



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Medicina

IMPLANTACIÓN DE LA VACUNA FRETE AL MENINGOCOCO B EN EL CALENDARIO VACUNAL

Revisión bibliográfica

Presentado por:

María Queipo de Ilano de la Viuda

Tutelado por:

Ana Almaraz Gómez

M^a Belén Cantón Alvarez

Valladolid, 24 de Mayo de 2018

IMPLANTACIÓN DE LA VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO B EN EL CALENDARIO VACUNAL

TFG

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2017-2018

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN-JUSTIFICACIÓN

1.1 Contexto histórico.....3

2 .OBJETIVOS

2.1 Principal7

2.2 Secundarios.....7

3. METODOLOGÍA.....8

4. RESULTADOS-DISCUSION..... 9

4.1 Análisis económico de la enfermedad.....9

4.2 Análisis coste –efectividad10

4.3 Vacuna: características13

4.4 Perfil de seguridad15

4.5. Posología15

4.6. Utilización de la vacuna en el momento actual17

5. CONCLUSIONES.....18

6. BIBLIOGRAFÍA.....19

ACRÓNIMOS

EMI: Enfermedad meningocócica invasora

EMEA: Agencia Europea del medicamento

CCAA: Comunidad autónoma

EDO: Enfermedad de declaración obligatoria

CISNS: Consejo interterritorial del sistema nacional de salud

RENAVE: Red Nacional de vigilancia epidemiológica

AEMPS: Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios

CAV : Comité asesor de vacunas

MSSSI: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad

AEP : Asociación Española de Pediatría

AVAC: Años de vida ajustados por calidad

AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad

NHS: National health service

MAT: Meningococcal antigen typing system

RESUMEN

La enfermedad meningocócica producida por el serogrupo B es una patología grave y potencialmente mortal, ocasionándose la mayoría de casos a edad infantil. Actualmente disponemos de una eficaz arma terapéutica frente a la enfermedad, la vacuna tetravalente (4CMenB), también conocida como Bexsero®, disponible en farmacias pero no incluida en el calendario de vacunaciones financiado por la sanidad pública. Distintos organismos como la Asociación Española de Pediatría recomiendan la vacunación sistemática como única medida de prevención primaria. En este trabajo hemos querido hacer una revisión bibliográfica acerca de los estudios disponibles en relación con la vacuna y describir el escenario actual de la enfermedad y la vacuna en España, que puedan justificar una hipotética inclusión en el calendario vacunal.

ABSTRACT

The meningococcal disease produced by serogroup B is a serious and life-threatening pathology, causing the majority of cases at childhood age. Currently we have an effective therapeutic weapon against the disease, the tetravalent vaccine (4CMenB), also known as Bexsero®, currently available in pharmacies but not included in the immunization schedule financed by public health. Different organizations such as the Spanish Association of Pediatrics recommend routine vaccination as the only primary prevention measure. In this paper we wanted to review the studies available in relation to the vaccine and describe the current scenario of the disease and the vaccine in Spain, which could justify a hypothetical inclusion in the vaccination calendar.

1.INTRODUCCION- JUSTIFICACION

1.1 Contexto histórico

La enfermedad meningocócica está causada por *Neisseria Meningitidis* diplococo gram negativo, sensible a agentes externos, los polisacáridos de su cápsula lo diferencian en serogrupos siendo los más importantes A,B,C,D,X,Y,Z,W-135 Y E-29.

La bacteria es transmitida de persona a persona a través de las secreciones respiratorias principalmente, existiendo portadores nasofaríngeos de la bacteria por razones no totalmente esclarecidas. La bacteria es responsable de dos procesos sumamente graves: meningitis y septicemia meningocócica.

La enfermedad meningocócica es más frecuente a edad infantil, constituyendo los menores de 5 años cerca de la mitad de los casos, y hasta los 10-14 años se contabilizan entre el 70-80% del total de los afectados. Esta distribución es similar en casi todo el mundo, la incidencia del serogrupo B sería mayor en los menores de 4 años y la del C recaería entre los 5 y 14 años de edad. La enfermedad meningocócica produce en todo el mundo pequeños conglomerados de casos y presenta variaciones estacionales lo que explica una proporción variable de las meningitis bacterianas epidémicas. La mortalidad y la gravedad también son más elevadas los primeros años de vida entre las secuelas de la EMI cabe destacar la pérdida de audición siendo ésta la secuela más frecuente, ceguera, amputaciones de miembros, y otros déficits neurológicos^{9,28}.

