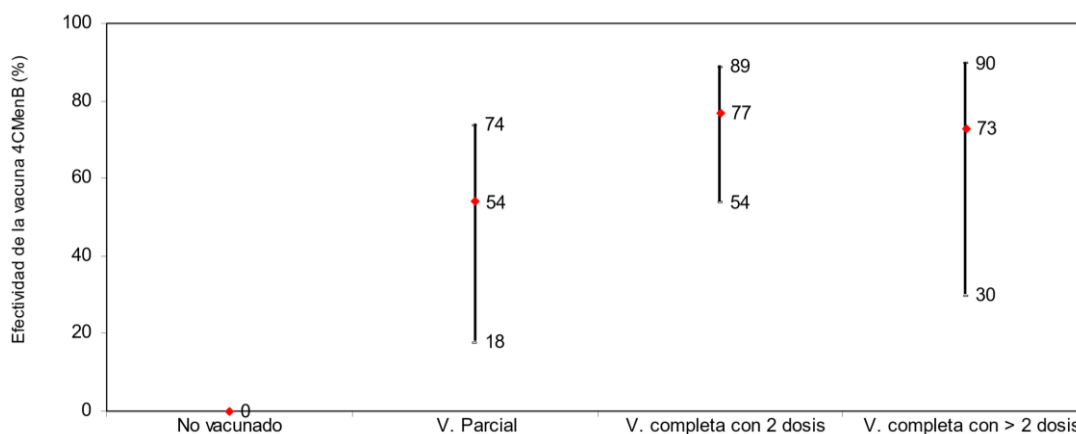
Figura 17. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos graves de enfermedad meningocócica invasiva grave por serogrupo B.



#### 4. Efecto de diferentes factores en la EV 4CMenB para prevenir la EMI de cualquier serogrupo

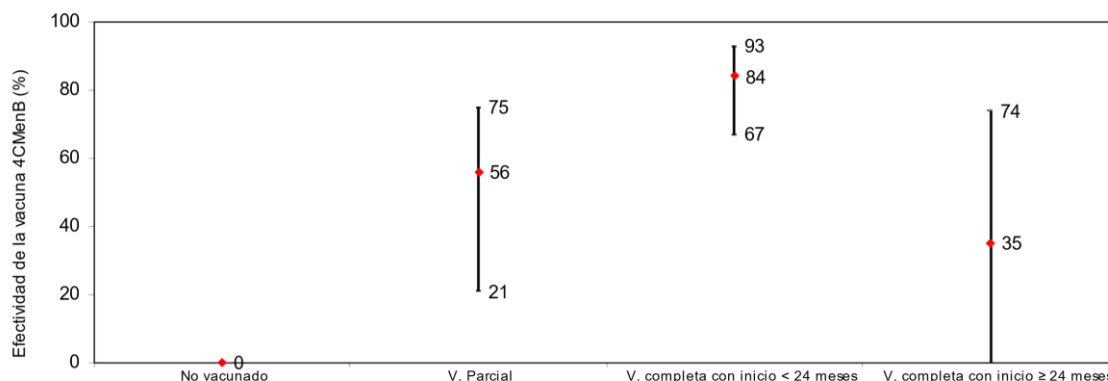
- **Efectividad para prevenir casos de EMI por cualquier serogrupo según el número de dosis recibidas** (figura 18): La EV de la vacunación parcial con 4CMenB es del 54% (IC95%: 18-74%). La EV de la vacunación completa con dos dosis de 4CMenB en la prevención de casos de EMI por cualquier serogrupo es del 77% (IC95%: 54-89%). La EV de la vacunación completa con más de dos dosis de 4CMenB en la prevención de casos de EMI por cualquier serogrupo es del 73% (IC95%: 30-90%).

Figura 18. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos de enfermedad meningocócica invasiva por cualquier serogrupo según el número de dosis recibidas.



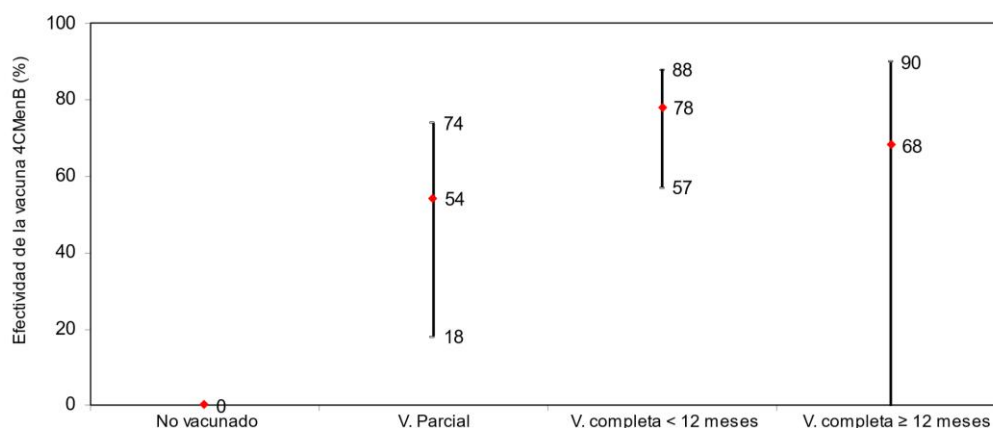
- **Efectividad para prevenir casos de EMI por cualquier serogrupo según la edad al iniciar la vacunación** (figura 19): La EV de la vacunación parcial con 4CMenB en este modelo, es del 56% (IC95%: 21-75%). La EV de la vacunación completa de 4CMenB en la prevención de casos de EMI por cualquier serogrupo cuando se inicia la vacunación antes de 24 meses es del 84% (IC95%: 67-93%). La EV de la vacunación completa de 4CMenB en la prevención de casos de EMI por cualquier serogrupo cuando se inicia la vacunación a partir de 24 meses es del 35% (IC95%: -65-74%).

Figura 19. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos de enfermedad meningocócica invasiva por cualquier serogrupo según la edad al iniciar la vacunación.



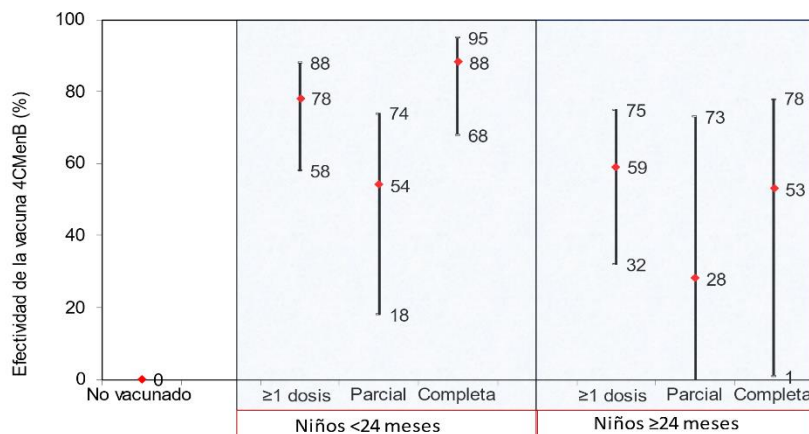
- **Efectividad para prevenir casos de EMI por cualquier serogrupo según el tiempo transcurrido desde la última dosis** (figura 20): La EV de la vacunación parcial con 4CMenB en este modelo, asciende al 54% (IC95%: 18-74%). La EV de la vacunación completa de 4CMenB en la prevención de casos de EMI por cualquier serogrupo cuando han transcurrido menos de 12 meses desde que recibieron la última dosis de 4CMenB es del 78% (IC95%: 57-88%). La EV de la vacunación completa de 4CMenB en la prevención de casos de EMI por cualquier serogrupo cuando han transcurrido 12 o más meses desde que recibieron la última dosis de 4CMenB es del 68% (IC95%: -4-90%).

Figura 20. Efectividad de la vacuna 4CMenB para prevenir casos de enfermedad meningocócica invasiva por cualquier serogrupo según tiempo transcurrido desde la última dosis.



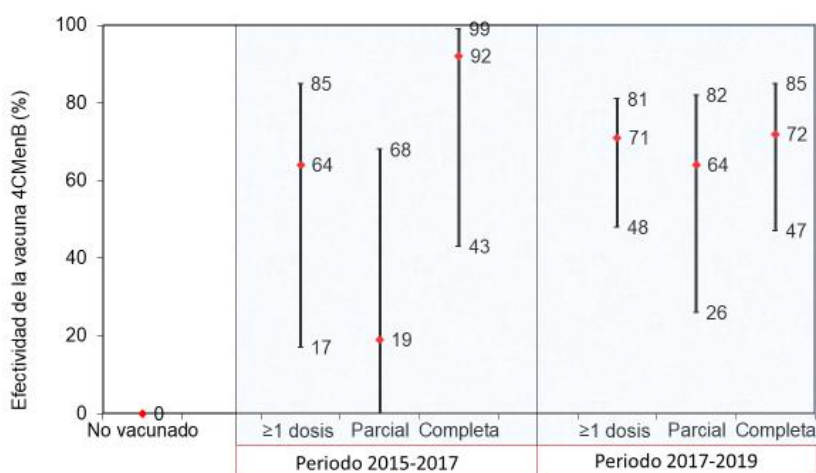
- **Efectividad para prevenir casos de EMI de cualquier serogrupo por edad a la fecha de diagnóstico del caso** (figura 21): Cuando la enfermedad aparece antes de los 24 meses de edad, la EV de haber recibido al menos una dosis de 4CMenB asciende al 78% (IC95%: 58-88%), al 54% (IC95%: 18-74%) con la vacunación parcial y al 88% (IC95%: 68-95%) con la vacunación completa. Cuando la enfermedad aparece a partir de los 24 meses de edad, la EV de haber recibido al menos una dosis de 4CMenB es del 59% (IC95%: 32-75%), desciende al 28% (IC95%: -92-73%) con la vacunación parcial y llega al 53% (IC95%: 1-78%) con la vacunación completa.

Figura 21. Efectividad de la vacuna 4CMenB en la prevención de casos de enfermedad meningocócica invasiva por cualquier serogrupo por edad a la fecha de diagnóstico del caso.



- **Efectividad para prevenir casos de EMI de cualquier serogrupo por edad a la fecha de diagnóstico del caso y por periodo** (figura 22): Durante el periodo 2015-2017, la EV de haber recibido al menos una dosis de 4CMenB asciende al 64% (IC95%: 17-85%); al 19% (IC95%: -104-68%) con la vacunación parcial y al 92% (IC95%: 43-99%) con la vacunación completa. En el segundo periodo 2017-2019, la EV de haber recibido al menos una dosis de 4CMenB es del 71% (IC95%: 48-81%), desciende al 64% (IC95%: 26-82%) con la vacunación parcial, llega al 72% (IC95%: 47-85%) con la vacunación completa.

Figura 22. Efectividad de la vacuna 4CMenB en la prevención de casos de enfermedad meningocócica invasiva por cualquier los serogrupo por edad y por periodo.



### 3.2.2. Conclusiones

1. La vacunación con 4CMenB es efectiva en la prevención de EMI. Las estimaciones de la EV para el serogrupo B fueron del 71% para vacunación completa, del 50% para vacunación parcial y del 64% para al menos una dosis.
2. El tamaño del estudio fue pequeño para realizar otros análisis diferentes al cálculo de la EV para prevenir casos de EMI por MenB y cualquiera de los casos, por lo que otros resultados deben interpretarse con cautela.
3. Debido a que la vacuna 4CMenB estaba disponible para compra privada, un nivel socioeconómico más alto podría haberse asociado con una mayor cobertura de vacunación y con una menor incidencia de EMI. Este posible factor de confusión solo fue controlado parcialmente por el emparejamiento por provincia de nacimiento y residencia, y podría haber resultado en una sobreestimación del efecto.
4. Para las cepas cubiertas por la vacunación según la técnica gMATS la EV es del 100%, por lo tanto, esta técnica puede ser utilizada para valorar el potencial preventivo de la vacuna 4CMenB.

### 3.3. Efectividad e impacto en otros países, seguridad, protección cruzada

#### 3.3.1. Vacuna 4CMenB

##### Efectividad e impacto de la vacuna 4CMenB en uso sistemático en programas de vacunación

El primer país en introducir la vacuna en el calendario infantil de vacunación fue el Reino Unido en septiembre de 2015 con un esquema de vacunación de 2, 4 y 12-13 meses, acompañado de una campaña de captación oportunista para los niños de 3 y 4 meses de edad<sup>49</sup>. La primera evaluación de la efectividad e impacto la llevaron a cabo en Inglaterra con los casos de enfermedad meningocócica diagnosticados entre septiembre 2015 y junio 2016 en un estudio observacional de cohortes. La efectividad la estimaron mediante el método de *screening* y el impacto lo calcularon comparando el número de casos en niños pertenecientes a la población diana para la vacunación con las cohortes equivalentes, en los cuatro años previos y con los casos en los niños no pertenecientes a la población diana. Con coberturas de un 95,5% para una dosis y de 88,6% para dos, la efectividad para dos dosis y para todos los casos de enfermedad meningocócica B en los menores de 12 meses fue del 82,9% (24-95) y del 94,2% frente a los casos cubiertos por la vacuna. Comparando con el periodo prevacunado se constató una reducción del 50% en la ratio de la tasa de incidencia (37 casos frente a 74) con una ratio de la tasa de incidencia de 0,50 (0,36-0,71). La efectividad para una dosis de vacuna fue del 22,0% (-105-67)<sup>50</sup>.

En 2020 se publicó un segundo estudio sobre la efectividad y el impacto de la vacunación en los primeros tres años de la inclusión de la vacuna 4CMenB en el programa de vacunación<sup>51</sup>. La efectividad de la intervención se estimó con el método indirecto de *screening* y el impacto mediante la comparación de la incidencia observada con la esperada, en base a la encontrada en los cuatro años previos a la vacunación en cohortes equivalentes y con el uso de tendencias de enfermedad en las cohortes de niños menores de 5 años no pertenecientes a la población diana para la vacunación. Las coberturas para series primarias en 2018 llegaron al 92,5% para el primer año de vida y del 87,9% para tres dosis recibidas hasta los 2 años. En el periodo septiembre 2015 a agosto 2018, la incidencia de enfermedad meningocócica B fue significativamente inferior (75%) en las cohortes en las que todos los niños eran diana para recibir la vacuna respecto de la esperada (63 frente a 253), con una ratio de la tasa de incidencia de 0,25 (0,19-0,36). La EV ajustada fue del 52,7% (-33-83) para dos dosis de primovacuna y del 59,1% (-31-87) para dos dosis de primovacuna más la dosis de recuerdo al año de edad. En conjunto y en las cohortes elegibles, se estimaron en 277 los casos evitados. En estimaciones posteriores que utilizaron análisis bayesianos de modelos de regresión de Poisson basados en la incidencia de enfermedad meningocócica B en vacunados y no vacunados, la efectividad tras dos dosis fue del 78,7% (71-84) y del 80,1% (70-87) para tres dosis<sup>52</sup>.

Aunque disponible desde 2013, la vacuna 4CMenB no se incluyó en el calendario oficial de Portugal hasta 2020 cuando se comenzó a administrar a los nacidos a partir de 2019<sup>53</sup>. Hasta ese momento se prescribía en el mercado privado por recomendación de la Sociedad Portuguesa de Pediatría<sup>54</sup> alcanzando coberturas del 56,7% en la cohorte de 2018. Con los datos procedentes de ese mercado se diseñó un estudio de casos y controles apareados para evaluar la efectividad de la vacuna 4CMenB en niños con al menos 74 días de vida y adolescentes de hasta 18 años que habían padecido enfermedad invasiva entre octubre 2014 y marzo 2019 y que habían recibido asistencia especializada en 31 hospitales<sup>55</sup>. Con un MATS de los aislamientos del 67,9% (2012-2015) y un índice MenDeVar<sup>56</sup> (2012-2019) del 73,5%<sup>57</sup> la efectividad fue del 79% (45-92) en los completamente vacunados<sup>B</sup> y del 82% (56-92) en aquellos que habían recibido al menos una dosis. Solo 1 de los 11 casos completamente vacunados y con enfermedad invasiva por cualquier serogrupo, fue por MenB que expresaba uno de los antígenos incluidos en la vacuna 4CMenB (PorA 1.4). Ninguno de los 11 falleció o presentó secuelas comparado con el 26% de los 87 no vacunados que sí presentaron uno u otro desenlace.

En Italia, las regiones de Toscana y Véneto se adelantaron a la recomendación nacional de vacunación de manera que en la región de la Toscana se incluyó la vacunación para los nacidos a partir de enero de 2014 en esquema 2, 4, 6 y 12-13 meses y en Véneto comenzó la vacunación en 2015 en régimen de tres dosis a los 7, 9 y 15 meses<sup>58</sup>. Para conocer la efectividad (método de *screening*) y el impacto de la vacunación se diseñó un estudio observacional retrospectivo de la incidencia de enfermedad invasiva por *N. meningitidis* serogrupo B en los periodos pre y posvacunales. El análisis de los datos para Toscana incluyó los disponibles en los registros entre 2006 y 2018 y entre 2007 y 2018 para Véneto. Las coberturas de vacunación a los 24 meses superaron el 80% para ambas regiones excepto para los nacidos en el primer año de introducción de la vacuna. En Toscana se diagnosticaron 31 casos en los menores de 5 años y 4 casos en los periodos pre y posvacunación, respectivamente y en Véneto 34 y 7 casos en los menores de 4 años, respectivamente. La EV estimada fue del 93,6% (55-91) y del 91,0% (60-98) en Toscana y Véneto, respectivamente. El porcentaje de reducción de la enfermedad en Toscana, donde se inició más precozmente la vacunación, fue del 68% y del 94% al considerar todos los menores de 5 años vacunados y no vacunados o solo las cohortes vacunadas, respectivamente. En Véneto el impacto fue del 31% al incluir casos en vacunados y no vacunados y del 90% al considerar solo los casos vacunados.

En el estado de South Australia se introdujo la vacuna 4CMenB en octubre de 2018 para los menores de 3 años y en 2019 para los de 15 a 20 años. Se midió su efectividad por el método de *screening* y de casos y controles y el impacto por las tasas de las ratios de incidencia comparativas entre el número de casos tras la introducción de la vacuna y los de edades equivalentes durante los años previos. El MATS de los aislamientos alcanzaba el 90%<sup>59</sup>. A los dos años de la introducción de la vacuna en la infancia la cobertura fue del 94,9% para una dosis, del 91,4% para dos y 79,4% para tres dosis.

En los adolescentes la cobertura con una y dos dosis llegó al 77,1% y al 69,0%, respectivamente. La incidencia en esos primeros dos años se redujo significativamente en los de 12 semanas a 11 meses con una ratio ajustada de las tasas de incidencia de 0,40 (0,23-0,69), pero no en los de 1 año (0,79 [0,16-3,87]), 2 años (0,75 [0,18-3,14]) o 4 años (3,0 [0,47-18,79]). En los de 3 y 5 años no pudo calcularse por no registrarse casos<sup>60</sup>. En los adolescentes de 15 a 18 años y en los primeros dos años tras la implantación, la ratio de la tasa ajustada de incidencia fue 0,27 (0,06-1,16) lo que supone una reducción del 73% y de 1,20 (0,70-2,06) en los de 19 a 21 años en el primer año. Respecto a la efectividad de la vacuna 4CMenB en los niños, se estimó en 94,2% (37-99) con el método de *screening* y de 94,7% (40-99) al emplear el método de casos y controles.

Durante los dos primeros años tras la introducción de la vacuna no se notificaron casos de enfermedad meningocócica por serogrupo B en adolescentes y adultos jóvenes (efectividad del 100% aunque no se pudieron calcular los intervalos de confianza<sup>60</sup>).

---

<sup>B</sup> Completamente vacunados: Dos o más dosis hasta los 16 meses y bien dos o más dosis en primer año más un recuerdo en el segundo o dos o más dosis después del primer año si >16 meses.

