

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Un paso más para la vacuna frente al meningococo B dentro del calendario vacunal

Juanes de Toledo B¹, Ruiz-Canela Cáceres J²

¹Equipo de Atención Primaria El Espinillo. Área 11. Madrid (España).

²CS Virgen de África. Sevilla (España).

Correspondencia: Blanca Juanes de Toledo, blancajuanes@telefonica.net

Palabras clave en inglés: combined vaccines; vaccination; meningococcal vaccine; meningococcal infections; *Neisseria meningitidis*.

Palabras clave en español: vacunas combinadas; vacunación; vacuna antimeningocócica; infecciones meningocócicas; *Neisseria meningitidis*.

Fecha de recepción: 17 de abril de 2012 • Fecha de aceptación: 6 de mayo de 2012

Fecha de publicación del artículo: 23 de mayo de 2012

Evid Pediatr. 2012;8:37

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Juanes de Toledo B, Ruiz Canela J. Un paso más para la vacuna frente al meningococo B dentro del calendario vacunal. Evid Pediatr. 2012;8:37.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2012;8:37>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

Un paso más para la vacuna frente al meningococo B dentro del calendario vacunal

Juanes de Toledo B¹, Ruiz-Canela Cáceres J²

¹Equipo de Atención Primaria El Espinillo. Área 11. Madrid (España).

²CS Virgen de África. Sevilla (España).

Correspondencia: Blanca Juanes de Toledo, blancajuan@telefonica.net

Referencia bibliográfica: Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S *et al*; European MenB Vaccine Study Group. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:573-82.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: una vacuna frente a cuatro antígenos del Meningococo B (4CMenB) produjo una respuesta inmune protectora cuando se administró de forma conjunta con vacunas rutinarias a los 2, 4 y 6 o 2, 3 y 4 meses de edad, interfiriendo mínimamente con la respuesta inmune de estas.

Comentario de los revisores: ensayo clínico aleatorizado y controlado, multicéntrico, que intenta determinar tanto la capacidad de respuesta inmune de una nueva vacuna multicomponente frente al meningococo B, como la tolerabilidad tras su administración asociada o no con el resto de vacunas rutinarias, así como los posibles efectos adversos imputables a la misma. La vacuna desarrolló respuesta protectora en más del 99% de los casos, frente a dos de sus cuatro componentes, con discreta disminución de la respuesta inmune frente a algunos de los antígenos de vacunas sistemáticas (tos ferina y neumococo). Apareció fiebre en más del 75% de los casos, y eventos adversos graves en un 10% de los participantes. Se desconoce su protección a largo plazo y su efectividad clínica real.

Palabras clave: vacunas combinadas; vacunación; vacuna antimeningocócica; infecciones meningocócicas; *Neisseria meningitidis*.

Introducing a new serogroup B meningococcal vaccine with routine infant vaccinations. A step forward

Abstract

Authors' conclusions: a 4CMenB vaccine is immunogenic against reference strains when administered with routine vaccines at 2, 4 and 6 or at 2, 3 and 4 months of age, producing minimal interference with the response to routine infant vaccinations.

Reviewers' commentary: randomized controlled trial, to determine both the immunogenicity of a new multi-component serogroup B meningococcal vaccine, as tolerability after its administration with or without routine vaccines; as well as the relationship between adverse effects and the study vaccine. More than 99% of participants had a protector immune response against two of its four components, with mild immunologic interference with some of systematic vaccine antigens (pertussis and serotype 6b pneumococcal). Fever was seen in more than 75% cases, and serious adverse events in 10% of the participants. Its long-term protection and its real clinical effectiveness are unknown.

Keywords: combined vaccines; vaccination; meningococcal vaccine; meningococcal infections; *Neisseria meningitidis*.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar la inmunogenicidad y la seguridad de una vacuna multicomponente frente al meningococo B (4CMenB), y de las vacunas rutinarias (VR) cuando se administran de forma conjunta o por separado.

Diseño: ensayo clínico controlado y aleatorizado, de grupos paralelos, abierto, fase IIb.