Con respecto a la epidemiología de la enfermedad en España, un estudio descriptivo epidemiológico de morbimortalidad entre los años 1940 y 2012²² con datos epidemiológicos obtenidos de publicaciones del ministerio de sanidad, de la dirección general de salud Pública, del centro Nacional de Epidemiología y del laboratorio de referencia de Meningococo se ha observado que desde el año 1940 hasta el 2012 se han presentados dos importantes ciclos epidémicos, con picos máximos durante los años 1971 y 1979, también han ocurrido 3 ondas epidémicas de menor nivel y duración entre 1944, 1963 y 1997 ésta última establece la diferenciación entre el periodo prevacunal y el

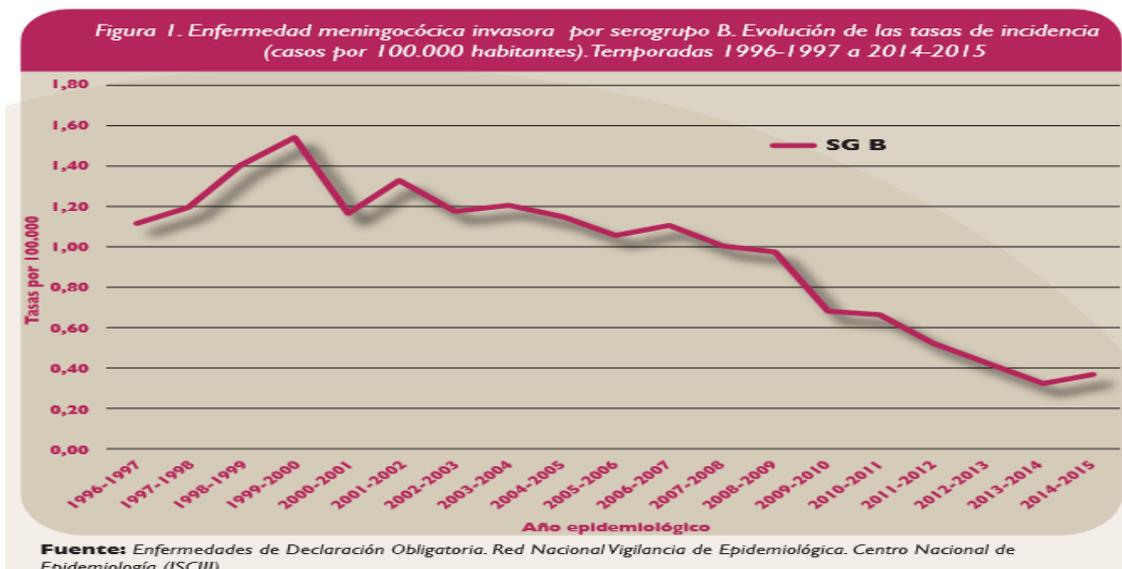
inicio de las campañas de vacunación para tratar de controlar este último brote. A partir del 2000 estas tasas descienden paulatinamente, pero en todos los casos la incidencia del serogrupo B fue siempre la mayor.

Los serogrupos B y C fueron mayoritarios en menores de 5 años mientras que el A se desplazó a mayores edades, en 1986 se inició un descenso paulatino del serogrupo B y se observó un incremento gradual en la proporción de cepas del serogrupo C, este incremento sin embargo no fue igual en todas las comunidades autónomas, esta situación epidemiológica llevó a que en el periodo entre 1996 y 1997 la mayoría de las CCAA tomaran la decisión de usar la vacuna bivalente de polisacáridos capsulares frente a los serogrupos A y C para disminuir la incidencia y mortalidad por EMI, disminuyendo al año siguiente la incidencia general en un 45% , los casos producidos por el serogrupo C disminuyeron en un 76% aumentando entonces los casos por serogrupo B en adolescentes.

En Otoño de 2000 se introdujo oficialmente en las campañas la vacuna conjugada frente al serogrupo C tras esta intervención se experimentaron cambios importantes al año siguiente, las tasas de incidencia de EMI fueron poco a poco fueron descendiendo, en todas las CCAA. En la temporada 2011-2012 los casos registrados por serogrupo B disminuyeron en un 71% especialmente en menores de 5 años.

Conforme a los últimos datos disponibles en 2014-2015 la tasa de incidencia ha sido la más baja, manteniéndose esta tendencia en 2015-2016.

Del total de los 206 casos confirmados de enfermedad meningocócica (74%), 143 casos (69%) se produjeron por el meningococo del serogrupo B, estableciéndose una tasa de 0,37 casos por cada 100.000 habitantes y el resto por serogrupo C, con una mayor incidencia en niños menores de 5 años y adolescentes de 15 a 19 años sanos siendo el descenso mayor para el serogrupo C ^{6,7,8,16,22,27}.



En España, la enfermedad meningocócica pertenece al grupo de enfermedades infecciosas de Declaración Obligatoria (EDO), debiendo ser notificados todos los casos, según el protocolo de vigilancia establecido en el CISNS de forma individual y semanalmente a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), organismo creado por Real Decreto 2210/1995, de 28 de diciembre.

España presenta una incidencia de EMI por el serogrupo B discretamente superior a la media europea, que la sitúa en el quinto puesto, después de Irlanda, Bélgica, Reino Unido, y Lituania, y en el segundo dentro de los países de mayor población.

Se estima que entre el 10 y el 14% de los casos de EMI son letales, y que entre un 8% y un 20-30% de los que sobreviven presentan secuelas a largo plazo.