## Seguridad de la vacuna 4CMenB poscomercialización

El análisis de un sistema pasivo de vigilancia poscomercialización de efectos adversos posvacunales en Italia (Apulia) que incluyó 214 declaraciones tras 807.446 dosis administradas entre 2014 y 2019, los más comunes fueron el dolor en el lugar de la inyección y la fiebre. La tasa de declaración de síntomas neurológicos fue de 8,8 por cada 100.000 dosis, destacando la cefalea, agitación y el síndrome de hipotonía-hiporreactividad (1,4/100.000). Destacar de este trabajo que en el 85,6% de los reportes la vacuna 4CMenB se administró de forma aislada<sup>61</sup>.

En cuanto a patologías específicas, se diseñó en el Reino Unido un estudio observacional poscomercialización para evaluar las tasas de incidencia de convulsiones, convulsiones febriles, enfermedad de Kawasaki, anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré y encefalomiелitis aguda diseminada declaradas a las bases de datos de Atención Primaria entre 2015 y 2018<sup>62</sup>. El estudio incluyó a 107.231 niños de 1 a 18 meses que habían recibido al menos una dosis de 4CMenB. La tasa de incidencia en el periodo primario de riesgo (6 días para convulsiones y 28 días para enfermedad de Kawasaki) fue de 9,4/1.000 (6,8-12,6) personas-año para convulsiones y de 6,2/1.000 (3,9-9,3) personas-año para las convulsiones febriles y 27,3/100.000 (7,4-69,8) personas-año para la enfermedad de Kawasaki. A lo largo del periodo de observación no se identificaron casos de síndrome de Guillain-Barré, de encefalomiелitis aguda diseminada ni de anafilaxia en el periodo de riesgo (30 días).

En una serie de casos autocontrolados llevado a cabo en Inglaterra se evaluó el riesgo de padecer enfermedad de Kawasaki tras la recepción de vacuna antineumocócica conjugada o vacuna 4CMenB<sup>63</sup> en menores de 2 años. Para esta última vacuna la incidencia relativa tras una o dos dosis fue 1,03 (0,51-2,05) y 0,64 (0,08-5,26) para tres dosis en un periodo ventana de riesgo de 0 a 28 días.

A la vista de que, en un sistema activo de vigilancia de efectos adversos poscomercialización en la región de Quebec (Canadá), se identificó un aumento inesperado de casos de síndrome nefrótico tras la vacunación con 4CMenB<sup>64</sup>, se llevó a cabo en Inglaterra un estudio ecológico para evaluar si tras la introducción de la vacuna habían aumentado las tasas de esta patología<sup>65</sup>. Los resultados de la evaluación no evidenciaron un riesgo incrementado con unas ratios de las tasas de incidencia pre y posvacunación de 1,06 (0,72-1,58), de 0,81 (0,56-1,19), de 1,18 (0,84-1,66) y de 0,91 (0,69-1,21) para los vacunados con 2-5, 6-11 meses, 12-17 y 18-23 meses, respectivamente.

Dado que en el Reino Unido se aconseja la administración de paracetamol profiláctico en el momento de la vacunación seguido de dos dosis más, separadas por 4-6 horas, con el objetivo de reducir las tasas de fiebre posvacunal, se planteó un estudio retrospectivo en prematuros ingresados en unidades neonatales en las primeras ocho semanas de vida para evaluar si la vacuna 4CMenB se asociaba con un aumento de efectos adversos en las 48 horas posvacunación y el impacto de la profilaxis en la aparición de efectos adversos<sup>66</sup>. Comparado con el periodo previo a la inclusión de la vacuna (periodo 1), más lactantes en el periodo en el que no se administraba paracetamol profiláctico (periodo 2) tuvieron temperaturas superiores a 37,5°C, precisaron *screening* séptico y antibioterapia intravenosa. En el periodo en el que se comenzó a utilizar la profilaxis (periodo 3) menos lactantes experimentaron fiebre y antibioterapia en relación al segundo periodo con cifras similares a las del primer periodo.

En una revisión sistemática con meta-análisis con datos hasta febrero 2017 los efectos adversos potencialmente graves más comunes fueron las convulsiones febriles, la artritis y la enfermedad de Kawasaki. La incidencia de los mismos fue de 5,4 (3,8-7,4) por cada 1.000 vacunados y de 1,2 (0,1-4,4) en los controles<sup>67</sup>.

Se dispone de una revisión de los datos del sistema pasivo de vigilancia de los Estados Unidos (*Vaccine Adverse Events Reporting System* -VAERS-) en adolescentes, con notificaciones de reacciones adversas acaecidas entre 2015 y 2018, tras la administración de más de 5,6 millones de dosis<sup>68</sup> y 1.867 declaraciones (332 por millón de dosis distribuidas). El 60% correspondieron a mujeres. La mayoría de ellas se clasificaron como no graves siendo las más frecuentes el dolor local, fiebre, síncope y cefaleas. Un hallazgo identificado con una mayor frecuencia de la esperada fue la motilidad restringida e hinchazón en el miembro de la inoculación.

En un ensayo controlado y aleatorio en 30.522 adolescentes del estado de South Australia (edad media de 16 años), en el que había escuelas de intervención o de control, llevado a cabo en 2017 y 2018, se declararon 193 efectos adversos con una tasa de declaraciones del 0,32%. Se

reportaron más comúnmente en mujeres (OR ajustado: 1,409, [1,002-1,980]). Los más frecuentes fueron reacciones locales, cefaleas y náuseas, especialmente después de la primera dosis. Nueve fueron graves y se consideraron como posible o probablemente relacionadas con la vacuna o con su administración<sup>69</sup>.

### **Protección frente a serogrupos no incluidos en la vacuna 4CMenB (protección cruzada)**

Dado que uno o varios de los antígenos de los que se compone la vacuna 4CMenB (PorA, fHbp, NadA y NHBA) están presentes en otros serogrupos de *N. meningitidis*, es posible que la vacuna pudiera proteger frente a la enfermedad invasiva causada por serogrupos no B. En el análisis de una colección de 147 aislamientos no B (C, W e Y) procedentes de varios países europeos y de Brasil, 109 (74,1%) fueron eliminados por el suero de lactantes vacunados con títulos de ABSH que oscilaban entre  $\geq 4$  y  $\geq 128$ . Los serogrupos más susceptibles a la lisis fueron MenY (94%), MenW (80%) y MenC (64%)<sup>70</sup>.

En un ensayo clínico abierto y aleatorio con niños de hasta 13 semanas que recibieron la vacuna 4CMenB en esquema 2, 4 y 12 meses, junto con la vacuna antineumocócica de trece serotipos en esquema 2+1 o 1+1, únicamente el 2,1-2,4% de los participantes tenían títulos de anticuerpos bactericidas del suero con suero de conejo (ABSr)  $\leq 8$  frente a MenC tras las series primarias<sup>71</sup>. No obstante, no se pudo confirmar o descartar protección cruzada en la vida real dado que las cepas causantes de enfermedad en el Reino Unido eran distintas de la cepa utilizada para la determinación de la actividad bactericida sérica -cepa recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para usar en el test-.

En Inglaterra y Gales se analizaron 6 aislamientos de MenW:cc11 para determinar la lisis por el suero de niños que recibieron la vacuna 4CMenB en esquema 2+1<sup>72</sup>. Los títulos ABSH fueron superiores a 1:32 frente a todos ellos, básicamente por poseer esos meningococos los alelos para NadA 2/3.

En la vida real ya hay evidencias que avalan la protección de la vacuna 4CMenB frente a la EMI por MenW. Autores de Inglaterra analizaron el descenso en el número de casos de la cepa epidémica MenW:cc11 en menores de 5 años cuatro años antes y después de la introducción de la vacuna 4CMenB en el país<sup>73</sup>. En el modelo que evaluaba el impacto directo de la vacuna en la enfermedad invasiva, se observó un menor número de casos en las cohortes diana para vacunación que habían recibido dos o más dosis de la vacuna del previsto, en base a los cambios en las cohortes no diana. La reducción de los casos de enfermedad invasiva en el conjunto de las cohortes elegibles fue 98 (34-201). El descenso fue significativo en los de 18 a 52 semanas de edad en las temporadas 2016/17 y 2018/19 y en los de 1 año en la temporada 2017/18. A diferencia de lo observado para la enfermedad meningocócica por serogrupo B, la letalidad de la enfermedad por serogrupo W fue inferior, pero no significativa, en relación a los niños no vacunados o que solo habían recibido una dosis de vacuna. Por otra parte, la tasa de ingresos en la UCI fue similar en ambos grupos. Dado que se implantó de manera simultánea la vacunación de los lactantes con 4CMenB y la de los adolescentes con MenACWY, existe una incertidumbre considerable acerca del peso específico de cada una de las vacunas en el descenso del número de casos en el lactante. Los autores piensan que sus análisis indican que se han evitado más casos por el impacto indirecto del programa de vacunación con MenACWY del adolescente que por la protección directa derivada de la vacuna 4CMenB, aunque ambas estrategias se consideraron efectivas.

### **Protección frente a *Neisseria gonorrhoeae***

Los primeros datos de que una vacuna antimeningocócica frente al serogrupo B podía reducir la incidencia de infección gonocócica surgieron en Nueva Zelanda, donde con motivo de un importante brote epidémico por MenB se puso en marcha una campaña masiva de vacunación en los menores de 20 años entre 2004 y 2008. La plataforma de la vacuna que se utilizó, MeNZB, se basaba en un aislamiento de la cepa causante de la epidemia, NZ98/254<sup>74</sup>. El análisis de la respuesta inmune tras la vacunación con tres dosis mostró que la vacuna MeNZB inducía anticuerpos frente a *N. gonorrhoeae*<sup>75</sup> y por otra parte se comprobó que el antígeno NHBA de la vacuna 4CMenB tenía una secuencia aminoácida similar en un 73% a la correspondiente del gonococo<sup>76</sup>.



En un estudio retrospectivo de casos y controles en Nueva Zelanda se evaluó la efectividad de tres dosis de la vacuna MeNZB frente a la gonorrea en adultos jóvenes de 15 a 30 años<sup>77</sup>. Se observó que los vacunados tenían menor probabilidad de ser casos respecto de los controles (OR ajustado: 0,69 [0,61-0,79]) con una EV estimada frente a la gonorrea y tras los ajustes por etnia, deprivación, área geográfica y sexo del 31% (21-39) aunque iba descendiendo con el paso del tiempo. En el mismo país y en un estudio retrospectivo de cohortes, la efectividad frente a hospitalizaciones asociadas a la gonorrea fue del 24% (1-42)<sup>78</sup>.

Las experiencias más recientes en relación a este punto provienen de Australia, Canadá y de los Estados Unidos:

- En el primer país se diseñó un estudio de casos y controles en el que estos últimos eran pacientes con infección por *Chlamydia*<sup>60</sup>. Tras excluir los casos con co-infección durante el primer episodio de gonorrea la efectividad para dos dosis fue del 31,6% (1,6-52,5) en relación a los no vacunados. Tras excluir los casos con co-infección por *Chlamydia* durante el primer o en episodios recurrentes de gonorrea la efectividad estimada de dos dosis fue del 34,7% (5,5-54,9).
- En Canadá, y con motivo de la campaña de vacunación en Saguenay-Lac-Saint-Jean en 2014 en la que la población menor de 20 años recibió la vacuna 4CMenB, se registraron 231 casos de gonorrea en los mayores de 14 años (tasa de incidencia de 8,4/100.000 personas-año) entre 2006 y 2017 con un descenso en el número de casos y en la tasa de incidencia en el periodo posvacunación mientras que aumentó en los de 21 o más años. El riesgo de padecer gonorrea se redujo en un 59% (-22-84)<sup>79</sup>.
- Un estudio observacional retrospectivo en los Estados Unidos también evaluó el efecto de la vacuna 4CMenB frente a la gonorrea en población de entre 16 y 23 años<sup>80</sup>. Para ello se identificaron en los registros de Nueva York y de Filadelfia los casos de gonorrea confirmada y de *Chlamydia* en personas de 16 a 23 años y los vincularon a los registros de vacunación para determinar el estado de vacunación con 4CMenB (dos, una o ninguna dosis) en el momento de la infección. Al comparar con la ausencia de vacunación, el haber recibido dos o una dosis protegió de la gonorrea, con ratios ajustadas de prevalencia de 0,60 (0,47-0,77) y 0,74 (0,63-0,88), lo que supone una efectividad de la vacuna del 40% (23-53) y 26% (12-37), respectivamente.
- Investigadores del Kaiser Permanente Southern California llevaron a cabo un estudio de cohortes apareadas para examinar la asociación de la vacuna 4CMenB con gonorrea en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 30 años) que recibieron esa vacuna o la antimeningocócica conjugada tetravalente MenACWY<sup>81</sup>. El estudio incluyó 6.641 personas que recibieron al menos una dosis de 4CMenB que se aparearon con 26.471 receptores de MenACWY. Las vacunas se administraron entre 2016 y 2019. A lo largo del periodo de seguimiento las tasas de incidencia de gonorrea por 1.000 personas-año fueron 2,0 (1,3-2,8) para los vacunados con 4CMenB y de 5,2 (4,6-5,8) para los vacunados con MenACWY. En análisis ajustados las tasas de gonorrea fueron un 46% inferiores (RR:0,54 [0,34-0,86]) en los receptores de 4CMenB. Por otra parte, las tasas de infección por *Chlamydia* fueron similares en ambos grupos de vacunados (RR:0,98 [0,82-1,17]).

### Impacto de la vacuna 4CMenB sobre el transporte nasofaríngeo

Teniendo presente que el transporte nasofaríngeo es el precursor necesario de la EMI y que además se considera como un agente inmunizador, el impacto de una vacuna sobre el mismo es de gran importancia<sup>82,83</sup>. Existen pocos trabajos en los que se evalúe la tasa de portadores nasofaríngeos de *Neisseria meningitidis*. Según el estudio "B Part of It"<sup>84</sup>, un estudio longitudinal realizado en el sur de Australia, la tasa de portación en una muestra de 421 personas con una edad media de 18,5 años fue del 6,2%, describiendo como principales factores de riesgo que incrementan el riesgo de portación acudir a bares más de una vez por semana (OR: 9,07 [2,44-33,72]) o besos íntimos (OR: 4,37 [1,45-13,14]). Tras un seguimiento de 3 meses, la tasa de portadores aumentó al 8,6%.

Como ya se indicó en el documento anterior *Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva*<sup>4</sup> del año 2019 del Grupo de trabajo vacunación frente a EMI

de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, con la evidencia disponible en ese momento no se evidenciaba influencia de la vacunación con 4CMenB en la portación nasofaríngea ni sobre la transmisión comunitaria tras ensayos clínicos realizados en universitarios ingleses<sup>85</sup>. Por esta ausencia de efecto sobre el transporte nasofaríngeo en adolescentes<sup>86</sup>, el Reino Unido no incluye a los adultos jóvenes dentro de su programa nacional de inmunización frente a meningococo B. Tampoco se vio este efecto sobre la transmisión comunitaria durante su uso en brotes epidémicos universitarios en los Estados Unidos<sup>87</sup>.

Tras la publicación de dicho documento, ha aparecido nueva evidencia científica, pero toda en el mismo sentido. Diferentes estudios realizados en la misma región de Australia, encuadrados dentro del estudio “B Part of It”, no mostraron que la vacunación con dos dosis de 4CMenB redujese la portación nasofaríngea de meningococo, incluyendo la del serogrupo B. En un ensayo controlado aleatorizado en grupos paralelos<sup>88</sup> con un total de 24.269 adolescentes de 15 a 18 años (12.746 en el grupo de vacunación y 11.523 en el grupo control), se realizó un seguimiento de 12 meses tras la vacunación del grupo intervención, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas en la tasa de portadores nasofaríngeos de cualquier serogrupo de *N. meningitidis* (OR: 0,85 [0,70-1,04]), ni tampoco en las tasas de MenB (OR: 1,10 [0,81-1,47]) en este grupo con respecto al grupo control. Una publicación posterior relacionada con el mismo estudio<sup>89</sup> concluye que, además, no parece que la vacunación de los estudiantes reduzca la densidad de portación nasofaríngea de meningococo tras 12 meses de la vacunación. Un estudio transversal realizado en la misma región y repetido en los años 2018, 2019 y 2020 en personas de 17 a 25 años<sup>90</sup>, con unas tasas de vacunación con 4CMenB del 43, 78 y 76%, respectivamente, concluyó que un aumento en la tasa de vacunación no se asoció a una disminución estadísticamente significativa en la proporción de portadores nasofaríngeos, ni para cualquier serogrupo de *N. meningitidis*, ni para MenB. Sin embargo, tras ajustar por potenciales factores de confusión, la tasa de portadores nasofaríngeos de cualquier meningococo fue significativamente menor en el grupo de vacunados que en el de no vacunados (OR ajustado: 0,83 [0,70-0,98]). A pesar de no evidenciarse en esta cohorte estudiada en el sur de Australia<sup>91</sup> una reducción en las tasas de portadores nasofaríngeos de meningococo en los adolescentes vacunados con 4CMenB, sí que se observó una reducción de EMI por serogrupo B en ellos. Esta protección directa es la que llevó al gobierno de la región a financiar la vacunación en éste y otros grupos de edad.

### Duración y persistencia de la respuesta inmune

En un estudio de fase IIIb<sup>92</sup> de extensión en el que participaron lactantes vacunados con esquemas diferentes se evaluó la inmunogenicidad entre los 24-36 meses después de la vacunación. Se constató que las GMTs y el porcentaje de niños con ABSH  $\geq 4$  disminuyeron en todos los grupos de edad, siendo el nivel de anticuerpos protectores variable entre el 36% y el 93% según los diferentes antígenos. En los grupos de seguimiento de 35 a 47 meses de edad, los porcentajes de participantes con títulos de ABSH  $\geq 4$  oscilaron entre 51% y 61% para fHbp, 84% y 93% para NadA, 38% y 56% para PorA y 36–45% para NHBA. Los porcentajes de niños de 4-7 años y de 8-12 años que recibieron dos dosis entre los 2-5 o los 6-10 años de edad con títulos de ABSH  $\geq 4$  oscilaron entre el 52-58% para fHbp, el 79-85% para NadA, 29–50% para PorA y 42–66% para NHBA a los 24-36 meses después de la última vacunación en el estudio principal. Los esquemas de vacunación con mayor número de dosis en lactantes ofrecieron una ligera mayor persistencia para todos los antígenos excepto para NHBA, respecto al grupo de vacunados en edad escolar con esquema de dos dosis.

Los estudios de dosis de recuerdo<sup>93</sup> en niños vacunados a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad cuyo objeto era el de evaluar la inmunogenicidad de una dosis de recuerdo a los 40-44 meses de edad mostraron, en el análisis previo a la vacunación de recuerdo, que el porcentaje que tenían títulos ABSH  $\geq 1:4$  era del 65% (38-86) para la cepa 44/76-SL (fHbp), del 76% (50-93) para la cepa 5/99 (NadA), del 67% (38-88) para la cepa M10713 (NHBA) y solamente el 41% para NZ98/254 (PorA). Estos datos fueron evaluados en una muestra pequeña. En el caso de los niños vacunados con una sola dosis de 4CMenB a los 12 meses de edad se observó que en el análisis basal el 25% y el 38% de los niños que recibieron a los 12 meses la vacuna tenían títulos de ABSH  $\geq 1:4$  para las cepas M10713 (NHBA) y 44/76-SL (fHbp), respectivamente, mientras que para las cepas 5/99 (NadA) y NZ98/254 (PorA), estas proporciones fueron del 0%. Además, se evaluó la inmunogenicidad frente a cepas adicionales (M00-242922, M01-240101, M01-240364)

para analizar el impacto de la variación y expresión antigénica en la susceptibilidad a los anticuerpos inducidos por la vacuna.