Emplazamiento: multicéntrico europeo en Atención Primaria y Hospitalaria.

Población de estudio: de 1885 niños de dos meses, reclutados entre agosto de 2008 y julio de 2010 en diversos países europeos, 1810 (96%) completaron el estudio. Criterios de inclusión: niños a término con un peso al nacimiento $\geq 2,5$ kg. Criterios de exclusión: historia de infección meningocócica o contacto cercano, administración previa de vacuna contra meningococo B o C, enfermedad aguda o crónica, reacción vacunal conocida, sospecha de inmunodeficiencia, y administración de esteroides, haber recibido hemoderivados u otras vacunas no incluidas en el estudio.

Intervención: la vacuna 4CMenB incluyó los antígenos fHbp I, NadA, NHBA y OMV. Los participantes se aleatorizaron en cuatro grupos: 1) vacunación concomitante (VC): 4CMenB a los 2, 4 y 6 meses junto con vacunación de rutina (VR) (vacuna combinada de difteria, tétanos, tos ferina acelular, polio inactivada, hepatitis B, y Haemophilus influenzae tipo b [Infanrix Hexa®, GlaxoSmithKline]; y vacuna heptavalente del neumococo [Prevenar®, Wyeth]); 2) vacuna intercalada (VI): 4CMenB a los 2, 4 y 6 meses, y VR a los 3, 5 y 7 meses; 3) vacunación acelerada (VA): 4CMenB a los 2, 3 y 4 meses junto con las VR; 4) y grupo control (GC), solo VR a los 2, 3 y 4 meses.

La inmunogenicidad se valoró midiendo, antes de la primera vacunación y 30 días después de la tercera dosis, la actividad bactericida del complemento sérico (hSBA) frente a las tres cepas elegidas para determinar la inmunogenicidad de cada uno de los componentes por separado de la vacuna 4CMenB, considerando un título protector de hSBA $\geq 1:5$. Al no existir cepa para testar el antígeno NHBA, se midieron anticuerpos frente al mismo. Las respuestas a las VR se realizó solo en los grupos 3) y 4) (VA y GC). La seguridad se valoró por registro paterno en los siete días tras la vacunación: reacciones locales en el punto de inoculación, fiebre, trastornos alimenticios, vómitos, diarrea, somnolencia, llanto, irritabilidad y rash. La relación entre los efectos adversos y la vacuna se estableció sobre la base de la relación temporal y de criterios de plausibilidad biológica.

Medición de resultado: la variable de resultado principal fue el porcentaje de participantes con un título de hSBA $\geq 1:5$ a los 30 días de la última inmunización frente a las tres cepas antigénicas de MenB específicas. El objetivo secundario fue demostrar la no inferioridad de la respuesta inmune de 4CMenB independientemente de su administración junto a las vacunas rutinarias.

Resultados principales: se analizaron los resultados de 1599 niños. Tras tres dosis de 4CMenB, el 99% de los niños de los grupos VC y VA desarrolló títulos protectores de hSBA frente a las cepas 44/76-SL y 5/99. Para la cepa NZ98/254, los porcentajes fueron del 79% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 75,2 a 82,4) para el grupo VC; 86,1% (IC 95%: 82,9 a 89) en el grupo VI; y 81,7% (IC 95%: 76,6 a 86,2) en el grupo VA.

Cuando se asoció a las VR, la respuesta inmune no fue inferior. Sin embargo, se objetivó una menor respuesta inmune a pertactina de la vacuna de la tosferina (diferencia de -4% , IC 95%: -11 a 3) y al serotipo 6B de la vacuna neumocócica (diferencia de -5% , IC 95%: -14 a 3) entre el grupo VA y el grupo control. Hubo dolor en el punto de inoculación en el 12% de las vacunaciones del grupo VC y en el 16% del de VA. Fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ en el 80% de los casos del grupo de VC, en 76% del de VA, en el 71% del de VI y en el 51% del de GC. Se notificaron 166 efectos adversos importantes, 20 posiblemente relacionados con la vacuna 4CMenB o con las VR, 4 fueron convulsiones, y 2 enfermedad de Kawasaki.