En 2011 la letalidad en España ascendió a 13,6% (IC del 95%, 10,5-17,2%) algo superior a la media europea (8,7%; IC del 95%, 7,7-9,6%) y fue muy similar en todos los grupos de edad².

En la elaboración de una vacuna eficaz frente al meningococo b la gran variedad de proteínas externas de membrana y las oscilaciones geográficas y temporales de la bacteria, han dificultado su obtención, sin embargo hoy disponemos de una vacuna frente al meningococo b llamada 4CMenB, conocida también como vacuna Bexsero® del laboratorio Novartis, cuyo registro fue aprobado por la EMEA y su comercialización en España en 2014.

En el Reino Unido esta vacuna se encuentra incluida en el calendario sistemático de vacunaciones, aprobado en marzo de 2014, tras reevaluar toda la documentación y la relación coste-efectividad, con un esquema de administración 2 + 1 (2, 4 y 12 meses)³⁴.

La naturaleza cíclica de la enfermedad obliga a mantener una vigilancia estricta, que permita generar datos para la utilización potencial de vacunas basadas en formulaciones diferentes, así como monitorizar el impacto de las intervenciones con dichas vacunas.

Hoy en día la quimioprofilaxis constituye la mejor arma frente a las enfermedades transmisibles proporcionando protección inmune tanto para el individuo que la recibe como para el resto de la comunidad, lo que se denomina inmunidad de rebaño o grupo, de forma que la población de un lugar está protegida frente a dicha enfermedad infecciosa, por la presencia de un número suficiente de individuos inmunes a ella, así el objetivo de una vacuna es alcanzar una cobertura vacunal adecuada, un porcentaje de la población suficiente para impedir la transmisión de una enfermedad infecciosa.

En la actualidad, Austria y Polonia están en un proceso avanzado de su inclusión en calendario, y otros países y regiones, como la República Checa, algunas regiones de Alemania o las italianas de Puglia, Basilicata y la Toscana ya la han introducido en sus calendarios oficiales, otros países como Francia, están evaluando actualmente toda la información disponible

En España la AEMPS estableció que no se disponía de información suficiente, sobre su capacidad inmunitaria real y la duración de la protección de la vacuna, además de la baja incidencia epidemiológica de la enfermedad meningocócica por serogrupo B, como para introducirla en el calendario sistemático vacunal. Sin embargo, tras una nueva valoración de la protección de la vacuna es, en octubre de 2015, cuando la vacuna antimeningocócica pasó a ser un medicamento de prescripción médica no restringida y se permitió su venta en todas las farmacias del territorio español, al inicio de su comercialización fue tan baja su disponibilidad que muchas familias decidieron desplazarse a países cercanos como Francia y Portugal para adquirir dicha vacuna, en la actualidad se sigue dispensando en farmacias Españolas y por el momento no se prevé su inclusión en el calendario vacunal^{1,2,3,4,5}.

2.OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

-Valorar si la implantación de la vacuna frente al meningococo B en el calendario vacunal financiado por el Sistema Sanitario Público es coste-efectiva, extrapolando los resultados obtenidos en estudios realizados en otros países, en los que el comportamiento de la enfermedad es similar.

2.2 SECUNDARIOS

-Revisar la bibliografía científica existente con respecto a la vacunación frente al meningococo B, analizando las características de la vacuna, inmunogeneicidad, seguridad, eficacia y efectividad.

-Analizar cuál ha sido la utilización de la vacuna frente a meningococo B desde su disponibilidad en farmacias en el año 2015

3. METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica de la literatura científica existente sobre la vacunación frente al meningococo B tanto a nivel mundial, Europeo como en el territorio Español a través de la utilización de las bases de datos relacionadas con las ciencias de la salud.

Se han consultado distintos artículos y revistas científicas de acceso on-line, guías de práctica clínica, protocolos y pautas establecidas al respecto. Para conocer la información existente hemos utilizado estas bases de datos:

PubMed, Embase, Cochrane library y Google Académico.

Además de estas bases de datos, se han consultado fuentes específicas como CDC , Instituto de Salud Carlos III, CAV , así como diferentes webs de sociedades científicas españolas como son: Asociación Española de Pediatría , Asociación Española de Vacunología , Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, AEMPS y MSSSI.

Como limitaciones al estudio cabe destacar la dificultad de acceso a artículos recientes relacionados con el tema de forma gratuita

Para seleccionar la información se han tenido en cuenta una serie de criterios de inclusión: artículos publicados en los últimos 5 años, en castellano y en inglés y cuyo objeto de estudio fuera la vacunación frente al meningococo.

Inicialmente se realizó una primera búsqueda avanzada en Pubmed con los siguientes términos MESH: "*Neisseria meningitidis serogroup b*" AND "*meningococcal vaccine*", obteniéndose 401 artículos, se aplicó el filtro de haber sido publicado en los últimos 5 años, reduciéndose el número de artículos a 176, aplicando la disponibilidad de abstract, así como el acceso libre se obtuvieron 76 artículos. Posteriormente, en aras de hacer una búsqueda más específica, se seleccionaron sólo revisiones en inglés o español, obteniéndose 12 resultados que fueron consultados.