En un estudio de extensión<sup>94</sup> del ensayo de fase II<sup>95</sup> con lactantes vacunados a los 6, 8 y 12 meses en los que se les realizó seguimiento a 30 sujetos hasta los 40 a 44 meses de edad, se observó que el 100% presentaban títulos de ABS<sub>h</sub>  $\geq$ 1:4 frente a la cepa 5/99 (NadA). Siendo este porcentaje muy inferior para las otras cepas: el 36% y el 14% de los participantes tenían títulos de ABS<sub>h</sub>  $\geq$ 1:4 per a la cepa 44/76-SL (fHbp) y la NZ98/254 (PorA P1.4 a OMV), respectivamente. Se observó una actividad bactericida frente a la cepa M10713 (NHBA) en el 79% de los participantes del grupo 4CMenB en comparación con el 53% del grupo control. En conjunto, dos años después de la recepción de la última dosis, los títulos de anticuerpos bactericidas se mantenían por encima del nivel de corte de protección (ABS<sub>h</sub>  $\geq$ 1:4) en más del 50% de los participantes para 5 de las 8 cepas estudiadas (4 de ellas vacunales): 44/76 - SL, 5/99, M10713, UK P1.7-2,4 y GB101. Publicaciones previas ya describieron una disminución de los títulos a partir de los 13 meses de edad (100%, 93% y 96%, respectivamente por cepas 44/76-SL (fHbp), 5/99 (NadA) y NZ98/254) en 46 lactantes vacunados con cuatro dosis a los 2, 4, 6 y 12 meses con la vacuna rMenB + OMV (primigenia de 4CMenB)<sup>96</sup>.

En un estudio<sup>97</sup> de fase III realizado en 4 países europeos cuyo objetivo fue evaluar a los 4 años la persistencia de los anticuerpos en lactantes vacunados con pauta 3+1, con edades diferentes y con un recuerdo en diferentes momentos (12, 18 o 24 meses de edad), se observó que la proporción de participantes con títulos de ABS<sub>h</sub>  $\geq$ 5 para cada cepa de referencia fue en los vacunados del 89-100% para la cepa 5/99 (NadA); 12–35% para H44/76 (fHbp); 8-12% para NZ98/254 (PorA) y 53-80% para M10713 (NHBA) en comparación con 5%, 0%, 0%; y 60% respectivamente, en el grupo control.

En sujetos de 5 años de edad vacunados con esquema de cinco dosis<sup>98</sup> (2, 4, 6, 12 y 40 meses) se observó que aun y con un recuerdo a los 40 meses, el porcentaje de sujetos con anticuerpos protectores oscilaba entre el 88% y el 100% para las cepas evaluadas coincidentes con el antígeno vacunal y del 53% al 100% frente a cepas no coincidentes.

Recientemente, Rollier et al.<sup>99</sup> evaluaron la respuesta a una dosis de recuerdo en adolescentes (a partir de 11 años de edad) vacunados previamente con entre tres y cinco dosis de 4CMenB en edad infantil (un recuerdo a los 12 meses) y en edad preescolar (un segundo recuerdo a los 3 años de edad). Antes de administrar la dosis de recuerdo en la adolescencia se detectaron anticuerpos bactericidas en el 26,7% del grupo infantil y en 69,6% del infantil y preescolar. Se detectaron títulos ABS<sub>h</sub>  $\geq$ 1:4 en un bajo porcentaje frente a la cepa 44/76-SL (0 a 8,7%) y NZ98/254 (0 a 17,4%) para ambos grupos vacunados. También se observaron títulos de anticuerpos más elevados en el grupo vacunado del infantil y preescolar (GMT 21,0 [IC95%: 8,43-52,8], en comparación con 3,2 [IC95%: 1,3–7,6] en el grupo infantil), pudiendo ser positivo el recuerdo en edad preescolar. Siendo el antígeno NadA (expresado en la cepa 5/99) el que indujo una respuesta más persistente. En el caso del grupo control no presentaron títulos ABS  $\geq$ 1:4. El grupo vacunado con dos dosis a los 40 y 42 meses de edad presentaron títulos más elevados, aunque bajos, frente a estas tres cepas. La administración de una dosis de recuerdo en la preadolescencia (11-12 años) indujo una elevación de títulos de anticuerpos ABS<sub>h</sub>, siendo ésta más elevada en los vacunados en edad preescolar.

Mediante un ensayo clínico de extensión de fase III se obtuvieron datos de persistencia de anticuerpos<sup>100</sup> en adolescentes (11–19 años). La inmunogenicidad se evaluó midiendo el porcentaje de sujetos con un título de ABS<sub>h</sub>  $>$ 1:4 y GMTs frente a las cepas 44/76-SL, 5/99, NZ98/254 en los meses 1, 2 y 3. Así como la respuesta inmune a los 18 meses después de la vacunación. Después de 18 a 24 meses, el 62-73% de los sujetos que recibieron una dosis tenían títulos  $\geq$ 4 frente a los tres antígenos, con un descenso después de dos (77-94%) o tres (86-97%) dosis. Solo en el caso del antígeno NZ98/254 la diferencia fue estadísticamente significativa entre dos (77%) y tres dosis (90%,  $p < 0,0001$ ). Por tanto, a los 18-24 meses presentaron un buen nivel de actividad más del 64% de los adolescentes para los tres antígenos relacionados con la vacuna. Aproximadamente, a los 7,5 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con ABS<sub>h</sub>  $\geq$  1:4 disminuyeron, variando en función de las cepas desde el 29% al 84%. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 7,5 años después de la serie primaria indujo memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos que alcanzaron un ABS<sub>h</sub>  $\geq$ 1:4 en función de las cepas variaron desde el 93% al 100%.

En el mismo ensayo clínico también se evaluaron los datos de persistencia de anticuerpos de un ensayo clínico de fase III adicional. Aproximadamente 4 años después de la serie primaria de dos dosis, los porcentajes de sujetos con ABS<sub>h</sub> ≥1:5, generalmente, disminuyeron del 68-100% después de la segunda dosis al 9-84%, en función de las cepas. La respuesta a una dosis de recuerdo administrada 4 años después de la serie primaria indujo memoria inmunológica ya que los porcentajes de sujetos con ABS<sub>h</sub> ≥1:5 variaron en función de las cepas desde el 92% al 100%. En otro estudio llevado a cabo en Chile en sujetos de 11-17 años vacunados con dos dosis y con distintos esquemas se observó que la actividad seroprotectora al mes para los antígenos relacionados con la vacuna estaba presente en el 98-100% de los adolescentes, y se mantenían los títulos protectores como mínimo 18-23 meses después de la segunda dosis en el 77-94% de los adolescentes vacunados<sup>100</sup>.

Nolan et al.<sup>101</sup>, evaluaron en un ensayo clínico de fase IIIb la persistencia de la actividad bactericida en adolescentes y adultos jóvenes (15-24 años de edad) de Australia, Canadá y Chile, aproximadamente entre 4 y 7,5 años después de una serie primaria de dos dosis y observaron títulos de ABS<sub>h</sub> ≥4 en el grupo primovacunado cuatro años atrás en el 30%, 84%, 9% y 75% de los participantes para fHbp, NadA, PorA y NHBA, respectivamente. A los 7,5 años, se observaron títulos de ABS<sub>h</sub> ≥4 en el 44%, 84%, 29% y 81% de los participantes para fHbp, NadA, PorA y NHBA, respectivamente. Estos porcentajes siempre fueron superiores a los encontrados en la población no vacunada. Al valorar las GMTs sin ajustar, también se observó una disminución de los títulos de anticuerpos con el tiempo, aunque con mayor valor que en el caso de los no vacunados. Los cocientes de la media geométrica (GMR) fueron de 2,1 (fHbp), 20,0 (NadA), 1,3 (PorA) y 1,3 (NHBA) a los 4 años después de la vacunación y de 3,0 (fHbp), 14,0 (NadA), 1,7 (PorA) y 1,2 (NHBA) a los 7,5 años tras la vacunación.

En el estudio de Read et al.<sup>85</sup> en jóvenes vacunados a los 18-24 años se evaluó la persistencia de anticuerpos a los 2, 4, 6 y 12 meses posvacunación, observándose una ligera disminución a partir del mes 12 de seguimiento en la proporción de sujetos con títulos ≥4, que se situó entre el 85-97%. En el caso de las GMTs en los 10 meses siguientes a la vacunación también se observó una disminución, aunque se mantenían elevados los participantes con niveles ≥4.

En un estudio<sup>102</sup> cuyo objetivo era valorar la cobertura de la vacuna frente 18 cepas genéticamente diversas, se vacunó a 20 universitarios con pauta de dos dosis. A los 4-6 meses de seguimiento el 70% o más de los sujetos tenían títulos bactericidas de ≥1:4 frente a cuatro de las seis cepas de fHbp de la subfamilia A y seis de las ocho cepas de fHbp de la subfamilia B. Por contra, en el caso del mutante H44/76 y en los aislados de la Universidad de Rutgers, ambos de la subfamilia A fHbp, y los aislados B2 y los de la Universidad de Ohio ambos de la subfamilia B fHbp, se observó que el 38-44% a los 4-6 meses presentaban títulos <1:4.

Además, la persistencia de la respuesta inmune tras la primovacunación frente a diversas cepas de MenB, incluso en las aisladas en brotes universitarios, se ha evaluado en otros estudios observacionales. Se observaron patrones de persistencia de anticuerpos a corto plazo cuando se midieron hasta 7-12 meses después de la vacunación<sup>103,104</sup>.

El estudio de seroprevalencia realizado en la Universidad de Princeton<sup>105</sup> en adultos jóvenes vacunados con dos dosis de 4CMenB (N=170) cuyo objetivo era evaluar la persistencia de los anticuerpos frente a una cepa causante del brote de Nueva Jersey, se detectó una caída de anticuerpos a los 20 meses posvacunación, siendo el porcentaje de sujetos con títulos ABS<sub>h</sub> ≥4 a los 2 meses del 31% y a los 20 meses posvacunación del 24%.

En las reuniones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices* –ACIP-) de febrero de 2017 y junio 2019<sup>106,107,108,109</sup>, se discutieron las posibles implicaciones del descenso de los anticuerpos a los 2 años después de la serie primaria en adolescentes y adultos sanos, aunque éstos podrían disminuir antes, y su implicación en la población de riesgo.

### **3.3.2. Vacuna MenB-fHbp**

#### **Efectividad, impacto y seguridad de la vacuna MenB-fHbp en uso sistemático en programas de vacunación o en brotes**

Tal como se contempló en el documento *Recomendaciones de Vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva* de marzo 2019<sup>4</sup>, la vacuna bivalente MenB-fHbp se aprobó

por parte de la autoridad regulatoria de la UE, para los de 10 o más años, en base a datos de inmunogenicidad y su uso, hasta la fecha, se ha restringido al control de brotes de enfermedad meningocócica particularmente en campus universitarios de los Estados Unidos. No se dispone, por tanto, de datos de eficacia-efectividad de su uso en programas sistemáticos y es escasa la información relativa a su uso en el control de brotes.

Desde la última revisión de la Ponencia de Vacunas se han publicado los datos de la fase III de un ensayo clínico que evaluó la inmunogenicidad y seguridad de un esquema de dos dosis de vacuna (0 y 6 meses) en personas de 10 a 25 años<sup>110</sup>. 1.057 y 946 participantes recibieron una o dos dosis, respectivamente. El porcentaje de los que alcanzaron un aumento de 4 veces en el título de ABS<sub>H</sub> osciló entre el 67,4% y el 95,0% para las cuatro cepas primarias (A22, A56, B24, B44). El 91,6% de los vacunados experimentaron reacciones locales tras cualquiera de las dos dosis, siendo la mayoría leves o moderadas. La más habitualmente reportada fue el dolor local, seguida de enrojecimiento e hinchazón local. El 80,1% reportaron reacciones sistémicas tras cualquier dosis, predominando el cansancio y las cefaleas.

También se han publicado resultados de la fase II de dos ensayos clínicos aleatorios, controlados, ciegos y multicéntricos en niños sanos de 12 a 23 meses y de 2 a 9 años en Australia y en varios países europeos<sup>111</sup>. Los primeros (N=396) recibieron 60 o 120 microgramos de vacuna y los segundos (N=400) una dosis de 120 microgramos. El esquema de primovacuna consistió en tres dosis a los 0, 2 y 6 meses para administrar 24 meses más tarde una dosis de recuerdo de 120 microgramos a los de 12 a 23 meses que en primovacuna recibieron la dosis más alta. Al mes de la tercera dosis la proporción de niños de 12 a 23 meses, vacunados con 60 microgramos, con títulos ABS<sub>H</sub> por encima del nivel mínimo de cuantificación frente a las cuatro cepas heterólogas testadas osciló entre el 85% (62-97) al 100% (82-100) y entre el 71,6% (61-80) y el 100% (96-100) de los que recibieron 120 microgramos. En los de 2 a 9 años, la proporción varió entre el 79,1% (71-86) y el 100% (97-100). Los títulos ABS<sub>H</sub> alcanzaron un pico al mes de la tercera dosis con un descenso sustancial hacia los 6 meses. En el grupo de 12 a 23 meses y a los 24 meses tras la primovacuna la proporción de vacunados con títulos ABS<sub>H</sub> por encima del nivel mínimo de cuantificación osciló entre 0,0% (0-18) y 41,2% (18-67) y entre el 3,7% (0,8-10) al 22,8% (14-34) en el grupo de 60 y 120 microgramos, respectivamente. Al mes de recibir la dosis de recuerdo la proporción que alcanzó ese nivel de titulación fue superior al logrado tras la primovacuna. La reactogenicidad fue, en general, de leve a moderada y de carácter transitorio y el número de vacunados con reacciones adversas fue menor con los recuerdos respecto a la primovacuna.

Los datos del sistema VAERS recopilados entre 2014 y 2018 no han identificado ninguna nueva señal relativa a la seguridad de la vacuna<sup>112</sup>.

### **Impacto de la vacuna fHbp sobre el transporte nasofaríngeo**

Con respecto al efecto de la vacuna MenB-fHbp en el transporte nasofaríngeo en documento de recomendaciones del Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones del año 2019<sup>4</sup> también se concluyó con la evidencia disponible en ese momento que la vacuna carecía de un efecto amplio y rápido sobre el transporte de la cepa causante<sup>87,113,114</sup>, lo que apoya a que el uso de la vacuna durante un brote es poco probable que genere inmunidad poblacional, por lo que es indispensable, para el control del mismo, una alta cobertura de vacunación. Tras la publicación de este documento, no se han publicado nuevos ensayos clínicos al respecto que apunten a un cambio en lo ya conocido.

### **Duración y persistencia de la respuesta inmune**

En un estudio de fase II europeo y multicéntrico<sup>115</sup> se evaluó la ABS<sub>H</sub> del suero de adolescentes de 11 a 18 años vacunados con tres dosis en esquemas variados. Se observó que un mes después de la tercera dosis administrada, con pauta 0, 1, 6 meses, fue del 91,7%, 99,4%, 89,0% y 88,5% para las cepas de prueba de MenB que expresaban la vacuna (variantes heterólogas de fHbp A22, A56, B24 y B44, respectivamente). En los sujetos vacunados a los 0, 2, 6 meses, el 95,0%, el 98,9%, el 88,4% y el 86,1% tuvieron títulos de ABS<sub>H</sub>  $\geq 1:8$ . Los datos no mostraron diferencias estadísticamente significativas según el esquema de tres dosis. Para el esquema de dos dosis, las respuestas, un mes más tarde, fueron del 90,8% al 93,5%, del 98,4% al 100%, del 69,1% al 81,1% y del 70,1% al 77,5%.

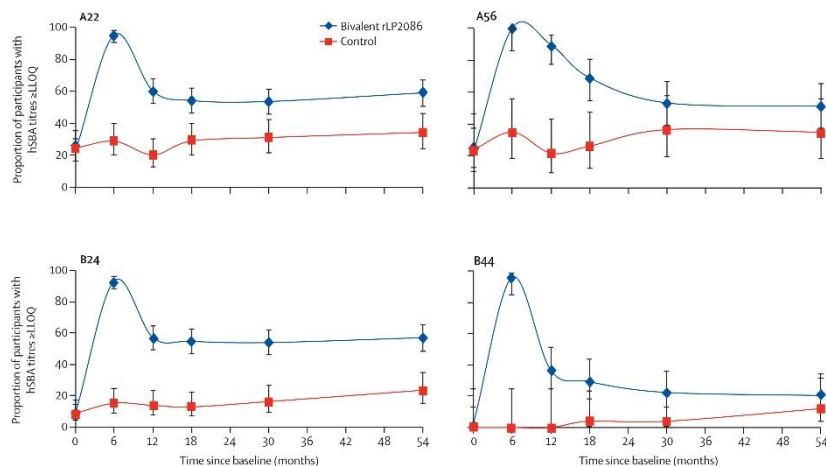
En otro estudio en 17 trabajadores sanitarios o de laboratorio<sup>103</sup> se evaluó la persistencia de anticuerpos en los vacunados con dos o tres dosis (0, 2 y 6 meses), enfrentados a un panel de aislamientos y se observó, para 4 de los 9 aislamientos de casos probados y para un mutante con una expresión más baja de fHbp, que  $\leq 50\%$  de los sujetos analizados a los 9 a 11 meses mantuvieron títulos protectores de  $\geq 1:4$ . Por lo tanto, la amplia inmunidad presente un mes después de recibir tres dosis de MenB-fHbp puede ser de corta duración.

En un estudio de fase III (constituido por la extensión de tres estudios de fase II)<sup>116</sup>, con 623 participantes entre 11 y 18 años de seis países se evaluó la persistencia de los anticuerpos 4 años después de la vacunación primaria con tres o con dos dosis. En los esquemas de tres dosis se observó una disminución a lo largo de los 12 meses posteriores a la vacunación, oscilando la persistencia medida en títulos ABSH  $\geq$  límite inferior de cuantificación (LLOQ), a los 48 meses posvacunación de la última dosis, entre el 41% y el 43% (A22), el 47,1% y el 58,6% (A56), el 40,8% y el 41,1% (B24), y 18%-20,7% (B44). En el caso de pautas de dos dosis, con esquemas diferentes, se observaron títulos ABSH  $\geq$  LLOQ a los 48 meses posvacunación de la última dosis que oscilaron entre el 39,7% y el 45,7% (A22), el 47,8% y el 45,1% (B24), y del 18,9% al 24,4% (B44). El esquema de dos dosis a los 0 y 2 meses es en el que se observó un mayor porcentaje de sujetos con títulos ABSH  $\geq$  LLOQ.

En un estudio de fase III de extensión multicéntrico europeo<sup>117</sup> se evaluó la persistencia de la respuesta inmune en 465 sujetos de 11-18 años vacunados con dos o tres dosis siguiendo esquemas diferentes. Se evaluó la persistencia a los 48 meses posvacunación. En el estudio principal, los intervalos más largos entre las dos primeras dosis dieron como resultado, en general, respuestas inmunitarias más sólidas, siendo el resultado con pautas de dos dosis (0 a 6 meses) similares a las pautas con tres dosis. En un estudio que está actualmente en marcha, no finalizado, los porcentajes de sujetos con títulos de ABSH  $\geq$  LLOQ disminuyeron desde los niveles observados un mes después de la última dosis de la serie primaria (los porcentajes oscilaron entre el 73,8% y el 100,0% entre las cepas y los grupos de estudio) y se estabilizaron 12 meses después de esta. Para la cepa de prueba de MenB de la variante A22 de fHbp, los porcentajes de sujetos con títulos de ABSH  $\geq$  LLOQ entre los grupos se redujeron a un rango de 36,3% a 45,0 % a los 12 meses después de la última dosis primaria y a un rango de 39,6% a 45,7 % a los 48 meses después la última dosis primaria. Para la cepa de la variante A56 de fHbp, los porcentajes de sujetos con títulos de ABSH  $\geq$  LLOQ oscilaron entre el 60,4% y el 76,1% a los 12 meses y entre el 47,1% y el 61,3% a los 48 meses después de la última dosis primaria. Para la cepa de prueba que expresaba la variante B24 de fHbp, los porcentajes de sujetos con títulos de ABSH  $\geq$  LLOQ oscilaron entre el 36,9% y el 49,1% a los 12 meses y entre el 30,5% y el 45,1% a los 48 meses después de la última dosis primaria. Para la cepa que expresaba la variante B44 de fHbp, los porcentajes de sujetos oscilaron entre 16,5% y 24,0 % a los 12 meses y entre 18,0% y 24,4 % a los 48 meses después de la última dosis primaria.