En una segunda búsqueda avanzada en Pubmed, se introdujeron los siguientes términos MESH: "*Bexsero®*" AND "*cost effectiveness*" obteniéndose 24 artículos que se redujeron a 14 cuando se aplicaron los filtros de disponibilidad de abstract, acceso libre y revisiones en Inglés. En una última búsqueda se introdujeron los siguientes MESH: "*Meningococcal disease*" AND "*Spain*" aplicando los filtros anteriores, se obtuvieron 34, artículos que fueron consultados para esta revisión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 ANÁLISIS ECONÓMICO ASOCIADO A LA ENFERMEDAD

Tras la revisión bibliográfica realizada, en gran parte de los estudios revisados, se hace hincapié en los costes de hospitalización que generan los casos de EMI. En este sentido, en el estudio sobre las hospitalizaciones y los fallecimientos relativos a la EMI ^{30,31} basado en datos obtenidos entre los años 1997 y 2008, se mostró una incidencia anual de hospitalización es de 2,33 por 100.000 habitantes, con un coste directo anual asociado de más de 5 millones de euros,

En estudios revisados acerca de las consecuencias de la meningitis meningocócica y de la septicemia meningocócica (consecuencias más graves debidas a la infección por meningococo b) han sido contabilizados aquellos costes generados por el ingreso hospitalario, el tratamiento agudo de la enfermedad además de costes generados para quimioprofilaxis de la familia, y otros costes derivados de las intervenciones realizadas para el tratamiento de las secuelas de los pacientes afectados.

A la hora de valorar la inclusión de la vacuna en el sistema público, un elemento clave a considerar desde el punto de vista económico y de calidad de vida, es la presencia de secuelas permanentes en los individuos afectados

Un estudio realizado en España ha mostrado que los costes derivados, a corto y largo plazo, de los pacientes supervivientes con secuelas de una EMI suponen una significativa carga económica ^{14,15} así los costes totales para las secuelas graves a largo plazo asociados a la sepsis ascienden a 2.515.554 € y a 3.219.653 € para las secuelas graves a largo plazo asociadas a meningitis ^{27,28,29,30,31}

4.2 ANÁLISIS COSTE EFECTIVIDAD

En España el comité asesor de vacunas de la asociación española de Pediatría ya recomendó en 2015 el uso de la vacuna MenB para todos los mayores de 2 meses, ratificado en el calendario de recomendaciones de 2017 con 4 dosis, a los 2, 4, 6 y 12-15 meses^{2,3}. Se ha observado una gran discrepancia entre las recomendaciones de las sociedades científicas y las decisiones tomadas por las administraciones públicas, en lo referente a la vacunación Universal^{2,10}.

Esta discrepancia radica fundamentalmente en un problema de costes, por lo que la valoración de los resultados de coste efectividad en diferentes países con comportamientos similares a España, podría servir de referente para analizar la situación específica en nuestro país, dado que estos estudios metodológicamente son similares, presentan un punto común que es la utilización del modelo matemático de Markov, para completar el análisis coste efectividad^{27,32,33,42}.

En España aún no ha sido publicado ningún estudio analizando el coste-efectividad de la vacunación universal frente al meningococo b, sin embargo estudios realizados en otros países Europeos, a partir del modelo matemático de Markov y considerando las 5 temporadas epidemiológicas de 2007a 2012, en las que se produjeron 914 casos en menores de 5 años, con 6.933 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) y teniendo en cuenta el porcentaje de efectividad potencial del 69% con los datos del MATS^{23,24}, se puede extrapolar que en España la vacuna podría prevenir en las próximas 5 temporadas hasta 631 casos y un total de 4.784 AVAD^{14,15,16,17}.

En los análisis coste efectividad publicados en Alemania, Reino Unido y Francia se han tenido en cuenta variables tales como son las cifras frecuencia total de la enfermedad meningocócica por serogrupo b de cada territorio, la proporción de las complicaciones, la eficacia de la vacuna, la cobertura vacunal que oscila entre el 70-90%, y la duración de la inmunogenicidad que en función de qué país se trate ha sido estimada entre 3 y 10 años, en la valoración han sido estimados los AVAC decir el año de vida ajustado por calidad que en el caso de España éstos serían 0,94 para la incapacidad neurológica grave, 0,46

para déficits cognitivos, 0,19 para pérdida auditiva con implante coclear, 0,74 para ceguera, además de los ya mencionados AVAD^{30, 31,32,33,34}.

.Los puntos de corte que establece cada país a partir de los cuales se considera una vacuna coste efectiva son diferentes y se basan en lo que cuesta una intervención en función de cada AVAC añadido, así en Francia por Ejemplo se fija un umbral en 90.000€, mientras que en otros países este umbral es menor³¹

Los análisis coste efectividad se pueden obtener en base a distintas estrategias, así en EEUU, la más favorable resultó ser la vacunación a sujetos de 18 años (puesto que esta edad, constituye el grupo de mayor tasa de transporte de la bacteria), así ésta supondría un coste de 3,7 millones de \$ por AVAC añadido siendo necesario vacunar a 638.000 individuos para prevenir una muerte³¹. En Francia la incidencia de EMI es de 0,7-1,6 por 100.000 habitantes, los costes sanitarios oscilan entre los 5000 y 11.500€, similares a los nuestros. En este país se han analizado varios esquemas de vacunación el más relevante, 4 dosis, con un precio cada dosis de 40€, a partir de los 2 meses de edad, asumiendo una cobertura de vacunación del 80€, una efectividad del 91% y una cobertura de las cepas circulantes del 82,6%, con estos datos, se estableció que la estrategia de vacunación resultante coste efectiva fue de 4 dosis en los primeros meses de vida con un valor de 380.000€ por AVAC, si además la vacunación proporciona inmunidad de grupo o rebaño, descendería a los 225.000€, cifra que está muy por encima de los 90.000€ por AVAC, umbral adoptado por Francia para que una medida se considere coste efectiva^{31,32}.

En Italia la incidencia de EMI es de 0,23/100.000 habitantes, elevándola a 0,69/100.000, esta última estimación tiene en cuenta la falta de diagnóstico, asumiendo una duración de la eficacia de la vacuna de 10 años, similar a la considerada por el Reino Unido³⁴, pero el doble que en Alemania³³, unos costes de hospitalización de 7.900€ y un precio de 50€ por dosis se establece en este país, el coste por AVAC resulta bastante menor al de Francia o al de Alemania, 110.000€/AVAC con la incidencia oficial y 26.600€/AVAC la

incidencia estimada por falta de diagnóstico, de ahí que la vacunación sistemática se haya implantado en algunas regiones.

Reino Unido país de Europa en el que se ha implantado la vacunación sistemática con cobertura universal, en 2013 se publicaron unos análisis coste efectividad que condujeron a la aprobación de la vacuna, se partió de cifra de incidencia de 3,2/ 100.000 habitantes, una eficacia de 75%, cobertura vacunal del 91% y un precio de 40£ por dosis con lo que el coste por AVAC resultó 164.000£. Un segundo análisis asumiendo una eficacia del 95% y una cobertura de cepas circulantes del 88% y una vacunación de repesca (catch-up) para vacunar a niños menores 11 años no vacunados anteriormente, representaría un coste por AVAC de 143.000£, si el precio por dosis fuera de 75 libras y bajaría a los 20.000£ por AVAC si fueran de 8 libras por dosis³⁴.

Es importante recalcar que la mayor parte de los trabajos asumen costes de vacunación con precios muy cercanos a los de venta en farmacia para dosis individuales y no para el coste que podría conseguir la sanidad pública cuando compra cientos de miles de dosis.

A la hora de valorar la inclusión o no en el sistema sanitario público, dependiendo del país de origen del estudio, y por lo tanto del tipo de financiación del sistema sanitario del que dispongan, las conclusiones a las que llegan los diferentes autores son distintas, así en Francia, se concluye que en ningún caso se debe introducir, y sin embargo, el NHS del Reino Unido, sistema sanitario más similar al nuestro fue incluida en la vacunación sistemática universal^{14,15,30,31,32}.

Para apoyar la toma de decisiones, podemos adoptar los modelos desarrollados en estos países, para predecir el impacto potencial en la salud y rentabilidad de la vacunación universal con Bexsero®, así podremos evaluar el impacto de la vacunación a través de los casos evitados, años de calidad de vida ajustados así como costes calculados por AVAC ganados.

4.3 VACUNA: CARACTERÍSTICAS^{,11,13,23,24}

En la actualidad la vacuna disponible en España y conocida como Bexsero®, es una vacuna multiantigénica de 4 componentes, 4CMenB, elaborada a finales del año 2010 por el laboratorio *Novartis Vaccines and diagnostics S.r.l* y obtenida mediante el procedimiento de vacunología inversa, tras una evaluación positiva por la EMEA, la comisión Europea autorizó su comercialización el 14 de Enero de 2013

Esta vacuna contiene los siguientes componentes

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

Esta vacuna está indicada para la inmunización activa frente a la enfermedad invasora causada por cepas de *Neisseria Meningitidis* de serogrupo B, en personas mayores de 2 meses.