En el estudio de fase II aleatorizado multicéntrico en tres países europeos<sup>118</sup> se reclutaron jóvenes entre 11 y 18 años vacunados con tres dosis y se observó que a los 4 años posvacunación el 50% de los participantes presentaban títulos protectores (ABSh) iguales o superiores al límite inferior de cuantificación para tres de las cepas evaluadas. Los gráficos de cinética de los anticuerpos detectados en diferentes tiempos (figura 23) muestran que a partir del mes 12-18 en menos del 50% se detectaron títulos protectores (A22 y B44). Por el contrario, la disminución para las cepas A56 y B24 se mantenía en cerca del 60% de los participantes a los 54 meses.

Figura 23. Distribución en el tiempo de los títulos ABSh.



En las reuniones de la ACIP de 27 de junio de 2017<sup>106,107,108,109</sup> y junio 2019<sup>119</sup>, se discutieron las posibles implicaciones de la disminución de los títulos protectores observada a partir de los 12 meses, pero que se mantenían estables hasta 4 años tras la primovacuna.

### 3.3.3. Conclusiones

- Desde la última revisión por parte de la Ponencia de Vacunas en el año 2019 se han producido importantes avances en la prevención primaria de la EMI por serogrupo B. Al utilizarse sistemáticamente en los programas de vacunación de algunos países y regiones, la vacuna 4CMenB es la que más datos ha generado.
- Tras su uso tanto en calendario sistemático como en brotes la vacuna 4CMenB ha mostrado una alta efectividad e impacto en la reducción de la EMI, manteniendo el mismo perfil de seguridad observado en los ensayos clínicos.
- Los efectos adversos de 4CMenB potencialmente graves, aunque muy infrecuentes, fueron convulsiones febriles, artritis y enfermedad de Kawasaki. La administración de paracetamol profiláctico se asocia a menos episodios de fiebre y menos cribado de sepsis y uso de antibioterapia.
- Se dispone de datos de protección de las vacunas de MenB frente a otros serogrupos de meningococo.
- Estudios en adolescentes y adultos jóvenes han mostrado un descenso de la infección por *N. gonorrhoeae* en relación a otras infecciones de transmisión sexual tras la inclusión de la vacunación en estos grupos de población. La protección generada por la vacunación administrada en la población infantil no es duradera y no evita otras infecciones de transmisión sexual.
- No se observa efecto de ninguna de las dos vacunas sobre el transporte nasofaríngeo y, por lo tanto, no se espera efecto sobre la disminución de la transmisión comunitaria.
- Respecto a la duración de la protección conferida por las vacunas hay que considerar que determinar la persistencia después de la serie primaria es compleja y difícil de generalizar, ya que se han de valorar diferentes aspectos, entre los que destacan: los títulos de anticuerpos iniciales, la implicación de la variabilidad poblacional y la presión ambiental de las exposiciones naturales. Desde el punto de vista del diseño de los estudios cabe destacar los tiempos de análisis y las cepas utilizadas para la detección de anticuerpos. Predecir el impacto potencial de la disminución de los anticuerpos bactericidas en la efectividad vacunal es complejo.
- A partir de los datos publicados, se observa que la persistencia de anticuerpos para ambas vacunas es corta, si bien puede que se mantengan en el tiempo. Sin embargo, se ha constatado que se genera memoria inmunológica y la respuesta frente a dosis de recuerdo conduce a la elevación de los títulos bactericidas de forma rápida y sustancial. No obstante,

esta respuesta probablemente no sería eficiente ante una exposición natural debido al generalmente corto periodo de incubación de la enfermedad meningocócica.

### 3.4. Nuevas vacunas en desarrollo

Puesto que, en la actualidad, se dispone de vacunas MenB, así como de vacunas tetravalentes frente a MenACWY, sería interesante contar con una vacuna pentavalente frente a los 5 serogrupos más comúnmente asociados a la EMI.

Es este sentido, distintas compañías están llevando a cabo ensayos clínicos con distintas formulaciones de vacunas pentavalentes (MenABCWY), bien con la combinación de vacunas ya existentes o la combinación de las existentes en distintas concentraciones.

La compañía GSK está desarrollando una vacuna pentavalente cuya composición es la combinación de la vacuna tetravalente MenACWY-CRM (Menveo) y 4CMenB. El origen este desarrollo lo llevó a cabo la compañía Novartis, analizando distintas concentraciones de los componentes de 4CMenB combinados con MenACWY-CRM. Los resultados de un ensayo clínico fase II en adolescentes (NCT01272180)<sup>120</sup>, donde se compara la seguridad e inmunogenicidad de dos dosis (0, 2 meses) de una nueva vacuna pentavalente, con la cantidad completa (MenABCWY) o un cuarto de la dosis de OMV (MenABCWY ¼), con las respuesta de 4CMenB y MenACWY-CRM, mostraron que las nuevas formulaciones fueron bien toleradas en todos los participantes, con un perfil de reactogenicidad similar entre ellas y a la vacuna 4CMenB. Además, proporcionaban unos niveles de serorrespuesta para los componentes ACWY (ABSh  $\geq 1:8$ ) no inferiores a los MenACWY-CRM y una respuesta inmune (ABSh  $\geq 1:5$ ) frente las cepas de MenB similar entre ambas formulaciones (fHbp, 64-71%; NadA, 80% en ambas; NHBA, 55-64%; y PorA, 56-62%) pero inferiores a 4CMenB (fHbp, 82%; NadA, 93%; NHBA, 73%; y PorA, 88%). Resultados similares, se han obtenido en otros ensayos clínicos<sup>121</sup>, donde la respuesta inmune frente a MenB es generalmente inferior en los participantes que reciben dos dosis (0, 2 meses) de MenABCWY en comparación a dos dosis de 4CMenB. En este sentido, resultados de otros dos estudios fase II en adolescentes<sup>122</sup>, muestran, tras analizar distintas pautas posológicas (0, 2; 0, 6; 0, 2, 6; 0, 1, o 0, 11 meses) que se alcanzaron respuestas inmunes para los cuatro componentes de MenB no inferiores a la vacuna 4CMenB, excepto para la pauta 0, 2 meses.

En el estudio inicial NCT01272180<sup>123</sup> se analizó la administración de una dosis de recuerdo (MenABCWY) 2 años después de la serie primaria, alcanzándose, un mes tras la dosis de recuerdo niveles de serorrespuesta entre el 85-96% frente a MenACWY y entre 82-100% frente a los antígenos de MenB. Doce meses después de la dosis de recuerdo, los porcentajes de sujetos que serorrespondieron fueron  $\geq 67\%$  para MenACWY y entre 29-100% para MenB.

En otro ensayo clínico fase II<sup>124</sup>, desarrollado por Novartis, en adolescentes (NCT01210885) donde se analizaron 4 formulaciones distintas en función de la cantidad de antígenos de 4CMenB con o sin OMV combinados con MenACWY-CRM y con un pauta de dos dosis (0, 2 meses), se observó que con las cuatro formulaciones se alcanzaron altos porcentajes de sujetos con niveles de ABSh  $\geq 1:5$  para NadA (99-100%) y fHbp (96-100%). En cuanto a la serorrespuesta para el componente Por1.4, se alcanzaron mayores niveles de ABSh  $\geq 1:5$  en la formulación con OMV (68-75%) que en la formulación sin el componente OMV (38-47%). Adicionalmente, todas las formulaciones provocaron respuestas inmunes robustas frente a los componentes A, C, W e Y, alcanzándose mayores porcentajes de seroconversión tras dos dosis de las vacunas MenABCWY que tras una única dosis de MenACWY-CRM. En el mismo estudio se analizó la persistencia 4 años después de la administración de la última dosis<sup>125</sup>. Para el grupo que recibió la formulación MenABCWY cuyo componente B equivalía a 4CMenB, los niveles de anticuerpos frente a MenACWY y los componentes de 4CMenB, excepto para NadA, descendieron hasta niveles prevacunales. La administración de una dosis pentavalente de recuerdo, provocó una respuesta robusta frente A, C, W e Y y una buena respuesta frente a las distintas cepas frente a MenB ( $\geq 82\%$ ).

Además, la compañía GSK está llevando a cabo en España un ensayo clínico fase II en lactantes con una vacuna pentavalente de segunda generación, cuya composición está basada en la vacuna MenACWY-CRM y una combinación de 7 antígenos del serogrupo B (Men7B); incluyendo los 4 componentes de MenB presentes en 4CmenB más 3 péptidos adicionales de la proteína de unión al factor H (fHbp). Actualmente este ensayo está interrumpido.



La compañía Pfizer, está desarrollando otra vacuna pentavalente cuya composición equivale a la combinación de las vacunas autorizadas MenACWY-TT (Nimenrix) y MenB-fHbp. Los resultados de un ensayo clínico en adolescentes<sup>126</sup> (NCT03135834) muestran que dos dosis (0, 6 meses) de la vacuna pentavalente provocaron un incremento en 4 veces la respuesta inmune de cada una de las 4 cepas de MenB (75,8-94,7%) y no inferior a la respuesta obtenida en los participantes que recibieron MenB-fHbp (67,4–95%). Además, la respuesta frente a MenACWY de la nueva vacuna pentavalente fue no inferior a la respuesta de la vacuna tetravalente control (MenACWY-CRM).

### 3.4.1. Conclusiones

Es posible que próximamente haya disponibles vacunas pentavalentes MenABCWY que protejan frente a los serogrupos más comunes de EMI reduciendo el número de inyecciones.

## 4. Vacunación en otros países

En este apartado se han revisado las estrategias de vacunación sistemática con vacuna MenB recomendadas en los calendarios oficiales de vacunación de diferentes países y/o regiones que las contemplan. No se ha incluido las recomendaciones que se realizan a grupos poblacionales de mayor riesgo para la enfermedad, que se incluyen posteriormente en el apartado 5.

Se han revisado los esquemas de vacunación de los diferentes países de la UE publicados en la web del Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades<sup>127</sup> (*European Centre for Disease Prevention and Control –ECDC-*) y de otros países de nuestro entorno publicados a través de la web de la OMS<sup>128</sup> (*WHO/UNICEF Joint Reporting Form*), actualizado a fecha julio de 2022. Además, se ha solicitado información a los fabricantes de las dos vacunas MenB autorizadas de la lista de países donde están autorizadas estas vacunas, así como aquellos que han establecido su uso sistemático y desde qué año, identificándose dos publicaciones básicas actualizadas que resumen esta información<sup>129,130</sup>. Se ha completado la información consultando las páginas web oficiales de dichos países, con traducción Google para algunos idiomas.

En la tabla 15 se incluye la lista de países con recomendaciones oficiales de vacunación MenB sistemática infantil o en adolescentes.

El Reino Unido incluyó la vacunación sistemática infantil en 2015, tras el informe del Comité de Vacunación e Inmunización (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation –JCVI-*) de marzo de 2014, que recomendó la inclusión de la vacuna 4CMenB con una pauta 2+1 (2, 4 y 12 meses de edad)<sup>131</sup>.

Ocho países de los 27 de la UE han incluido la vacunación sistemática infantil en sus calendarios oficiales de vacunación con financiación pública. Otros tres países recomiendan la vacunación rutinaria en calendario infantil, pero no la financian. En España se ha incluido la vacunación sistemática de población infantil en cuatro CCAA (Andalucía, Canarias, Castilla y León y Cataluña), y se ha anunciado que se implantará este año en Galicia.

Otros tres países europeos, que no pertenecen a la UE (Andorra, Reino Unido y San Marino), así como Australia (población aborígen y estado South Australia), también han incluido la vacunación sistemática infantil.

Por otra parte, la vacunación sistemática de adolescentes se recomienda de manera oficial en Australia (Estado South Australia), Austria, República Checa, Hungría, Polonia y los Estados Unidos, pero solo tiene financiación pública en Australia.

Se detallan a continuación las características particulares de la vacunación MenB en los países que han implantado algún tipo de vacunación MenB sistemática.

#### 4.1. Europa

- **Andorra.** La vacunación MenB infantil está incluida en el calendario oficial de vacunaciones, con una pauta 2+1, a los 2, 4 y 13 meses de edad<sup>132</sup>.
- **Austria.** La vacunación MenB infantil está recomendada, pero no financiada, con una pauta 2+1, a los 3, 5 y 12-15 meses de edad. También se recomienda la vacunación de rescate, hasta los 25 años de edad, con las vacunas y pautas adecuadas a cada edad, pero tampoco está financiada<sup>133</sup>.
- **República Checa.** Se recomienda la vacunación MenB infantil entre 2 y 59 meses de edad, empezando lo antes posible. La pauta básica es la de 2+1 (2, 4 y 12-15 meses), con las pautas adaptadas a la edad cuando la vacunación se inicia más tarde. La vacunación está financiada cuando se inicia antes de los 6 meses de edad. La vacunación MenB también se recomienda para adolescentes y adultos jóvenes, entre 15 y 25 años de edad, preferiblemente a los 15 años. La pauta es de dos dosis, separadas 1 mes para la vacuna 4CMenB y 6 meses para la vacuna MenB-fHbp. Esta vacunación no está financiada<sup>134,135</sup>.
- **España.** La vacunación infantil sistemática MenB no se incluye en el calendario común de vacunación. Sin embargo, se ha incluido en:
  - Castilla y León<sup>136,137</sup>: pauta a los 3, 5 y 12 meses para los nacidos a partir del 1 de enero de 2019, no vacunados anteriormente.
  - Canarias<sup>138</sup>: pauta a los 3, 5 y 13-14 meses, para los nacidos a partir del 1 de julio de 2019.
  - Andalucía<sup>139</sup>: pauta a los 2, 4 y 15 meses, para los nacidos a partir del 1 de octubre de 2021.
  - Cataluña<sup>140</sup>: pauta a los 2, 4 y 12 meses, para los nacidos a partir del 1 de enero de 2022.
  - Galicia: pauta a los 2, 4 y 12 meses, para los nacidos a partir del 1 de septiembre de 2022.
- **Francia.** La vacunación infantil MenB está incluida en el calendario oficial de vacunaciones y se recomienda entre los 2 meses y hasta antes de los 2 años de edad. La pauta básica es la de 2+1, (3, 5 y 12 meses de edad), con las pautas adaptadas a la edad cuando la vacunación se inicia más tarde<sup>141</sup>.
- **Hungría.** La vacunación infantil MenB no está incluida en el programa de vacunaciones, pero se recomienda la vacunación de lactantes y adolescentes, que no está financiada. La vacunación infantil se recomienda a partir de los 2 meses de edad con una pauta 3+1 (tres dosis separadas 1 mes y un recuerdo a partir de los 12 meses). También se recomienda la vacunación de adolescentes, de 12 a 25 años de edad, con una pauta de dos dosis, a los 0-1 o 0-6 meses según la vacuna utilizada<sup>142,143</sup>.
- **Irlanda.** Incluye la vacunación infantil MenB en el calendario oficial de vacunaciones, con una pauta 2+1 (2, 4 y 12 meses de edad). Para la vacunación de rescate, se contempla la vacunación hasta antes de los 4 años de edad (en nacidos a partir de octubre de 2016), con la pauta adecuada según edad<sup>144</sup>.
- **Italia.** El Plan Nacional de Vacunación incluye la vacunación infantil MenB, a partir de los 3 meses de edad, admitiendo tanto la pauta 3+1 (3, 4, 6 y 13 meses) como la 2+1 (3 o 4, 6 y 13 meses), según las indicaciones locales, pero evitando la administración conjunta con otras vacunas, de manera que la primera dosis se administra a los 3 meses y 15 días, y la siguiente, al menos, 1 mes más tarde<sup>145,146</sup>.
- **Lituania.** El calendario oficial de vacunaciones preventivas incluye la vacunación infantil MenB, con una pauta 2+1, (3, 5 y 12-15 meses de edad)<sup>147,148</sup>.
- **Malta.** La vacunación MenB está incluida en el calendario nacional de vacunación, con una pauta 2+1 (2, 4 y 12 meses de edad)<sup>149,150</sup>.
- **Polonia.** La vacunación MenB está incluida en el calendario oficial de vacunaciones, como vacuna recomendada, pero no financiada, entre los 2 meses y los 19 años de edad. La recomendación incluye a los lactantes a partir de los 2 meses de edad y a niños y adultos de riesgo, entre ellos los que conviven en comunidades, como guarderías, residencias de estudiantes y cuarteles militares. La pauta de vacunación es la establecida en la ficha técnica de cada vacuna por edad<sup>151,152,153</sup>.

- **Portugal.** El Programa Nacional de Vacunaciones incluye la vacunación infantil MenB con una pauta 2+1, (2, 4 y 12 meses de edad), para los nacidos a partir de 2019. Los que hayan iniciado la vacunación por prescripción médica, pueden completar la vacunación de manera gratuita, dentro del Programa Nacional de Vacunaciones, hasta los 5 años de edad<sup>154,155</sup>.
- **Reino Unido.** El calendario de vacunación sistemático incluye la vacunación infantil MenB con una pauta 2+1, (2, 4 y 12-13 meses). Se administra a los nacidos a partir de mayo de 2015, pero no se recomienda la vacunación más allá del primer año de vida<sup>156,157,158</sup>.
- **San Marino.** La vacunación frente a MenB está financiada para los nacidos a partir de 2017, con una pauta 2+1, (4, 6-7 y 14 meses), pero se incluye dentro de las vacunaciones recomendadas, no entre las obligatorias<sup>159</sup>.

#### 4.2 Otros países

- **Australia.** De manera general, en Australia se establece la recomendación de vacunación MenB en las siguientes situaciones<sup>160</sup>:
  - Población sana no aborígen: hasta los 2 años de edad (6 semanas a 23 meses) y entre 15 a 19 años de edad.
  - Población sana aborígen y de las Islas del Estrecho de Torres: en todas las edades hasta los 19 años de edad.
  - Población de grupos de riesgo de cualquier edad, incluyendo trabajadores de laboratorio y adolescentes y adultos jóvenes (15 a 24 años) fumadores o que conviven en espacios cerrados (como nuevos reclutas militares o estudiantes que viven en residencias de estudiantes).

Sin embargo, la vacunación MenB de la población sana no aborígen no se financia por el Programa Nacional de Inmunizaciones<sup>161</sup>.

La vacunación MenB está recomendada y financiada en niños, con una pauta 2+1 (2, 4 y 12 meses de edad), para la población aborígen y de las Islas del Estrecho de Torres, en la que hay una mayor incidencia de casos por serogrupos B y W. Incluye además una vacunación de rescate, en menores de 2 años de edad, hasta junio de 2023<sup>162</sup>.