Con respecto a la inmugenicidad al ser la enfermedad meningocócica poco frecuente fuera de los ambientes epidémicos, no son factibles los ensayos clínicos cuya finalidad sea medir la eficacia de la vacuna, por ello en los ensayos realizados previa autorización de la EMEA fueron evaluados midiendo en suero la respuesta inmune frente a todos los antígenos vacunales utilizados. De hecho la actividad sérica fue medida a partir de la actividad bactericida sérica mediada por hABS, es decir midiendo los Ac bactericidas mediados por complemento, esta lisis bacteriana mediada por complemento es el principal mecanismo por el que son eliminadas las cepas de *Neisseria Meningitidis*, por el momento se dispone de poca información en lo que se refiere al transporte nasofaríngeo, países como Reino Unido o EEUU, se han referido exclusivamente al antígeno Hbp pudiendo ser éste el responsable del mismo .

Debido a la gran variedad de cepas del meningococo B, se ha utilizado el método internacional MATS (Meningococcal Antigen Typing System) que nos permite estimar, tras la administración del MenB, el nivel de protección potencial de la vacuna contra cepas independientes del meningococo. Es decir con esta técnica se puede averiguar el porcentaje de cepas de meningococo b que son susceptibles de ser neutralizadas por los anticuerpos que se inducen con la vacuna, el MATS combina un enzimoanálisis, ELISA, frente a antígenos de la vacuna y detecta diferencias cuantitativas y cualitativas en la expresión de los mismos, se mide la cantidad de antígenos NHBA, NadA, y fHbp expresados así como la reactividad cruzada.

Gracias a este nuevo sistema, se realizó un estudio sobre más de 1.000 cepas del meningococo B en países como Alemania, Gales, Francia, Portugal y España, donde se estimó que entre el 73-87% de las cepas estarían cubiertas por el 4CMenB

Este porcentaje en España sería ligeramente más bajo (69%) pero los propios autores del ensayo consideran que los datos son muy moderados y la cobertura real sería más alta^{17,25,26}.

La demostración tanto de eficacia en ensayos clínicos como de efectividad poblacional resulta muy complicada. Sólo la introducción de la vacuna en los calendarios sistemáticos y la consecuente vigilancia epidemiológica podría hacerlo, y demostrar así la efectividad tanto en la población que reciba la vacuna como en la no vacunada, como ocurrió en el pasado con la vacunación sistemática frente al meningococo C, además en los próximos años se espera tener una mayor información en relación a la duración de la inmunogenicidad, lo que pudiera suponer futuros cambios en las pautas administradas

4.4 PERFIL DE SEGURIDAD

En lo referente a la seguridad de un total de 2.479 lactantes de 2, 4 y 6 meses, evaluados en fase III para conocer la seguridad de la vacuna^{18,22}, se observó que el efecto adverso más frecuentemente observado fue sensibilidad local registrado en el 70% de los casos, eritema en el 64%, induración 56% e hinchazón en el 32%, en cuanto a las reacciones sistémicas la más frecuente fue la fiebre durante las primeras 48 horas y una temperatura rectal > 38,5°C, sin embargo la administración profiláctica de paracetamol¹⁹ consiguió que los lactantes con temperatura >38,5°C no alcanzaran el 25%, no viéndose afectada la inmugenicidad.

Según los estudios publicados Bexsero® es compatible con todas las vacunas de los calendarios oficiales a excepción de la vacuna antimeningocócica C^{11,20}, estando autorizada su administración con el resto de vacunas.

En niños de 12 meses que recibieron conjuntamente la vacuna tetravírica junto a 4CMenB, las tasas de reacciones sistémicas fueron ligeramente superiores respecto de los que recibieron la vacuna de forma separada, en la población adolescente esta vacuna desencadenó más reacciones locales que el placebo, siendo lo más frecuente reacción local y eritema, disminuyendo estas reacciones tras dosis sucesivas.

En la actualidad la vigilancia activa no ha detectado ningún problema especialmente grave de salud.

4.5 POSOLOGÍA

La administración de la vacuna se realiza mediante inyección intramuscular en zona anterolateral del muslo, en menores de los 2 años de edad y a partir de los 3 años de edad estaría indicada la administración en zona deltoidea, las dosis y pautas varían en función de la edad, según las pautas consignadas por el laboratorio

Según la ficha técnica¹¹ la pauta de vacunación recomendada para la vacuna Bexsero® es la siguiente:

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalos entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
Lactantes de 2 a 5 meses de edad	Tres dosis de 0,5 ml , la primera dosis a los 2 meses de edad	No menos de 1 mes	Sí, una dosis entre los 12 y 15 meses
Lactantes no vacunados de 6 a 11 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo
Niños no vacunados de 12 a 23 meses de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primovacunación y la dosis de recuerdo
Niños de 2 a 10 años de edad	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 2 meses	No se ha establecido
Adolescentes (desde 11 años de edad) y adultos	Dos dosis de 0,5 ml cada una	No menos de 1 mes	No se ha establecido

Según los datos de los que se dispone en la actualidad, la CAV-AEP

Recomienda ^{2,3,13} :

-Administrar la vacuna a los 3, 5 y 7 meses, con un espacio de tiempo de dos semanas con respecto al resto de vacunas del calendario para evitar un aumento en la incidencia de posibles reacciones adversas.

-Administrar la dosis de recuerdo entre los 12-15 meses de edad, a aquellos lactantes que han sido vacunados en su primer año de vida, evitando así coincidir con la vacuna del meningococo C

-Seguir recomendaciones del pediatra.

En la actualidad en nuestro país sólo están financiados aquellos casos con alto riesgo de contraer la enfermedad, individuos inmunodeprimidos, así como en los casos de brotes epidémicos, el coste actual de la vacuna dispensada por las farmacias asciende a un total de 106,15€ la dosis, teniendo en cuenta el número de dosis administradas y la edad del niño el precio final podría oscilar entre 212,34€ y 424,65€ lo que puede suponer una importante carga para la economía de muchas familias españolas.

Desde la asociación Española de Pediatría se ha recomendado la vacunación universal de todos los niños, pediatras tanto del sistema sanitario público como privado promueven la vacunación de la población infantil.^{2,3}

4.6 UTILIZACIÓN DE LA VACUNA EN EL MOMENTO ACTUAL

De los datos de los que se dispone por el momento¹⁷, durante el año 2016 se vacunaron un total de 397.938 personas, en 16 CCAA, observándose una mayor proporción en la vacunación en Galicia, seguido de Extremadura, La Rioja y Navarra, en cuanto a la distribución por edad, del total de los individuos vacunados un 64,1%, es decir 255.095 personas pertenecieron al grupo de edad comprendido entre los 2 y 11 años, los lactantes representaron el 13,2% del total de los vacunados.

Todas las comunidades autónomas con la excepción de Baleares y la ciudad de Ceuta aportaron esta información, aunque sólo 6 comunidades autónomas aportaron la información completa haciendo referencia al número total de personas vacunadas según grupos de riesgo y edad, número de dosis administradas y total de individuos vacunados.

Según las recomendaciones acordadas en el consejo interterritorial del SNS(CISNS) 2.878 personas recibieron alguna dosis de bexsero®, por pertenecer a un grupo de riesgo o por indicación de la autoridad sanitaria ante brotes, correspondiendo al 1,38% del total de los vacunados. Según esta información, se vacunaron 1.745 personas por pertenecer a alguno de los grupos de riesgo acordados en el CISNS²¹, de las cuales el 71,7% corresponden al grupo de riesgo de asplenia o disfunción esplénica grave y un 6,4% a brotes.

Con respecto al grupo de edad de los inmunizados, según la información que se obtuvo de 7 CCAA, el 54,8% de los vacunados fueron adolescentes mayores de 11 años y adultos un total de 1.375 personas, lactantes el 5,4% y los niños entre 2 y 10 años el 35,82%.

En cuanto a la distribución por meses se ha observado que desde el 1 de Enero al 30 de Septiembre de 2016 se distribuyeron 1.213.847 dosis, siendo

una distribución irregular en el tiempo, observándose una mayor distribución durante el mes de junio.

En 17 CCAA se administraron 12,4 dosis por cada 1.000 habitantes en el periodo del estudio. Se desconoce el número de dosis administradas por centros privados así como las adquiridas fuera de España.

En España se han administrado un 17% del total de las dosis distribuidas a nivel mundial, siendo el país con mayor consumo de vacuna Bexsero®.

6. CONCLUSIONES

-A pesar de no existir un análisis coste efectividad disponible en el caso de España por la similitud en el comportamiento de la enfermedad con respecto a otros países llegamos a la conclusión de que esta vacuna no se podría considerar coste efectiva sin embargo las razones para la inclusión de la vacuna frente al meningococo, en el calendario vacunal, no deben fundamentarse exclusivamente en si ésta se trata de una intervención coste efectiva, son otras las razones de vital importancia las que hacen que este ejercicio sea necesario, se ha de primar el beneficio sanitario por encima de demás consideraciones económicas o políticas

-A pesar que la incidencia del meningococo b es baja, se ha demostrado que éste microorganismo es causante de ondas endémicas graves que requieren vigilancia estricta, así mismo la letalidad y la elevada tasa de secuelas de salud graves que produce, hace necesaria la vacunación sistemática de la población.

-La vacuna de bexsero® es una vacuna segura y eficaz y compatible con la mayoría de las vacunas de uso sistemático. Potencialmente la vacuna frente al meningococo b ofrece cierto nivel de protección frente a diferentes cepas como los serogrupos W, Y y C.