En el estado de South Australia, donde hay una mayor incidencia de casos por MenB, la vacunación sistemática MenB se incluye en el calendario de vacunación y se financia en los siguientes grupos<sup>163</sup>:

- Vacunación infantil hasta los 12 meses de edad, (a las 6 semanas y a los 4 y 12 meses) con una pauta 2+1, desde octubre de 2018 y con vacunación de rescate para los nacidos a partir del 1 de octubre de 2017.
- Vacunación escolar a los 15-16 años de edad (décimo curso), con dos dosis separadas, al menos, 8 semanas, con vacunación de rescate para los que hayan pasado ese curso desde 2019.
- **Cuba.** Desarrolló una vacuna combinada frente a meningococo B y C, que incluye OMV de la cepa CU-B385/83 de MenB y polisacárido del serogrupo C, adsorbidos en gel de hidróxido de aluminio (VA-MENGOC-BC®). Aparte de realizar algunas campañas de vacunación, esta vacuna se ha incluido en el Programa Nacional de Inmunización del país, con una pauta de dos dosis (3 y 5 meses de edad). también se ha usado esta vacuna en intervenciones puntuales en Brasil y Venezuela<sup>44</sup>.
- **Estados Unidos.** El calendario de vacunación incluye la vacunación MenB en adolescentes, entre los 16 a 23 años de edad (preferiblemente a los 16-18 años) con pauta de dos dosis separadas 1 mes para 4CMenB y 6 meses para MenB-fHbp<sup>164</sup>. La recomendación se realiza de manera individualizada con el personal sanitario para personas con riesgo elevado de enfermedad incluyendo estudiantes universitarios, sobre todo los de primer año y aquellos que residen en el campus universitario (también se ha mostrado un mayor riesgo en brotes en los/las estudiantes que participan en grupos tipo fraternidad o hermandad universitaria), así como reclutas militares, entre otros<sup>165</sup>.

### 4.3 Conclusiones

1. La vacunación MenB sistemática infantil (con la vacuna 4CMenB) se ha instaurado sobre todo en países europeos ya que, de los 15 países que actualmente disponen de esa vacunación, 14 de ellos son europeos. De ellos, 11 países pertenecen a la UE (12 si se considera que el año de autorización es anterior al Brexit). Fuera de Europa, solo en una parte del territorio de Australia se ha incluido esta vacunación infantil.
2. En 3 países europeos (Austria, Hungría y Polonia) la vacunación frente a MenB no se financia con fondos públicos y no está incluida dentro de las vacunaciones obligatorias en los países que disponen de esta figura (Hungría y Polonia).
3. La pauta más frecuentemente utilizada de vacunación infantil es una pauta 2+1, pero con variabilidad en la edad de vacunación, en algunos casos estableciendo y en otros evitando, su uso concomitante con otras vacunas del calendario oficial en edades similares (reflejado también en las recomendaciones establecidas en algunas CCAA de España). No obstante, en 3 países se indican pautas de vacunación infantil 3+1, en dos de ellos por tratarse de recomendaciones no financiadas, y en el otro, por disponer de territorios autónomos para el establecimiento de las pautas de vacunación.
4. En España, en el momento de redacción de este documento, las CCAA que incluyen la vacunación frente a MenB en sus calendarios sistemáticos son Castilla y León, Canarias, Andalucía, Cataluña y Galicia. Por lo tanto, un 48,4% de población residente en España menor de 2 años de edad tendría recomendación de la vacunación sistemática según el calendario.
5. La vacunación MenB sistemática en adolescentes (con alguna de las dos vacunas disponibles, 4CMenB o MenB-fHbp) se ha establecido en 6 países, en 4 de ellos no financiada y en uno de los estados de Australia. Estados Unidos fue el primer país que estableció la vacunación MenB en adolescentes, a la vez que no considera recomendable la vacunación MenB infantil. En este sentido, hay que recordar que el serogrupo B nunca se ha establecido como predominante en las EMI en ese país.

Tabla 15. Estrategias de vacunación sistemática MenB en Europa y otros países.

País	Año*	Infantil		Adolescentes		Observaciones
		Pauta	Edad	Pauta	Edad	
Andorra	2016	2+1	2, 4 y 13 meses			
Austria	2020	2+1	3, 5 y 13-15 meses	2 dosis	Hasta 25 años	No financiada
R. Checa	2020	2+1	2, 4 y 12-15 meses	2 dosis	15 años (15-25)	Financiada si se inicia antes de los 6 meses de edad
España	2019	2+1	3, 5 y 12 meses			Castilla y León
	2019	2+1	3, 5 y 13-14 meses			Canarias
	2021	2+1	2, 4 y 15 meses			Andalucía
	2022	2+1	2, 4 y 12 meses			Cataluña
Francia	2021	2+1	3, 5 y 12 meses			
Hungría	2018	3+1	desde 2 meses	2 dosis	11-25 años	No financiada
Irlanda	2016	2+1	2, 4 y 12 meses			
Italia	2017	3+1/2+1	3-4, 6 y 13 meses			
Lituania	2018	2+1	3, 5 y 12-15 meses			
Malta	2020	2+1	2, 4 y 12 meses			
Polonia	2020	3+1/2+1	desde 2 meses	2 dosis	Hasta 19 años <sup>(1)</sup>	No financiada
Portugal	2020	2+1	2, 4 y 12 meses			
Reino Unido	2015	2+1	2, 4 y 12-13 meses			
San Marino	2017	2+1	4, 6-7 y 14 meses			Financiada para los nacidos a partir de 2017
Australia	2018	2+1	2, 4 y 12 meses <sup>(2,3)</sup>	2 dosis	15-16 <sup>(4)</sup>	Recomendada pero no financiada en población sana no aborigen excepto <i>South Australia</i>
Estados Unidos	2015			2 dosis	16-23 años (preferible 16-18)	Recomendada en estudiantes universitarios y reclutas militares.

\* Año de inicio de la vacunación MenB.

(1) Convivientes en residencias, centros educativos o cuarteles.

(2) Población aborigen y de las Islas del Estrecho de Torres.

(3) Estado de South Australia.

## 5. Recomendaciones de vacunación frente a EMI por serogrupo B en grupos de riesgo

En España las recomendaciones de vacunación frente a EMI por serogrupo B en personas pertenecientes a grupos de riesgo se aprobaron por la Comisión de Salud Pública en 24 de julio de 2018 y se recogen en el documento “*Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones*”<sup>166</sup>.

En este documento se establecieron las recomendaciones de primovacunación y no se abordó la necesidad de administrar dosis de recuerdo al no haber evidencia disponible en ese momento.

Actualmente y dado que ya son varias las organizaciones que han emitido recomendaciones de revacunación en grupos de riesgo, se considera pertinente, revisar la evidencia disponible en aras de emitir recomendaciones.

### 5.1. Recomendaciones de administración de dosis de recuerdo en otros países

- **Francia.** Le Haut Conseil de la Santé Publique<sup>167</sup> recomienda la vacunación con dosis de recuerdo para MenB cada 5 años en las personas que padecen deficiencia terminal de la fracción del complemento, que reciben tratamiento por déficit del complemento, o déficit de properdina, personas con asplenia anatómica o funcional y personas sometidas a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- **Reino Unido.** Las recomendaciones de dosis de recuerdo en personas de riesgo no se han establecido en estos momentos<sup>168</sup>.
- **Estados Unidos**<sup>108,109</sup>. El ACIP publicó en 2020 una actualización de las recomendaciones de vacunación frente al serogrupo B, en las que se establecía la necesidad de administrar dosis de recuerdo según la persistencia de riesgo en personas de  $\geq 10$  años:
  - Personas con deficiencia de componentes del complemento (por ejemplo, C5-C9, properdina, factor H o factor D), incluidos pacientes que utilizan un inhibidor del complemento.
  - Asplenia anatómica y funcional (incluida la enfermedad de células falciformes).
  - Microbiólogos expuestos rutinariamente a aislamientos de *Neisseria meningitidis*.

En estos grupos se recomienda la administración de una dosis única 1 año después de completar la vacunación primaria y posteriormente una dosis cada 2-3 años.

Además, también apunta a que en personas pertenecientes a grupos de riesgo primovacunadas con anterioridad y que persisten en esa situación durante un brote, se recomienda la vacunación con una dosis de recuerdo con un intervalo de  $\geq 1$  año después de completar la serie primaria, aunque las autoridades sanitarias podrían valorar un intervalo de  $\geq 6$  meses.

- **Australia.** El Australian Technical Advisory Group on Immunization<sup>169</sup> en relación a las recomendaciones para los grupos de riesgo especifican que no es necesario administrar dosis de recuerdo de forma regular.
- **Nueva Zelanda.** El Ministerio de Salud<sup>170</sup> recoge en las indicaciones financiadas las siguientes situaciones:
  - Pacientes pre o postesplenectomía o con asplenia funcional o anatómica.
  - Pacientes con VIH, deficiencia del complemento (adquirida, incluida la terapia con anticuerpos monoclonales contra C5, o heredada).
  - Pacientes antes o después de un trasplante de órgano sólido.

Las pautas recomendadas de dosis de recuerdo son de una dosis cada 5 años a partir de los 12 meses de edad.

- **Canadá.** En la Canadian Immunization Guide<sup>171</sup> se establece que aún no han determinado ni la necesidad de dosis de recuerdo ni la pauta.

## 5.2. Conclusiones

A la vista de las pautas de vacunación de varios países de nuestro entorno y de las recomendaciones incluidas en el documento de vacunación de grupos de riesgo de 2018, se propone el esquema de dosis de recuerdo que a continuación se indica. La vacuna a utilizar dependerá de la edad según la ficha técnica.

1. Se recomienda la administración de una dosis única 1 año después de completar la vacunación primaria y, posteriormente, una dosis cada 5 años en los siguientes grupos, en espera de tener evidencia científica más concluyente:
  - Personas con deficiencia de componentes del complemento (por ejemplo, C5-C9, properdina, factor H o factor D), incluidos pacientes que utilizan un inhibidor del complemento.
  - Asplenia anatómica y funcional (incluida la anemia de células falciformes).
  - Personal de laboratorio expuesto rutinariamente a aislamientos de *Neisseria meningitidis*.
2. En situación de brote, en las personas pertenecientes a grupos de riesgo que recibieron primovacuna con dos dosis con anterioridad y que persisten en riesgo durante el brote, se recomienda la vacunación con una dosis de recuerdo con un intervalo de  $\geq 1$  año después de la última dosis recibida.

## 6. Evaluación económica

Desde el Ministerio de Sanidad se solicitó un informe de evaluación de tecnologías sanitarias que evaluó la eficiencia (en términos de coste-efectividad) de incluir la vacunación sistemática frente a EMI por serogrupo B en la infancia<sup>172</sup>. Para ello, se realizó una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica sobre el coste-efectividad de la vacunación frente a MenB en población infantil y adolescente, además de una evaluación económica completa desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS).

En la RS, se incluyeron un total de 16 estudios, publicados entre 2013 y 2022, que evaluaban mayoritariamente la vacuna 4CMenB (15 estudios), realizándose en países europeos la mayoría de ellos (12 estudios). Todos los estudios revisados coinciden en que la vacunación sistemática frente a MenB reduce el número de casos y de muertes por EMI. Además, todos los estudios salvo uno concluyen que la vacunación sistemática frente a MenB no es una alternativa coste-efectiva en el primer año de vida, desde la perspectiva del sistema sanitario y/o desde la perspectiva social. Los motivos que se exponen en algunos de ellos son la baja incidencia de la enfermedad y/o el alto coste la vacuna. El precio umbral de la vacuna que se estima en siete estudios que haría que la vacunación fuera coste-efectiva varía entre 1,45€ y 10€ según los autores.

La evaluación económica llevada a cabo para España evaluó los costes y los resultados en salud en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC) de la vacunación sistemática frente a MenB en población infantil menor de 12 meses. El análisis se basó en un modelo de decisión tipo Markov que sintetizó la información obtenida en la literatura sobre la incidencia de la enfermedad, la efectividad de la vacuna frente a MenB, así como sobre las consecuencias y/o secuelas de la enfermedad (en términos tanto de costes como de efectos en salud) que se evitan por la introducción de un programa de vacunación sistemática. Las secuelas que se consideraron en el modelo de decisión se clasificaron según se muestran en la tabla 16 a partir del estudio de Edmond et al<sup>173</sup>.

Tabla 16. Secuelas de MenB consideradas en el modelo de evaluación económica.

Tipo	Secuelas graves			Secuelas leves		
	CIE 10	Descripción	% Mediana (RIC)	CIE 10	Descripción	% Mediana (RIC)
Dificultades cognitivas	F70-F79	Discapacidad intelectual con CI < 70	0,7 (0,0%-3,1%)	F80.0, F81.0, F81.2, F81.8, F81.9	Dificultades de aprendizaje y/o discapacidad intelectual con CI > 70	7,1 (4,1%-13,3%)
Convulsiones	G40	Epilepsia	0,9 (0,0%-2,0%)	--	--	--
Pérdidas auditivas	H90.3; H90.5	Pérdida auditiva bilateral y/o implante coclear	3,8 (1,2%-7,3%)	H90.40; H90.7	Pérdida auditiva unilateral	4,4 (1,1%-5,0%)
Dificultades motoras	G80, G81.1, G82.1, G83.0-G83.3, G24.9, G25.3, G25.5, G25.9	Deterioro motor, amputación, espasticidad o paresia de una o más extremidades	1,4 (1,1%-4,0%)	F82, R26-27	Hipotonía aislada, retraso motor, ataxia, dificultad en la marcha o coordinación	3,0 (3,1%-3,4%)
Pérdidas de visión	H47, H53.4	Ceguera total o parcial	3,7 (2,1%-4,2%)	H49-H51, H53.0, H53.2, H53.4, H54.4-H54.7	Alteración visual unilateral	1,8 (2,1%-2,2%)
Trastornos del comportamiento	--	--	--	F90-F98	Cualquier trastorno del comportamiento atribuido al episodio de meningitis	1,0 (1,0%-1,1%)
Deterioro clínico	G91.1, G91.2, T85.0	Entidad patológica con deterioro de las actividades de la vida cotidiana (ej.: hidrocefalia)	0,4 (0,1%-0,5%)	--	--	--

RIC: Rango intercuartílico

Los costes empleados en la evaluación económica provienen de fuentes nacionales y están actualizados al año 2022. En cuanto a la incidencia de MenB estimada para España, se utilizaron los datos de las temporadas anteriores a 2015, año en el que se permitió la venta en farmacias de la vacuna frente a MenB. Las estimaciones se muestran en la tabla 17.



Tabla 17. Incidencia estimada de MenB. España, temporadas anteriores a 2015 .

Grupo de edad	Casos notificados	Incidencia estimada (por 100.000 habitantes)
<1 año	48	14,243
1-4 años	45	2,984
5-9 años	13	0,577
10-14 años	5	0,198
15-19 años	9	0,362
20-24 años	4	0,165
25-44 años	13	0,108
45-65 años	18	0,126
>65 años	19	0,199

\*Para la estimación de la incidencia anual por grupo de edad se ha tenido en cuenta la población total por cada grupo de edad publicada por el INE.

Los resultados de la evaluación económica mostraron que los AVAC promedio son ligeramente más elevados con la estrategia de vacunar con la pauta 3+1 que con la pauta 2+1. Sin embargo, esta diferencia no hace que las opciones de vacunar (con pautas 2+1 y 3+1) frente a MenB resulten ser intervenciones coste-efectivas (RCEI >25.000 €/AVAC usado como referencia en España) con la incidencia actual de la enfermedad y el coste de la vacuna (68 € por dosis).

Por otro lado, los resultados del análisis de sensibilidad por escenarios mostraron que, con la incidencia de la enfermedad en nuestro país, el precio de la vacuna no debería superar los 4,5 € por dosis para que la pauta de vacunación 2+1 fuera una estrategia coste-efectiva desde la perspectiva del SNS.

El análisis concluye que la inclusión del programa de vacunación frente a MenB en la infancia en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida no es una opción coste-efectiva para el SNS. Sin embargo, además de la efectividad, seguridad y coste-efectividad, la toma de decisiones de políticas sanitarias públicas que afectan al conjunto de la población pueden requerir información sobre otros elementos de contexto para que el proceso mejore en justicia y legitimidad.

## 6.1. Conclusiones

1. La revisión de la literatura sobre coste-efectividad de la vacunación frente a MenB concluye que la vacunación no es una alternativa coste-efectiva. Los motivos que llevan a esta conclusión son, fundamentalmente la baja incidencia de la enfermedad y/o el alto coste de la vacuna.
2. El análisis coste-efectividad específico para España concluye que la inclusión del programa de vacunación frente a MenB en la infancia en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida no resulta una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS al precio actual de la vacuna.

## 7. Repercusiones de la modificación

El objetivo de la recomendación de vacunación infantil sistemática es mejorar el control de la EMI por serogrupo B, con las vacunas disponibles y en la población con mayor riesgo y frecuencia de enfermedad; lo que responde a la demanda de las sociedades profesionales de pediatría, a las asociaciones de pacientes (Asociación Española contra la Meningitis) y a las inquietudes de los padres en torno a los casos infantiles. Se espera, por tanto, una amplia aceptación de esta vacunación a nivel social.

Por otro lado, la pauta concreta utilizada en la vacunación sistemática infantil tiene implicaciones que pueden conllevar algún problema de aceptabilidad.

La pauta de vacunación a los 2, 4 y 12 meses, que es la pauta autorizada con la que se alcanza la protección vacunal con mayor rapidez, añadida sobre el calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida aprobado por el CISNS para el año 2022, implica la administración conjunta

con otras vacunas a esas mismas edades. Esta pauta tendría los siguientes condicionantes que pueden afectar a la aceptabilidad, para los que se plantean algunas alternativas de respuesta:

A La administración conjunta con otras vacunas infantiles aumenta el riesgo de reactogenicidad<sup>45</sup>, como fiebre, cambios en los hábitos alimenticios e irritabilidad.

Como respuesta, se ha planteado el uso profiláctico de paracetamol (en general, antes de administración de la vacuna y una o dos veces tras la misma)<sup>174</sup>. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol en la respuesta inmune. No obstante, la práctica habitual consolidada consiste en el uso de esta medicación (u otra similar) como tratamiento en caso de síntomas, y no como tratamiento profiláctico, sin que ello haya supuesto un problema de aceptabilidad para esta vacunación.

B Sobrecarga de inyecciones en una misma sesión ya que, con el calendario común actual, sería precisa la administración simultánea de cuatro inyecciones a los 4 meses de edad (hexavalente, MenC, vacuna frente a enfermedad neumocócica –VNC- y MenB), así como tres inyecciones a los 2 meses (hexavalente, VNC y MenB) y 12 meses (vacuna triple vírica –sarampión, rubeola y parotiditis-, MenC y MenB). Como respuesta, se han planteado las diferentes alternativas:

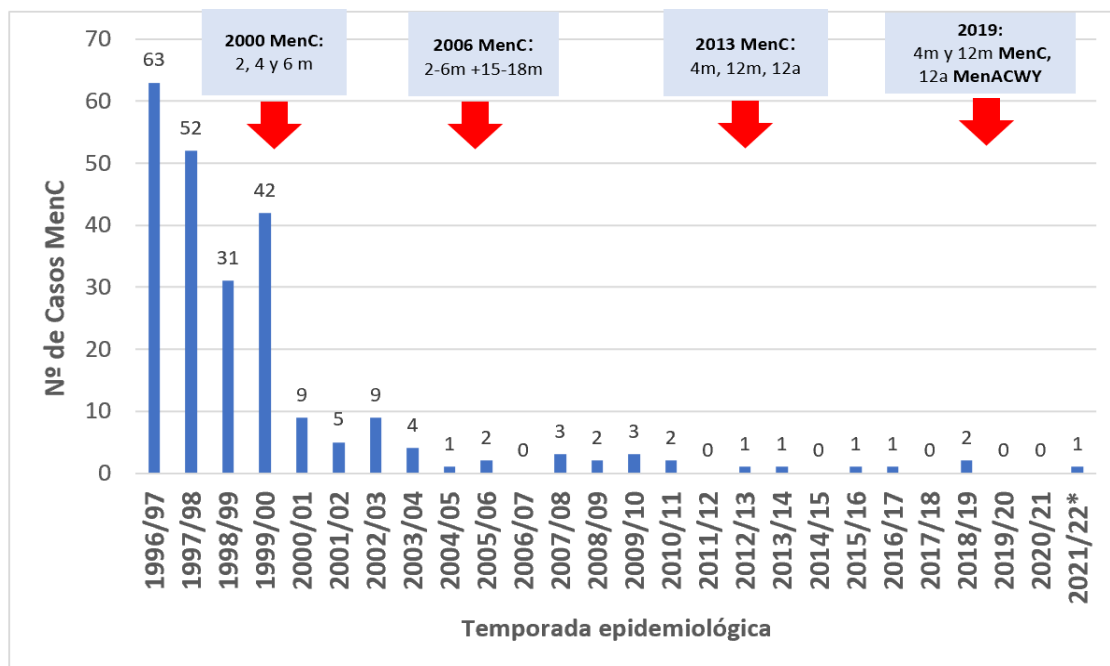
- Retrasar la administración de MenB para evitar la administración conjunta con el resto de vacunas del calendario:
  - Administrar 4CMenB a los 3 y 5 meses en el primer año de vida.
  - Administrar 4CMenB entre los 13 y 14 meses en el segundo año de vida.
  - Retrasar dos semanas la administración de 4CMenB respecto al resto de vacunas previstas a esa edad.

El principal inconveniente es el retraso en el inicio de la protección vacunal, ya que se observa un aumento de los casos de MenB a partir del tercer mes de vida (figura 7 y tabla 4), parte de los cuales no serían prevenibles si se retrasa la pauta de vacunación. Otro inconveniente es el aumento de las visitas pediátricas, dedicadas únicamente a la administración de esta vacuna.

- Suspender la administración de la dosis de MenC prevista a los 4 meses de edad. Tras la introducción de la vacunación MenC a partir del año 2000, junto con las campañas iniciales de vacunación de rescate realizadas, la incidencia de casos por MenC ha ido disminuyendo de manera continuada en el tiempo. A su vez, al añadir la vacunación en adolescentes, a partir de 2014, permitió reducir la vacunación a una sola dosis, en el primer año de vida a los 4 meses de edad, al mantenerse un bajo nivel de casos en los menores de 1 año gracias a la protección comunitaria<sup>175</sup>.

El bajo número de casos en el primer año de vida causados por MenC durante los años siguientes, corrobora esta protección poblacional (figura 24), aunque también la protección directa. Durante las últimas 8 temporadas (2013/14 a 2021/22\*) se notificaron a la RENAVE un total 6 casos en menores de 1 año; 5 casos fueron en  $\leq 2$  meses y 1 caso de 4 meses.

Figura 24. Enfermedad meningocócica invasiva por MenC. Número de casos confirmados, no importados, en menores de 1 año. Temporada 1996/97 a 2021/22\*.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

\*En el momento de la elaboración de este informe la temporada 2021/22\* no ha finalizado. Se presentan los datos notificados a la RENAVE de la temporada 2021/22 a fecha de 12 de septiembre. Estos datos son provisionales y no están consolidados.

**Nota:** se desconoce la edad de 73 casos correspondientes al periodo 1996-97 a 2001-02 (28 casos de la temporada 1996/97, 15 casos de la temporada 1997/98, 8 casos de la temporada 1998/99, 21 casos de la temporada 1999/00, 1 caso de la temporada 2001/02). Por esta razón el número de casos en menores de 1 año de las primeras cinco temporadas de la serie pudiera estar subestimado.

Por otra parte, a partir de 2019 se sustituyó la dosis de MenC, administrada en la adolescencia por una dosis de vacuna MenACWY, y se estableció la realización de campañas de captación activa, con esta vacuna, hasta los 18 años de edad. Estas campañas de vacunación, realizadas de manera general en los años siguientes con altas coberturas, junto con el propio efecto de las medidas de confinamiento y distanciamiento social asociadas a la pandemia de COVID-19, implicaron un control rápido de la difusión de casos por MenW y MenY, y una consolidación aún mayor de la protección poblacional frente a MenC. (ver apartado 2.2)

La modelización realizada en el Reino Unido a petición del JCVI<sup>176,177</sup>, con campañas de vacunación no muy diferentes de las realizadas en España, establece que mientras se mantenga el programa de vacunación de adolescentes con MenACWY, con buenas coberturas, se eliminaría la necesidad de la vacunación frente a MenC y MenW en el primer año de vida. Incluso se establece la expectativa de que la prevalencia de portadores adolescentes de esos serogrupos alcance niveles próximos a la eliminación a medio-largo plazo (en 15-20 años).

Además, también hay que tener en cuenta que la implantación de la vacuna 4CMenB, en el primer año de vida puede proporcionar una protección cruzada frente a las cepas predominantes de MenC y MenW, asociadas al cc1<sup>172,178,70,179</sup>.

A partir de una publicación reciente<sup>180</sup>, el JCVI sugiere que ajustar en tiempo la vacunación 4CMenB infantil podría prevenir más casos de EMI que administrar una dosis de MenACWY en el primer año de vida.

Por todo ello, se considera que la opción más recomendable es implantar la pauta de vacunación con 4CMenB que permita evitar el mayor número de casos (2, 4 y 12 meses de edad),

asegurando la vacunación en tiempo, y valorar la supresión de la dosis de MenC a los 4 meses de edad, siempre y cuando se alcancen y mantengan altas las coberturas de vacunación con 4CMenB en el primer año y con MenACWY en el adolescente. De esta manera también se evita la sobrecarga de inyecciones a los 4 meses de edad.

## 8. Aspectos éticos

Las modificaciones de los programas de vacunación requieren de una valoración de los aspectos éticos<sup>3</sup> como la percepción de la población sobre la enfermedad, las contrariedades que puede ocasionar, los beneficios e inconvenientes que genera o las incertidumbres, entre otros.

La enfermedad meningocócica es una enfermedad de baja incidencia pero muy grave, que evoluciona en un corto periodo de tiempo y produce unas secuelas importantes a largo plazo (amputaciones, sordera, ceguera, etc.) en más del 50% de los niños y niñas que sobreviven<sup>181,182,183</sup> y aproximadamente el 12% de ellos muere (ver apartado 2). Lo que supone un importante impacto económico en los pacientes y sus familias. El serogrupo B es el mayoritario en nuestro país y las mayores tasas de incidencia se producen en niños y niñas menores de 5 años.

En España, se ha evaluado el programa de vacunación en varias ocasiones, desde que en 2013 la Comisión Europea autorizó la vacuna 4CMenB. En todas ellas se ha concluido que no estaba justificada su inclusión en esos momentos en población general, pero sí se recomendó en grupos de riesgo y en personas con alto riesgo de padecer EMI.

Sin embargo, la Asociación Española de Pediatría recomendó la vacunación en el año 2015<sup>184</sup>, a partir de los 2 meses de edad. Posteriormente, varias CCAA han incluido esta vacunación en sus calendario desde el año 2019<sup>185</sup>, lo que implica que al 48,4% de la población menor de 2 años de edad se le recomiende. Esto ha motivado que las coberturas de vacunación frente a EMI por serogrupo B hayan aumentado.

Por grupos de edad y excluyendo a las CCAA que tienen incluida la vacunación frente a MenB, en la población menor de 2 años las coberturas han aumentado de 37,3% en 2017 (cohortes 2015 y 2016) a 63,7% en 2021 (cohorte de 2019); en población entre 2 y 10 años de 20,1% en 2017 (cohortes 2007-2015) a 27,4% en 2021 (cohortes 2011-2019) y en población entre 11 y 14 años de 7,5% en 2017 (cohortes 2003-2006) a 11,4% en 2021 (cohortes 2007-2010).

Además, debido a que el precio de la vacuna es elevado, estas diferentes recomendaciones han generado un problema de equidad, pues se observa la existencia de menores coberturas de vacunación para vacunas no financiadas en grupos de población con bajos recursos económicos. Así, un estudio realizado en 2022, en la Comunidad de Madrid, sobre cobertura de vacunación infantil frente a MenB y su relación con el nivel socioeconómico, se observó una asociación inversa entre la cobertura de vacunación y el índice de privación como medida del nivel socioeconómico. También se presentó una asociación espacial entre las bajas coberturas y las zonas con peores condiciones socioeconómicas<sup>186</sup>.

Por otro lado, en los últimos años se han publicado varios estudios sobre efectividad de la vacuna 4CMenB que han mostrado una alta efectividad e impacto en la reducción de la EMI. En concreto, los resultados del estudio realizado en España (apartado 3.2), demuestran que la vacunación completa con 4CMenB es efectiva (EV del 71% para el serogrupo B, 76% para cualquier serogrupo y del 92% para serogrupos no B) en la prevención de enfermedad invasiva.

## 9. Consideraciones clave

1. Desde la temporada 2013/14 hasta la 2018/19 se observa una tendencia creciente de la incidencia de EMI que se interrumpe durante las temporadas 2019/20, 2020/21 y 2021/22<sup>c</sup> debido al impacto de introducción de la vacunación frente a MenACWY en la adolescencia y las medidas no farmacológicas implantadas para disminuir la difusión de SARS-CoV-2. En la temporada 2021/22<sup>c</sup>, con el cese de utilización generalizada de estas medidas, se observa un aumento del número de casos de EMI respecto a la temporada anterior, pasando de 65 casos confirmados en la temporada 2020/21 a 85 casos confirmados en la temporada 2021/22<sup>c</sup>.

El serogrupo B produjo las tasas de incidencia más elevadas en todas las temporadas analizadas, representando en la última temporada 2021/22<sup>c</sup> el 47,6% de los casos. Las mayores tasas de incidencia se presentan en el grupo de edad de menores de 5 años (1,52/100.000 habitantes en el grupo de menores de 1 año y 0,26/100.000 habitantes en el grupo de 1 a 4 años). La mayoría de los casos se producen en los primeros 13 meses y, sobre todo, en los 3-7 meses de vida. Durante la temporada 2019/20 la letalidad por MenB fue superior (15,31%, 15 defunciones) a la letalidad media de las últimas nueve temporadas (8,96%, 115 defunciones), con aumento de letalidad en la mayoría de los grupos de edad. En las últimas temporadas también se ha observado un incremento en los casos notificados de EMI por cepas no seroagrupables y por cepas sin identificación de serogrupo. Se debe recordar la importancia de disponer de los datos completos de caracterización de todas las cepas que causan casos de EMI y que deben notificarse adecuadamente a la RENAVE.

La mayoría de los aislamientos de *N. meningitidis* que se han recibido en el CNM son serogrupo B (79,1%). El cc11 es el mayoritario para las cepas de MenC y MenW aisladas, y el cc213 para las cepas de MenB.

2. Los resultados del estudio de efectividad de la vacunación (EV) con 4CMenB realizado en España en menores de 5 años muestran que es efectiva en la prevención de EMI frente al serogrupo B (EV con pauta completa 71%, IC95%: 45-85%) y también frente a otros serogrupos no B asociados a enfermedad invasiva (92%, IC95%: 31-99%), aunque el número de casos por serogrupos no B era pequeño. La efectividad frente a cualquier serogrupo en menores de 24 meses con pauta completa es del 88%. Se han observado menos ingresos en UCI, fallecimientos y secuelas en los niños/as vacunados. Estos resultados son concordantes con los observados en otros países, tanto en la vacunación sistemática como en brotes. Se ha mantenido el mismo perfil de seguridad observado en los ensayos clínicos.
3. No se observa efecto de la vacunación sobre el transporte nasofaríngeo de MenB y la protección es de corta duración. Se ha constatado que la vacunación genera memoria inmunológica y la respuesta frente a dosis de recuerdo conduce a la elevación de los títulos de anticuerpos bactericidas de forma rápida y sustancial.
4. Varios países de nuestro entorno están incorporando la vacuna en el calendario infantil con una pauta 2+1, pero con variabilidad en las edades de administración.
5. En España, la vacunación sistemática frente a MenB no está incluida en el calendario común de vacunaciones a lo largo de toda la vida. Sin embargo, en el momento de publicación de este documento, se ha incluido en el calendario de Castilla y León, Canarias, Andalucía, Cataluña y Galicia. Por lo tanto, un 48,4% de la población residente en España menor de 2 años tendría recomendación de la vacunación sistemática según el calendario.

Las coberturas de vacunación frente a MenB en menores de 2 años en 2021, excluyendo la única comunidad autónoma que ya vacunaba a la población menor de 2 años, fue del 63,7% (cohorte 2019). Esta cobertura de vacunación fue del 37,3% en 2017.

6. La evaluación económica realizada para España, concluye que la inclusión de la vacuna 4CMenB en la infancia en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida, no es una opción coste-efectiva desde la perspectiva del SNS (no se incluyó la perspectiva social en el estudio), teniendo en cuenta el precio actual de la vacuna y la incidencia de la

---

<sup>c</sup> Datos provisionales. Temporada no finalizada en el momento del análisis.

enfermedad. Este resultado va en línea con otros estudios de coste-efectividad publicados a nivel internacional.

Aunque se trata de una vacunación que no resulta coste-efectiva para el SNS, en la valoración para proponer las recomendaciones se han considerado la alta gravedad y las secuelas de la enfermedad, la demanda social, así como la equidad de la medida en la población.

7. La modelización realizada en el Reino Unido establece que mientras se mantenga el programa de vacunación adolescente con MenACWY, con buenas coberturas, se eliminaría la necesidad de la vacunación frente a MenC y MenW en el primer año de vida. Además, la implantación de la vacuna 4CMenB en el primer año de vida puede proporcionar una cierta protección cruzada frente a cepas no B asociadas al cc11.

Considerando las altas coberturas de vacunación que se alcanzan en España en el primer año de vida y en la adolescencia y que la inclusión de la vacunación frente a MenB protegería frente a otros serogrupos, se deberá valorar a corto plazo la supresión de la dosis de MenC a los 4 meses de edad.

## 10. Recomendaciones

Teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad meningocócica invasiva debido a la mortalidad y secuelas que produce, el conocimiento actual de la efectividad de la vacuna y la equidad de la medida en la población:

1. Se recomienda la vacunación sistemática frente a MenB en la población infantil con una pauta 2+1 a los 2, 4 y 12 meses de edad, insistiendo en la importancia de vacunar en tiempo a los 2 y 4 meses de edad.
2. En población de riesgo no vacunada previamente, se mantienen las recomendaciones de vacunación aprobadas en julio de 2018 “*Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones*” de administrar 2 dosis en personas de grupos de riesgo<sup>166</sup>:
  - Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave (incluida la anemia de células falciformes).
  - Deficiencias del sistema complemento, incluidos pacientes que utilizan un inhibidor del complemento y tratamiento con eculizumab y sus derivados de acción prolongada (ravulizumab).
  - Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
  - Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva.
  - Personal de laboratorio expuesto a meningococo.

Además, en estos grupos de población se recomienda la administración de una dosis de recuerdo 1 año después de completar la vacunación y, posteriormente, cada 5 años.

3. Se recomienda caracterizar completamente todas las cepas de *N. meningitidis*. En caso de no disponer de las técnicas de laboratorio necesarias para la caracterización completa de fenotipo y genotipo, se enviará la cepa o la muestra biológica al Centro Nacional de Microbiología (CNM, del Instituto de Salud Carlos III, ISCIII). Si se dispone de la caracterización completa de las cepas aisladas, se enviará la información al Centro Nacional de Epidemiología (CNE, ISCIII).

Se propone implantar estas recomendaciones en las CCAA a lo largo del año 2023 y hasta final de 2024.

## 11. Bibliografía

- <sup>1</sup> Grupo de Trabajo de Enfermedad Meningocócica de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente a meningococo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad y Consumo, 2005. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenC\\_MARZO\\_2006.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenC_MARZO_2006.pdf) [consultado 21 de julio de 2022].
- <sup>2</sup> Grupo de trabajo de “uso de 4CMenB en situaciones especiales” de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible en: [https://www.msrebs.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB\\_situaciones\\_especiales.pdf](https://www.msrebs.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situaciones_especiales.pdf) [consultado 21 de julio de 2022].
- <sup>3</sup> 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. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Criterios\\_ProgramaVacunas.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf) [consultado 21 de julio de 2022].
- <sup>4</sup> Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones\\_Vacunacion\\_Meningococo.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf) [consultado 21 de julio de 2022].
- <sup>5</sup> Grupo de Trabajo MenB de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenB.pdf> [consultado 21 de julio de 2022].
- <sup>6</sup> Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Adenda. Modificación en “Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B”. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Adenda\\_MenB\\_situacionesEspeciales.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Adenda_MenB_situacionesEspeciales.pdf) [consultado 21 de julio de 2022].
- <sup>7</sup> Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Protocolo de vigilancia de la enfermedad meningocócica. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfer\\_Meningoc%C3%B3cica/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Meningoc%C3%B3cica.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfer_Meningoc%C3%B3cica/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Meningoc%C3%B3cica.pdf) [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>8</sup> Organización Mundial de la Salud. Meningitis meningocócica. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningitis> [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>9</sup> Voss SS, Nielsen J, Valentiner-Branth P. Risk of sequelae after invasive meningococcal disease. BMC Infect Dis. 2022;22(1):148. Published 2022 Feb 11. doi:10.1186/s12879-022-07129-4
- <sup>10</sup> Jolley KA, Brehony C, Maiden MC. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. FEMS Microbiol Rev 2007; 31: 89-96. doi:10.1111/j.1574-6976.2006.00057.x
- <sup>11</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC roadmap for integration of molecular and genomic typing into European-level surveillance and epidemic preparedness – Version 2.1, 2016-2019. ECDC, 2016. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/molecular-typing-EU-surveillance-epidemic-preparedness-2016-19-roadmap.pdf> [consultado 27 de octubre de 2022]