-Se ha observado que entre la población Española existe una gran concienciación social con respecto a la enfermedad, que ha situado al país a la cabeza en lo referente a las dosis de vacunas administradas, a partir de la comercialización de la vacuna

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 .Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Modificación de las condiciones de prescripción y dispensación de la vacuna Bexsero®: Eliminación de la clasificación como de uso hospitalario.
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosoHumano/vacunas/2015/NI-MUH_23-2015-vacuna-bexsero.htm
- 2 .Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones del Comité Asesor de la AEP sobre la vacunación frente al meningococo B.(Bexsero®)
http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/recomendaciones_cav-aep_meningococo_b.pdf
- 3-Comité asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría.Vacuna del meningococo B.
<http://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-meningococo-b>
- 4-Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Las farmacias están autorizadas a vender la vacuna contra la meningitis B
<http://www.msssi.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?metodo=detalle&id=3764>
5. Asociación Española de Pediatría y el Comité Asesor de Vacunas. Calendario de vacunaciones de la AEP 2016 Madrid. AEP; 2016
<http://vacunasaep.org/profesionales/noticias/calendariovacunaciones-aep-201611-Gil>
6. Centro Nacional de Epidemiología. CIBER Epidemiología y Salud Pública . Instituto de Salud de Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2012. Madrid, 2014
7. Rivero CI, Rodríguez-Tenreiro C, Martín-Torres F. Vacunas antimeningocócicas. Situación epidemiológica mundial y estrategias de prevención mediante la vacunación. Santiago de Compostela (La Coruña): Elsevier;2015.
8. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Una investigación sobre la enfermedad meningocócica invasiva en España.
<http://www.sempsph.com/es/noticias/vacunas/una-investigacion-sobre-enfermedad-meningococica-invasiva-en-espana-recomienda-la-introduccion->

de-la-vacuna-contr-el-meningococo-b- en-el-calendario-de-vacunacion-sistematico.html?tmpl=component&print=

9 .OMS. Enfermedad meningocócica

<http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>

10. Preguntas y respuestas sobre la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid. 2016.

https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_PoblacionGeneral.pdf

11.Ficha técnica y prospecto vacuna Bexsero®

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf

12. Vacuna frente a la EMI, información para profesionales sanitarios MSSSI, Madrid 2015

https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VacunacionMeningococo_ProfSanitarios.pdf

13. Instrucción sobre la utilización de la vacuna frente al meningococo B.

Dirección General de Salud Pública. Comunidad de Madrid. Madrid. 2015.

<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Contentdisposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DInstruccion+DGSP.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352895998465&ssbinary=true>

14. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. MSSSI. Madrid, 2015.

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf>

15. Recomendaciones de utilización de la vacuna frente a l meningococo b. MMMSI, Madrid, 2015

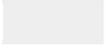
http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf

16. Neisseria meningitidis: Epidemiology, treatment and prevention in adolescents Brigham KS, Sandora TJ. Massachusetts, 2015, pubmed

<http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32832c9668Medline>

- 17.** Utilización de la vacuna frente al meningococo b en 2016. MSSSI, Madrid 2016
https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacuna_Bexsero.pdf
- 18.** Vesikari T, Esposito S, Prymula , et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: result of two randomised trials. Lancet. 2013; 381:825
- 19.** A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB Hum Vaccin immunother, .2014.
<http://dx.doi.org/10.4161/hv.36096> Medline
- 20.** Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules. A randomized controlled trial JAMA, 307 (2012), pp. 573-582
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.85>
- 21.** Informe de utilidad terapéutica de vacunas. Vacuna meningocócica del grupo B, Bexsero®. 5 Octubre 2013
[:http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/home.htm](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/vacunas/infoUtilTerapeutica/home.htm)
- 22.** Meningococcal disease in Spain (1940-2012). Trends of incidence and serogroups evolution before and after vaccination campaigns
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988714000028>
- 23.** Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi P, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. Anales de Pediatría. 2014; 80(4):259.e1-259.e23
- 24.** European Medicine Agency (EMA). Bexsero
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&wc=0b01ac058001d124
- 25.** Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: A qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis, 13 (2013), pp. 416-425
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28366725>

- 26.** Abad R, Orlandi L, et al. Strain coverage of a meningococcal multicomponent (4CMenB) vaccine in Spain. 18th International Pathogenic Neisseria Conference. September 9-14, 2012, Würzburg, Germany. Abstract 268
- 27.** European Centre Disease Control and Prevention (ECDC). Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>
- 28.** Neisseria meningitidis: Epidemiology, treatment and prevention in adolescents *Curr Opin Pediatr*, 21 (2009), pp. 437-443
<http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32832c9668>
- 29.** The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children *Pediatr Infect Dis J*, 33 (2014), pp. 777-779
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000282>
- 30.** The burden of hospitalizations for meningococcal infection in Spain (1997-2008) *Vaccine*, 29 (2011), pp. 5765-5770
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.089>
- 31.** Costs of surviving meningococcal disease in Spain: Evaluation for two cases of severe meningitis and septicemia *Vaccine*, 32 (2014), pp. 5006-5012
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.019>
- 32.** Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France.
Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D et al
Vaccine. 2016 Apr 27;34(19):2240-50. doi: 10.1016
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27002504>
- 33.** Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero(®) to reduce meningococcal group B disease in Germany.
Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, et al
2016 Apr 22
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27109566>
- 34.** The costs associated with the public health management of a cluster of meningococcal infection in England.
Letouze D, Yao G, Clarke SC. *Vaccine*. 2014 Sep 29;32(43):5549-51. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.08.044. Epub 2014 Aug 27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25173479>



.