- 
- <sup>12</sup> Lucidarme J, Hill DM, Bratcher HB, et al. Genomic resolution of an aggressive, widespread, diverse and expanding meningococcal serogroup B, C and W lineage. *J Infect* 2015; 71: 544-552. doi:10.1016/j.jinf.2015.07.007
- <sup>13</sup> Abad R, Medina V, Stella M, et al. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. *PLoS One* 2016; 11: e0150721. doi:10.1371/journal.pone.0150721
- <sup>14</sup> Abad R, García-Amil C, Navarro C, et al. Molecular characterization of invasive serogroup B *Neisseria meningitidis* isolates from Spain during 2015-2018: Evolution of the vaccine antigen factor H binding protein (FHbp). *J Infect*. 2021 Apr;82(4):37-44. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.030. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33610688.
- <sup>15</sup> Abad R, López EL, Debbag R, et al. Serogroup W meningococcal disease: global spread and current affect on the Southern Cone in Latin America. *Epidemiol Infect* 2014; 142: 2461-2470. doi:10.1017/S0950268814001149
- <sup>16</sup> Mustapha MM, Marsh JW, Harrison LH. Global epidemiology of capsular group W meningococcal disease (1970-2015): Multifocal emergence and persistence of hypervirulent sequence type (ST)-11 clonal complex. *Vaccine* 2016; 34: 1515-1523. doi:10.1016/j.vaccine.2016.02.014
- <sup>17</sup> Lucidarme J, Scott KJ, Ure R, et al. An international invasive meningococcal disease outbreak due to a novel and rapidly expanding serogroup W strain, Scotland and Sweden, July to August 2015. *Euro Surveill* 2016; 21. pii: 30395. doi :10.2807/1560-7917.ES.2016.21.45.30395
- <sup>18</sup> Hong E, Barret AS, Terrade A, et al. Clonal replacement and expansion among invasive meningococcal isolates of serogroup W in France. *J Infect* 2018; 76: 149-158. doi:10.1016/j.jinf.2017.10.015
- <sup>19</sup> Tsang RSW, Ahmad T, Tyler S, et al. Whole genome typing of the recently emerged Canadian serogroup W *Neisseria meningitidis* sequence type 11 clonal complex isolated associated with invasive meningococcal disease. *Int J Infect Dis* 2018; 69: 55-62. doi:10.1016/j.ijid.2018.01.019
- <sup>20</sup> Eriksson L, Hedberg ST, Jacobsson S, et al. Whole-genome sequencing of emerging invasive *Neisseria meningitidis* serogroup W in Sweden. *J Clin Microbiol* 2018;56(4):e01409-17. Published 2018 Mar 26. doi:10.1128/JCM.01409-17
- <sup>21</sup> Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J, et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in The Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2017;2(10):e473-e482. doi:10.1016/S2468-2667(17)30157-3
- <sup>22</sup> Martin NV, Ong KS, Howden BP, et al. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia 2013-2015. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2016;40(4):E454-E459. Published 2016 Dec 24.
- <sup>23</sup> Törös B, Hedberg ST, Unemo M, et al. Genome-Based Characterization of Emergent Invasive *Neisseria meningitidis* Serogroup Y Isolates in Sweden from 1995 to 2012. *J Clin Microbiol* 2015;53(7):2154-2162. doi:10.1128/JCM.03524-14
- <sup>24</sup> Bröker M, Bukovski S, Culic D, et al. Meningococcal serogroup Y emergence in Europe: high importance in some European regions in 2012. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10(6):1725-1728. doi:10.4161/hv.28206
- <sup>25</sup> Hovmand N, Lundbo LF, Kronborg G, et al. Recent increased incidence of invasive serogroup W meningococcal disease: A retrospective observational study. *Int J Infect Dis*. 2021; 108:582-587 doi:10.1016/j.ijid.2021.05.086
- <sup>26</sup> Krone M, Gray S, Abad R, et al. Increase of invasive meningococcal serogroup W disease in Europe, 2013 to 2017. *Euro Surveill*. 2019;24(14):1800245 doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.14.1800245
- <sup>27</sup> Brueggemann AB, Jansen van Rensburg MJ, Shaw D, et al. Changes in the incidence of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Neisseria meningitidis* during the COVID-19 pandemic in 26 countries and territories in the Invasive Respiratory Infection Surveillance Initiative: a prospective analysis of surveillance data. *Lancet Digit Health*. 2021 ;3:e360-e370. doi:10.1016/S2589-7500(21)00077-7
- <sup>28</sup> Alderson MR, Arkwright PD, Bai X, et al. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: A Global Meningococcal Initiative review. *J Infect* 2022; 84(3):289-296. doi:10.1016/j.jinf.2021.11.016
- <sup>29</sup> Enfermedad meningocócica. Temporada 2020-2021. Boletín epidemiológico Semanal. 2022 Vol.30 nº4 / 37-49 ISSN:2173-9277
-



- 
- <sup>30</sup> Statens Serum Institut. EPI-NEWS no. 3-5, 2021 Disponible en: <https://en.ssi.dk/news/epi-news/2021/no-3-5---2021>. [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>31</sup> Taha and Deghmane. Impact of COVID-19 pandemic and the lockdown on invasive meningococcal disease. *BMC Res Notes*. 2020; 13:399. doi:10.1186/s13104-020-05241-9
- <sup>32</sup> The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2019-2020. Disponible en: <https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2020-0077.pdf>. [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>33</sup> Australian Government. Department of Health. Australian Meningococcal Surveillance Programme Annual Report, 2020. Disponible en: [Communicable Diseases Intelligence 2021 - Australian Meningococcal Surveillance Programme Annual Report, 2020 Disponible en: <https://doi.org/10.33321/cdi.2022.46.46> [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>34</sup> Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2019 to 2020. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/951142/hpr0121\\_imd-ann.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/951142/hpr0121_imd-ann.pdf) [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>35</sup> Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2020 to 2021. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1049331/hpr0122-IMD-ann\\_\\_1\\_.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1049331/hpr0122-IMD-ann__1_.pdf) [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>36</sup> The National Immunisation Programme in the Netherlands. Surveillance and developments in 2020-2021. Disponible en: [<https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2021-0055.pdf>]. [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>37</sup> Public Health England. Recent increase in group B meningococcal disease among teenagers and young adults.2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/news/recent-increase-in-group-b-meningococcal-disease-among-teenagers-and-young-adults>. [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>38</sup> Clark E, Campbell H, Mensah AA et al. An Increase in Group B Invasive Meningococcal Disease Among Adolescents and Young Adults in England Following Easing of COVID-19 Containment Measures (December 16, 2021). Disponible en: <https://ssrn.com/abstract=3998164> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3998164>. [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>39</sup> France 24. Méningite: 56.000 jeunes appelés à se faire vacciner en Auvergne-Rhône-Alpes. Disponible en: <https://www.france24.com/fr/info-en-continu/20220812-m%C3%A9ningite-56-000-jeunes-appel%C3%A9s-%C3%A0-se-faire-vacciner-en-auvergne-rh%C3%B4ne-alpes> [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>40</sup> Medicalxpress. French región urges youth meningitis vaccinations after death. 2022, Agosto 12, retrieved 27 October 2022. Disponible en: <https://medicalxpress.com/news/2022-08-french-region-urges-youth-meningitis.html> [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>41</sup> Finne J, Leinonen M, Mäkelä P. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*. 1983;2:355-7. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(83\)90340-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(83)90340-9) [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>42</sup> Devoe IW, Gilchrist JE. Release of endotoxin in the form of cell wall blebs during in vitro growth of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med*. 1973;138(5):1156-1167. doi:10.1084/jem.138.5.1156 [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>43</sup> Peeters C, Rümke H, Sundermann L, et al. Phase I clinical trial with a hexavalent PorA containing meningococcal outer membrane vesicle vaccine. *Vaccine*. 1996;14:1009-15. DOI: [https://doi.org/10.1016/0264-410X\(96\)00001-1](https://doi.org/10.1016/0264-410X(96)00001-1) [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>44</sup> Sierra-González VG. Vacuna cubana antimeningocócica VA-MENGOC-BC®. Treinta años de uso y potencialidades vigentes. *VacchiMonitor* 2020;29(1):31-43. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-028X2020000100031](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2020000100031) [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>45</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Bexsero. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112812001/FT\\_112812001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112812001/FT_112812001.html) [consultado el 26 de septiembre de 2022]

- 
- <sup>46</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Trumemba. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171187001/FT\\_1171187001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171187001/FT_1171187001.html) [consultado el 26 de septiembre de 2022]
- <sup>47</sup> Castilla J, García M, Abad R et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *N Engl J Med* 2023 Feb 2; 388:427-438. doi: 10.1056/NEJMoa2206433
- <sup>48</sup> Muzzi A, Brozzi A, Serino L, et al. Genetic Meningococcal Antigen Typing System (gMATS): A genotyping tool that predicts 4CMenB strain coverage worldwide. *Vaccine*. 2019 Feb 8;37(7):991-1000. doi:10.1016/j.vaccine.2018.12.061
- <sup>49</sup> Public Health England. Introduction of MenB immunisation for infants. 22 June 2015. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/437906/150622\\_MenB\\_bipartite\\_letter.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437906/150622_MenB_bipartite_letter.pdf) [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>50</sup> Parikh S, Andrews N, Beebejaun K et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 2016;388:2775-2782 doi:10.1016/S0140-6736(16)31921-3
- <sup>51</sup> Ladhani Sh, Andrews N, Parikh S et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. *The New Eng J Medicine* 2020;382:309-317 doi:10.1056/NEJMoa1901229
- <sup>52</sup> Argante L, Abbing-Karahagopian V, Vadivelu K et al. A re-assessment of 4CMenB vaccine effectiveness against serogroup B invasive meningococcal disease in England based on an incidence model. *BMC Infectious Diseases* 2021;21(1):1244 Published 2021 Dec 11. doi:10.1186/s12879-021-06906-x
- <sup>53</sup> Servico Nacional de Saude. República Portuguesa. Programa Nacional de Vacinação 2020. Disponible en: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx> [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>54</sup> Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendações Sobre a Vacina Contra Neisseria meningitidis. *Acta Pediatr Port* 2018;49:201-7 doi:10.21069/APP.2018.14091
- <sup>55</sup> Rodrigues M, Marlow R, Simoes M et al. Association of Use of a Meningococcus Group B Vaccine With Group B Invasive Meningococcal Disease Among Children in Portugal. *JAMA* 2020;324:2187-2194 doi:10.1001/jama.2020.20449
- <sup>56</sup> Rodrigues C, Jolley K, Smith A et al. Meningococcal deduced vaccine antigen reactivity (MenDeVAR) index: a rapid and accessible tool that exploits genomic data in public health and clinical microbiology applications. *J Clin Microbiol* 2020;59(1):e02161-20. Published 2020 Dec 17. doi:10.1128/JCM.02161-20
- <sup>57</sup> Bettencourt C, Nogueira P, Gomes J et al. Vaccines against Neisseria meningitidis serogroup B strains – What does genomics reveal on the Portuguese strain’s coverage. *Vaccine* published June 28, 2022. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X22008076?via%3Dihub> [consultado 27 de octubre de 2022]
- <sup>58</sup> Azzari Ch, Moriondo M, Nieddu F et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against Group B Meningococcal Disease in Two Italian Regions Using Dierent Vaccination Schedules: A Five-Year Retrospective observational Study (2014–2018). *Vaccines* 2020;8:469. Published 2020 Aug 22. doi:10.3390/vaccines8030469
- <sup>59</sup> McMillan M, Wang B, Koehler A et al. Impact of meningococcal B vaccine on invasive meningococcal disease in adolescents. *Clin Infect Dis* 2021;73:e233-e237. doi:10.1093/cid/ciaa1636
- <sup>60</sup> Wang B, Giles L, Andraweera, P et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *Lancet Infect Dis* published on line April 12, 2022. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00754-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00754-4/fulltext) [Consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>61</sup> Stefanizzi P, Bianchi F, Spinelli G et al. Postmarketing surveillance of adverse events following meningococcal B vaccination: data from Apulia Region, 2014–19. *Hum Vacc Immunother* 2022;18(1):1-6. doi:10.1080/21645515.2021.1963171
- <sup>62</sup> Hall G, Douglas I, Heath P et al. Post-licensure observational safety study after meningococcal B vaccine 4CMenB (Bexsero) vaccination within the routine UK immunisation program. *Vaccine* 2021;39:3296-3303. doi:10.1016/j.vaccine.2021.02.065

- 
- <sup>63</sup> Stowe J, Andrews N, Turner P et al. The risk of Kawasaki disease after pneumococcal conjugate & meningococcal B vaccine in England: A self-controlled case-series analysis. *Vaccine* 2020;38:4935-4939 doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.089
- <sup>64</sup> De Serres G, Billard M, Gariépy M et al. Nephrotic syndrome following four-component meningococcal B vaccination: Epidemiologic investigation of a surveillance signal. *Vaccine* 2019;37:4996-5002 . doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.017
- <sup>65</sup> Andrews N, Stowe J, Miller E. Nephrotic syndrome in infants and toddlers before and after introduction of the meningococcal B vaccine programme in England: An ecological study. *Vaccine* 2020;38:4816-4819 . doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.055
- <sup>66</sup> Dubus M, Ladhani Sh, Vasu V. Prophylactic Paracetamol After Meningococcal B Vaccination Reduces Postvaccination Fever and Septic Screens in Hospitalized Preterm Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:78-80 doi:10.1097/INF.0000000000002507
- <sup>67</sup> Flacco M, Manzoli L, Rosso A et al. Immunogenicity and safety of the multicomponent meningococcal B vaccine (4CMenB) in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2018;18:461-472 . doi:10.1016/S1473-3099(18)30048-3
- <sup>68</sup> Pérez-Vilar S, Dores G, Márquez P et al. Safety surveillance of meningococcal group B vaccine (Bexsero), Vaccine Adverse Event Reporting System, 2015–2018. *Vaccine* 2022;40:247-254 . doi:10.1016/j.vaccine.2021.11.071
- <sup>69</sup> Marshall H, Koehler A, Wanga B et al. Safety of meningococcal B vaccine (4CMenB) in adolescents in Australia. *Vaccine* 2020;38:5914-5922 doi:10.1016/j.vaccine.2020.07.009
- <sup>70</sup> Biolchi A, De Angelis G, Moschioni M et al. Multicomponent meningococcal serogroup B vaccination elicits crossreactive immunity in infants against genetically diverse serogroup C, W and Y invasive disease isolates. *Vaccine* 2020;38:7542-7550 doi:10.1016/j.vaccine.2020.09.050
- <sup>71</sup> Davis K, Pinto V, Andrews N et al. Immunogenicity of the UK group B meningococcal vaccine (4CMenB) schedule against groups B and C meningococcal strains (Sched3): outcomes of a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2021;21:688-696 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30600-9
- <sup>72</sup> Ladhani Sh, Giuliani M, Biolchi A et al. Effectiveness of Meningococcal B Vaccine against Endemic Hypervirulent *Neisseria meningitidis* W Strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016;22(2):309-311 doi: 10.3201/eid2202.150369. PMID: 26811872; PMCID: PMC4734511.
- <sup>73</sup> Ladhani Sh, Campbell H, Andrews N et al. First Real-world Evidence of Meningococcal Group B Vaccine, 4CMenB, Protection Against Meningococcal Group W Disease: Prospective Enhanced National Surveillance, England. *Clin Infect Dis* 2021;73(7):e1661-e1668 doi: 10.1093/cid/ciaa1244. PMID: 32845996.
- <sup>74</sup> Holst J, Oster Ph, Arnold R et al. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV). Lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vacc Immunother* 2013;9:(6) :1241-53. doi: 10.4161/hv.24129. Epub 2013 Mar 7. PMID: 23857274; PMCID: PMC3901813.
- <sup>75</sup> Semchemko E, Tan A, Borrow R et al. The Serogroup B Meningococcal Vaccine Bexsero Elicits Antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2019;69:1101-1111. doi: 10.1093/cid/ciy1061. PMID: 30551148; PMCID: PMC6743822.
- <sup>76</sup> Marjuki H, Topaz N, Joseph S et al. Genetic Similarity of Gonococcal Homologs to Meningococcal Outer Membrane Proteins of Serogroup B Vaccine. *mBio* 2019;10(5):e01668-19 doi: 10.1128/mBio.01668-19. PMID: 31506309; PMCID: PMC6737241
- <sup>77</sup> Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet* 2017;390(10102):1603-1610 doi: 10.1016/S0140-6736(17)31449-6. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28705462.
- <sup>78</sup> Paynter J, Goodyear-Smith F, Morgan J et al. Effectiveness of a Group B Outer Membrane Vesicle Meningococcal Vaccine in Preventing Hospitalization from Gonorrhoea in New Zealand: A Retrospective Cohort Study. *Vaccines* 2019;7(1).5 doi: 10.3390/vaccines7010005. PMID: 30621260; PMCID: PMC6466174.
- <sup>79</sup> Longtin J, Dion R, Simard M et al. Possible Impact of Wide-scale Vaccination Against Serogroup B *Neisseria Meningitidis* on Gonorrhoea Incidence Rates in One Region of Quebec, Canada. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Oct 4;4(Suppl 1):S734–5. doi: 10.1093/ofid/ofx180.002. PMCID: PMC5631220.
-

- 
- <sup>80</sup> Abara W, Bernstein K, Lewis F et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jul;22(7):1021-1029. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00812-4. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427490.
- <sup>81</sup> Bruxvoort K, Lewnard J, Chen L et al. Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* with meningococcal B vaccine: a matched cohort study in Southern California. *Clin Infect Dis* 2022 Jun 1;ciac436. doi: 10.1093/cid/ciac436
- <sup>82</sup> Balmer P, Burman C, Serra L, et al. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(5): 1118-1130. doi:10.1080/21645515.2018.1454570.
- <sup>83</sup> Trotter C, Gay N, Edmunds N. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect* 2006; 134: 556-566. doi:10.1017/S0950268805005339.
- <sup>84</sup> McMillan M, Walters L, Mark T et al. B Part of It study: a longitudinal study to assess carriage of *Neisseria meningitidis* in first year university students in South Australia. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(4): 987-994. doi:10.1080/21645515.2018.1551672
- <sup>85</sup> Read R, Dull P, Bai X, et al. A phase III observer-blind randomized, controlled study to evaluate the immune response and the correlation with nasopharyngeal carriage after immunization of university students with a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugated or serogroup B meningococcal vaccine. *Vaccine* 2017; 35(5): 427- 434. doi:10.1016/j.vaccine.2016.11.071
- <sup>86</sup> Parikh SR, Campbel H, Bettinger JA et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *J Infect* 2020; 81(4): 483-498. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.079
- <sup>87</sup> McNamara L, Thomas J, MacNeil J, et al. Meningococcal carriage following a vaccination campaign with MenB-4C and MenB-fHbp in response to a University serogroup B meningococcal disease outbreak-Oregon, 2015-2016. *J Infect Dis* 2017; 216(9): 1130-1140. doi:10.1093/infdis/jix446
- <sup>88</sup> Marshall HS, McMillan M, Clin M et al. Meningococcal B Vaccine and Meningococcal Carriage in Adolescents in Australia. *N Engl J Med* 2020; 382(4): 318-327. doi:10.1056/NEJMoa1900236
- <sup>89</sup> McMillan M, Walters L, Sullivan T et al. Impact of Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Pharyngeal *Neisseria meningitidis* Carriage Density and Persistence in Adolescents. *Clin Infect Dis* 2021; 73(1): e99-e106. doi:10.1093/cid/ciaa610
- <sup>90</sup> McMillan M, Koehler AP, Lawrence A, et al. B Part of It School Leaver Study: A Repeat Cross-Sectional Study to Assess the Impact of Increasing Coverage With Meningococcal B (4CMenB) Vaccine on Carriage of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 2022; 225(4): 637-649. doi:10.1093/infdis/jiab444
- <sup>91</sup> McMillan M, Wang B, Koehler AP et al. Impact of Meningococcal B Vaccine on Invasive Meningococcal Disease in Adolescents *Clin Infect Dis* 2021; 73(1): e233-e237. doi:10.1093/cid/ciaa1636
- <sup>92</sup> Martinon-Torres F, Carmona Martinez A, Simko R, et al. Antibody persistence and booster responses 24–36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: a randomised trial. *J Infect* 2018;76:258–69 . doi:10.1016/j.jinf.2017.12.005
- <sup>93</sup> Snape MD, Saroey P, John T, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ* 2013;185: E715 – 24 doi:10.1503/cmaj.130257
- <sup>94</sup> Snape MD, Philip J, John TM, et al. Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1116-21. doi:10.1097/INF.0b013e31829cfff2
- <sup>95</sup> Snape MD, Dawson T, Oster P, et al. Immunogenicity of two investigational serogroup B meningococcal vaccines in the first year of life: a randomized comparative trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e71–e79. doi:10.1097/INF.0b013e3181f59f6d
- <sup>96</sup> Findlow J, Borrow R, Snape MD, et al. Multicenter, Open-Label, Randomized Phase II Controlled Trial of an Investigational Recombinant Meningococcal Serogroup B Vaccine With and Without Outer Membrane Vesicles, Administered in Infancy. *Clin Infect Dis* 2010; 51 :1127–37. doi:10.1086/656741
- <sup>97</sup> Iro MA, Snape MD, Voysey M, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4years of age-a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017;35:395-402. doi:10.1016/j.vaccine.2016.11.009

- <sup>98</sup> McQuaid F, Snape MD, John TM, et al. Persistence of specific bactericidal antibodies at 5 years of age after vaccination against serogroup B meningococcus in infancy and at 40 months. *CMAJ*. 2015;187:E215-E223. doi:10.1503/cmaj.141200
- <sup>99</sup> Rollier CS, Dold C, Blackwell L, et al. Immunogenicity of a single 4CMenB vaccine booster in adolescents 11 years after childhood immunisation. *Vaccine*. 2022;40(32):4453-4463. doi:10.1016/j.vaccine.2022.04.085
- <sup>100</sup> Santolaya ME, O’Ryan M, Valenzuela MT, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9: 2304-10. doi:10.4161/hv.25505
- <sup>101</sup> Nolan T, Santolaya ME, de Looze F, et al. Antibody persistence and booster response in adolescents and young adults 4 and 7.5 years after immunization with 4CMenB vaccine. *Vaccine*. 2019;37:1209-1218. doi:10.1016/j.vaccine.2018.12.059
- <sup>102</sup> Giuntini S, Lujan E, Gibani MM, et al. Serum Bactericidal Antibody Responses of Adults Immunized with the MenB-4C Vaccine against Genetically Diverse Serogroup B Meningococci. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(1):e00430-16. Published 2017 Jan 5. doi:10.1128/CVI.00430-16
- <sup>103</sup> Lujan E, Partridge E, Giuntini S, et al. Breadth and Duration of Meningococcal Serum Bactericidal Activity in Health Care Workers and Microbiologists Immunized with the MenB-FHbp Vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2017;24(8):e00121-17. doi:10.1128/CVI.00121-17
- <sup>104</sup> Basta N, Wolfson J, Mahmoud A, et al. 4CMenB vaccine immunogenicity up to 1 year after vaccination among university students. In: 21st International Pathogenic Neisseria Conference 23-28 September 2018; California.
- <sup>105</sup> Basta N, Wolfson J, Borrow R. et al. Does 4CMenB vaccine-induced immunity against a meningococcal B outbreak strain persist 20 months after vaccination. In: 15 th Congress of the European Meningococcal and Haemophilus Disease Society: 27-30 may 2019; Lisboa.
- <sup>106</sup> CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) summary report : February 22-23, 2017, Atlanta, Georgia. ACIP meeting Minutes. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/58772> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>107</sup> CDC. ACIP meeting Meningococcal Vaccines. Considerations for serogroup B Meningococcal (MenB) vaccine booster doses in persons at increase risk for serogroup B meningococcal disease. In: Meningococcal vaccines session. Meeting February 22-23, 2017, Atlanta, Georgia. In: ACIP Meeting Information. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/58804> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>108</sup> CDC. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) summary report : June 26-27, 2019, Atlanta, Georgia. ACIP meeting Minutes. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82365> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>109</sup> CDC. ACIP meeting Meningococcal Vaccines. Considerations for serogroup B Meningococcal (MenB) vaccine booster doses in persons at increase risk for serogroup B meningococcal disease. In: Meningococcal vaccines session. Meeting June 27, 2019. In: ACIP Meeting Information. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/80761> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>110</sup> Drazan D, Czajka H, Maguire J et al. A phase 3 study to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of MenB-FHbp administered as a 2-dose schedule in adolescents and young adults. *Vaccine* 2022;40(2):351-358. doi:10.1016/j.vaccine.2021.11.053
- <sup>111</sup> Marshall H, Vesikari T, Richmond P et al. Safety and immunogenicity of a primary series and booster dose of the meningococcal serogroup B-factor H binding protein vaccine (MenB-FHbp) in healthy children aged 1–9 years: two phase 2 randomised, controlled, observer-blinded studies. *Lancet Infect Dis* published on line September 7, 2000. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(22\)00424-8/fulltext?dgcid=raven\\_jbs\\_aip\\_email](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(22)00424-8/fulltext?dgcid=raven_jbs_aip_email) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>112</sup> Mbaeyi S, Bozio C, Duffy J et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(9):1-41. Published 2020 Sep 25. doi:10.15585/mmwr.rr6909a1
- <sup>113</sup> Soeters HM, Whaley M, Alexander-Scott N et al. Meningococcal Carriage Evaluation in Response to a Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Mass Vaccination Campaign at a College-Rhode Island, 2015-2016. *Clin Infect Dis* 2017; 64(8): 1115-1122. doi:10.1093/cid/cix091

- 
- <sup>114</sup> Gandhi A, Balmer P, York LJ. Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba®). *Postgrad Med* 2016; 128(6): 548-556 doi:10.1080/00325481.2016.1203238
- <sup>115</sup> Vesikari T, Østergaard L, Diez-Domingo J, et al. Meningococcal Serogroup B Bivalent rLP2086 Vaccine Elicits Broad and Robust Serum Bactericidal Responses in Healthy Adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016; 5(2):152–60. doi:10.1093/jpids/piv039
- <sup>116</sup> Østergaard L, Vesikari T, Senders SD, et al. Persistence of hSBA titers elicited by the meningococcal serogroup B vaccine menB-FHbp for up to 4 years after a 2- or 3-dose primary series and immunogenicity, safety, and tolerability of a booster dose through 26 months. *Vaccine*. 2021;39:4545-54 doi:10.1016/j.vaccine.2021.06.005
- <sup>117</sup> Vesikari T, Østergaard L, Beeslaar J, et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: A phase 3 extension study in adolescents. *Vaccine*. 2019;37(12):1710-1719. doi:10.1016/j.vaccine.2018.11.073
- <sup>118</sup> Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(1):58-67. doi:10.1016/S1473-3099(16)30314-0
- <sup>119</sup> Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-9):1–41. Published 2020 Sep 25. doi:10.15585/mmwr.rr6909a1
- <sup>120</sup> Stan L, Blocka, Leszek Szenbornb, Wendy Dalyc, et al. A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: Results of a phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccine*. 2015;33(21):2500-10. doi:10.1016/j.vaccine.2015.03.001
- <sup>121</sup> Jiri Beran, Daniel Dražan, Igwebuike Enweonye et al. Immunogenicity and Safety of Investigational MenABCWY Vaccine and of 4CMenB and MenACWY Vaccines Administered Concomitantly or Alone: a Phase 2 Randomized Study of Adolescents and Young Adults. *mSphere* 2021;6(6):e0055321 doi:10.1128/mSphere.00553-21
- <sup>122</sup> Vesikari T, Brzostek J, Ahonen A et al. Immunogenicity and safety of different schedules of the meningococcal ABCWY vaccine, with assessment of long-term antibody persistence and booster responses – results from two phase 2b randomized trials in adolescents. *Hum Vaccin Immunother*. 2021; 17(11): 4689–4700. doi:10.1080/21645515.2021.1968214
- <sup>123</sup> Szenborn L, Block SL, Jackowska T et al. Immune Responses to Booster Vaccination With Meningococcal ABCWY Vaccine After Primary Vaccination With Either Investigational or Licensed Vaccines: A Phase 2 Randomized Stud. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(5):475-482. doi:10.1097/INF.0000000000001896
- <sup>124</sup> Saez-Llorens X, Aguilera Vaca DC, Abarca K et al. Immunogenicity and safety of investigational vaccine formulations against meningococcal serogroups A, B, C, W, and Y in healthy adolescent. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(6):1507-17. doi:10.1080/21645515.2015.1029686
- <sup>125</sup> Saez-Llorensa X, Beltran-Rodriguez J, Novoa Pizarro JM et al. Four-year antibody persistence and response to a booster dose of a pentavalent MenABCWY vaccine administered to healthy adolescents and young adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14 (5): 1161–1174. doi:10.1080/21645515.2018.1457595
- <sup>126</sup> Peterson J, Drazan D, Czajka H et al. Pentavalent Meningococcal (MenABCWY) Vaccine is Safe and Well Tolerated With Immunogenicity Noninferior to Coadministered MenB-FHbp and MenACWY-CRM in a Phase 2 Study of Healthy Adolescents and Young Adults. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Dec 31;7(Suppl 1):S25–6. doi: 10.1093/ofid/ofaa439.051. PMID: PMC7776022.
- <sup>127</sup> ECDC. Vaccine Scheduler. Meningococcal Disease: Recommended vaccinations. Disponible en: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>128</sup> World Health Organization. Vaccination Schedule for Meningococcal disease. Disponible en: [https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?ISO\\_3\\_CODE=&TARGETPOP\\_GENERAL=](https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=) [consultado 7 de noviembre de 2022]
-

- <sup>129</sup> Sohn WY, Tahrat H, Novy P et al. Real-world implementation of 4-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): implications for clinical practices. *Expert Review of Vaccines*, 2022, 21:3, 325-335. doi: 10.1080/14760584.2022.2021881
- <sup>130</sup> Sulis G, Horn M, Borrow R & Basta NE. A comparison of national vaccination policies to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine* 2022; 40(26): 3647–3654. doi:10.1016/j.vaccine.2022.04.101
- <sup>131</sup> Public Health England and Department of Health and Social Care. JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK March 2014. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-b-vaccine-jcvi-position-statement> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>132</sup> Govern d'Andorra. Salut. Pla de vacunacions. Documentación en: <https://www.salut.ad/temes-de-salut/vacunacio> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>133</sup> Ministerio Federal de Asuntos Sociales, Sanidad, Asistencia y Protección del Consumidor. Plan de Vacunación de Austria. Documentación en: <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>134</sup> Instituto Estatal de Salud. Calendario de vacunación en la República Checa para niños y adultos. Disponible en: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/ockovaci-kalendar-v-cr> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>135</sup> Czech Vaccinology Society. Recommendations of the Czech Vaccinology Society of the J. E. Purkyně Czech Medical Association for Vaccination against Invasive Meningococcal Disease. Disponible en: [http://www.szu.cz/uploads/IMO/2020\\_Recommendation\\_vaccination\\_IMD.pdf](http://www.szu.cz/uploads/IMO/2020_Recommendation_vaccination_IMD.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>136</sup> ORDEN SAN/386/2019, de 15 de abril, por la que se modifica el Calendario Oficial de Vacunaciones Sistemáticas a lo largo de la vida de las personas para la Comunidad de Castilla y León. Disponible en: <https://bocyl.jcyl.es/boletines/2019/04/25/pdf/BOCYL-D-25042019-41.pdf> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>137</sup> Instrucción de 30 de mayo de 2019 de la Dirección General de Salud Pública. Documentación técnica calendario vacunal para toda la vida. Vacunación frente a meningococo. Junio 2019. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/vacunaciones/calendario-vacunal-toda-vida-castilla-leon.ficheros/1349334-Documentaci%C3%B3n%20t%C3%A9cnica%20%20calendario%20vacunal%20para%20toda%20la%20vida.%20vacunaci%C3%B3n%20frente%20a%20meningococo.%20Junio%202019.pdf> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>138</sup> ORDEN de 28 de junio de 2019, por la que se aprueba el Calendario Vacunal para todas las edades de la vida en la Comunidad Autónoma de Canarias. Disponible en: <http://sede.gobiernodecanarias.org/boc/boc-a-2019-126-3325.pdf> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>139</sup> Calendario de Vacunaciones Andalucía 2021-2022. Instrucción Dirección General de Salud Pública y Ordenación Farmacéutica 9/2021. 2 noviembre 2021. Disponible en: [https://www.andavac.es/wp-content/uploads/2021/11/Instruccion\\_DGSPyOF-9-2021\\_Calendario\\_Vacunaciones\\_Andalucia\\_2021-22.pdf](https://www.andavac.es/wp-content/uploads/2021/11/Instruccion_DGSPyOF-9-2021_Calendario_Vacunaciones_Andalucia_2021-22.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>140</sup> ORDRE SLT/46/2022, de 22 de març, per la qual s'actualitza el calendari de vacunacions sistemàtiques. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya. Disponible en: <https://portaldogc.gencat.cat/utillsEADOP/PDF/8634/1897942.pdf> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>141</sup> Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022. Juin 2022. Disponible en: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2022\\_mis\\_a\\_jour\\_juin\\_2022\\_v2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2022_mis_a_jour_juin_2022_v2.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>142</sup> Centro Nacional de Salud Pública. VACSATC. Vacunas infantiles. Disponible en: <http://www.vacsatc.hu/?Gyermekkori-v%E9d%E1sok&pid=24> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>143</sup> Centro nacional de Salud Pública. VACSATC. Vacunas recomendadas para adultos. Disponible en: <http://www.vacsatc.hu/?Feln%E1sok&pid=25> [consultado 7 de noviembre de 2022]

- <sup>144</sup> National Immunisation Office, Ireland Guidelines for Vaccinations in General Practice. February 2018. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/infomaterials/gpguidelines.pdf> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>145</sup> Ministero della Salute. Calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Disponible en: [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_4829\\_listaFile\\_itemName\\_0\\_file.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_4829_listaFile_itemName_0_file.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>146</sup> Trova Norme Salute. Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano. Enero 2017. Disponible en: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=58185> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>147</sup> Ministerio de Protección de la Salud de la república de Lituania. Vacunas. Disponible en: <https://sam.lrv.lt/lt/veiklos-sritys/visuomenes-sveikatos-prieziura/uzkreiamuju-ligu-valdymas/skiepai> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>148</sup> Ministerio de Protección de Salud de la república de Lituania. Calendario de vacunas preventivas para niños de la República de Lituania 2018. Disponible en: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/333a8c10ab9211e88f64a5ecc703f89b> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>149</sup> Government of Malta. National Immunisation Schedule. Updated July 2020 Disponible en: <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/phc/pchyhi/Pages/National-Immunisation-Schedule.aspx> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>150</sup> Government of Malta. Primary Child and Youth Health and Immunisation. Vaccines. Disponible en: <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/phc/pchyhi/Pages/Vaccines.aspx> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>151</sup> Polonia. Portal oficial de vacunas (Szczepienia.info). Disponible en: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>152</sup> Polonia. Calendario de Inmunización Preventiva 2022. Disponible en: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2022-2/> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>153</sup> Polonia. Programa de vacunación para 2022. Disponible en: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2021/85/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2021/85/akt.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>154</sup> República Portuguesa. Direção-Geral da Saúde. Serviço Nacional de Saúde. Programa Nacional de Vacinação 2020. Disponible en: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>155</sup> República Portuguesa. Direção-Geral da Saúde. Serviço Nacional de Saúde. Normativa de vacinação (Norma nº 018/2020 de 27/09/2020). Disponible en: <https://files.dre.pt/2s/2019/12/250000000/0003000031.pdf> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>156</sup> UK Health Security Agency. Complete routine immunisation Schedule. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/the-complete-routine-immunisation-schedule> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>157</sup> UK Health Security Agency. Vaccination of individuals with uncertain or incomplete immunisation status. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/vaccination-of-individuals-with-uncertain-or-incomplete-immunisation-status> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>158</sup> UK Health Security Agency. Which babies should have the MenB vaccine?. Disponible en: <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/which-babies-should-have-the-menb-vaccine/> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>159</sup> Istituto per la Sicurezza Sociale. Republica di San Marino. Calendario Vaccinale: <https://www.iss.sm/on-line/home/vaccini-e-vaccinazioni/vaccinazioni-raccomandate/documento49086359.html> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>160</sup> Department of Health and Age Care. Australian Government. Australian Immunisation Handbook. Meningococcal disease. Disponible en: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/meningococcal-disease> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>161</sup> National Centre for Immunisation, Research & Surveillance (NCIRS). Meningococcal vaccines for australians: information for immunisation providers (April 2019). Disponible en: [https://ncirs.org.au/sites/default/files/2019-04/Meningococcal\\_FactSheet\\_April2019\\_Final.pdf](https://ncirs.org.au/sites/default/files/2019-04/Meningococcal_FactSheet_April2019_Final.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]



- <sup>162</sup> Department of Health and Age Care. Australian Government. National Immunisation Program Schedule. Disponible en: <https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/when-to-get-vaccinated/national-immunisation-program-schedule> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>163</sup> Government of South Australia. SA Health. Meningococcal B Immunisation Program. Disponible en: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/conditions/immunisation/immunisation+programs/meningococcal+b+immunisation+program> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>164</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Immunisation Schedules. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>165</sup> Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020 | MMWR (cdc.gov). Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6909a1.htm> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>166</sup> Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo\\_todas\\_las\\_edades.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>167</sup> Ministère de la Santé et la prévention. Haut Conseil de la Santé Publique. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2022. Disponible en: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_2022\\_mis\\_a\\_jour\\_juin\\_2022\\_v2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_2022_mis_a_jour_juin_2022_v2.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>168</sup> Public Health England. Meningococcal. The Green Book. UK Health Security Agency; Chapter 22: Meningococcal. 17 May 2022. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1076053/Meningococcal-greenbook-chapter-22\\_17May2022.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1076053/Meningococcal-greenbook-chapter-22_17May2022.pdf) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>169</sup> Australian Technical Advisory Group on Immunization (ATAGI). Australian Immunization Handbook, Department of Health and Aged Care, Canberra; 2022, Disponible en: [immunisationhandbook.health.gov.au](https://immunisationhandbook.health.gov.au). [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>170</sup> Ministry of Health. Meningococcal disease. En: Immunisation Handbook. Wellington: Ministry of Health;2020. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/our-work/immunisation-handbook-2020/13-meningococcal-disease> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>171</sup> Public Health Agency of Canada. Meningococcal vaccine. En: Canadian Immunization Guide. 2020. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-13-meningococcal-vaccine.html> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>172</sup> Valcárcel-Nazco C, García-Pérez L, Abt-Sacks A et al. Coste-efectividad de la vacunación sistemática frente a enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B en la infancia. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2022. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias [pendiente de publicación].
- <sup>173</sup> Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(5):317–28.
- <sup>174</sup> UKHSA. Using paracetamol to prevent and treat fever after MenB vaccination. 12 October 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/menb-vaccine-and-paracetamol> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>175</sup> Grupo de Trabajo MenCC 2012, de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión de la pauta de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/MenC.pdf> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>176</sup> Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Minute of the meeting held on 17 June 2022. Disponible en: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjusir2tc/file/993200326824> [consultado 7 de noviembre de 2022]

- 
- <sup>177</sup> Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) interim statement on the immunisation schedule for children. Published 5 August 2022. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-interim-statement-on-changes-to-the-childhood-immunisation-schedule/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-interim-statement-on-the-immunisation-schedule-for-children> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>178</sup> Fazio C, Biolchi A, Neri A, et al P. Cross-reactivity of 4CMenB vaccine-induced antibodies against meningococci belonging to non-B serogroups in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Jul 3;17(7):2225-2231. doi:10.1080/21645515.2020.1855951
- <sup>179</sup> Biolchi A, Tomei S, Brunelli B, et al. 4CMenB Immunization Induces Serum Bactericidal Antibodies Against Non-Serogroup B Meningococcal Strains in Adolescents. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):307-316. doi:10.1007/s40121-020-00370-x
- <sup>180</sup> Ladhani SN, Campbell H, Amin-Chowdury Z et al. Timing of meningococcal vaccination with 4CMenB (Bexsero®) in children with invasive meningococcal group B (MenB) disease in England. *Vaccine* 40 (10) 1493-1498. doi:10.1016/j.vaccine.2021.12.010
- <sup>181</sup> Viner RM, Booy R, Johnson H, et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study *Lancet Neurol* 2012, 11 (9) 774-783. doi:10.1016/S1474-4422(12)70180-1
- <sup>182</sup> Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, et al. The disease burden of invasive meningococcal serogroup B disease in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 2013, 32 (1) e20-e25 doi:10.1097/INF.0b013e3182706b89
- <sup>183</sup> Wang B, Clarke M, Thomas N, et al. The clinical burden and predictors of sequelae following invasive meningococcal disease in Australian children. *Pediatr Infect Dis J* 2014, 33 (3) 316-318 doi:10.1097/INF.0000000000000043
- <sup>184</sup> Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP sobre la vacunación frente al meningococo B (Bexsero). CAV- AEP. 27 de septiembre de 2015. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/recomendaciones-cav-aep-vacunacion-meningococo-b> [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>185</sup> Ministerio de Sanidad. Calendarios de vacunación en las Comunidades Autónomas. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/Calendario\\_CCAA.htm](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/calendario/Calendario_CCAA.htm) [consultado 7 de noviembre de 2022]
- <sup>186</sup> Cobertura de vacunación infantil frente a meningococo B y su relación con el nivel socioeconómico en la Comunidad de Madrid. Marta Ijalba Martínez. Tesina fin de máster. Máster de Salud Pública 2021/2022. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.