Conclusión: la vacuna 4CMenB desarrolló una respuesta inmune eficaz, generalmente bien tolerada, interfiriendo mínimamente con el resto de las VR durante el primer año de vida.

Conflicto de intereses: varios autores reciben financiación de Novartis y de otras empresas.

Fuente de financiación: el estudio está financiado por Novartis Vaccines and Diagnostics, que coordinó el estudio.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es endémica en todo el mundo y causada en la mayoría de los casos por cinco de los 13 serogrupos de meningococo (A, B, C, W135 e Y^{1,2}). La introducción en 1999 de una vacuna conjugada contra el serogrupo C (MenC) redujo la incidencia de EMI por MenC. Todavía no se dispone de datos sobre la eficacia real de la vacuna conjugada tetravalente A-C-W₁₃₅-Y en EE. UU. en adolescentes (11-18 años). Hoy, el MenB es el principal responsable de la EMI en la mayoría de los países de clima templado (85-90% de los casos en Europa, mortalidad del 5%-10%, y secuelas en el 20%)³. Es necesario que se desarrolle una vacuna segura y eficaz contra el MenB.

Validez o rigor científico: este estudio se realiza sobre una pregunta definida, pero tiene posibilidad de sesgos, ya que se trata de un ensayo abierto, no se conoce cómo fueron seleccionados los pacientes, se utiliza como medida de resultados una variable intermedia como son los niveles séricos de anticuerpos y solo se determinan los mismos tras la última dosis de vacuna, no comprobándose su persistencia a lo largo del tiempo. Tiene pérdidas postaleatorización mayores del 10% y se hace un análisis por intención de tratar modificado.

Importancia clínica: la vacunación con 4CmenB, produjo títulos protectores frente a dos serotipos del 99% de los niños. Cuando se asoció con las vacunas habituales fue del 86%, y del 81% en la pauta acelerada. En una cepa NZ98/254 los porcentajes fueron inferiores. La magnitud del efecto cumple el requisito de que al menos el 79% de los pacientes tuviesen una respuesta inmune adecuada. Hay una discreta disminución de la respuesta inmune frente a algunos de los antígenos de vacunas sistemáticas (tosferina y neumococo).

Los antígenos que componen la vacuna 4CmenB aparecen solo en el 76% de las cepas causantes de la EMI MenB. Durante las epidemias, las cepas predominantes pueden variar antigénicamente desconociéndose cuál sería entonces el efecto protector de la vacuna. En Nueva Zelanda, donde se clonó una vacuna específica a su epidemiología, se alcanzó una efectividad del 73%^{3,4}. La protección a largo plazo de esta vacuna no se ha estudiado, podrían necesitarse dosis de recuerdo para asegurarla, aunque, a diferencia de un estudio chileno, se ha centrado en la población más vulnerable y no en adolescentes⁵. Además, su administración junto con VR

disminuye la respuesta inmune a alguna de ellas, quizá sin trascendencia clínica. La aparición de fiebre hasta en el 80% de los casos, y de eventos adversos en el 10% de los pacientes, es un aspecto importante que se debe tener en cuenta.

Aplicabilidad en la práctica clínica: para poder extender la utilización de esta vacuna es preciso la realización de estudios que cumplan tres premisas en el momento actual: 1) que las variables elegidas sean razonablemente efectivas para indicar protección contra la enfermedad en nuestro entorno; 2) despejar la incertidumbre de la persistencia de la protección, y 3) encontrar una vacuna con menos eventos adversos.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27(suppl 2):B51-B63.
2. Cohn AC, Messonnier NE. Inching toward a serogroup B meningococcal vaccine for infants. *JAMA*. 2012;307:614-5.
3. Holsta J, Martin D, Arnold R, Campa Huergod C, Philipp Ostere, O'Hallahan J et al. Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from *Neisseria meningitidis*. *Vaccine*. 2009;27S:B3-B12.
4. Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A, O'Hallahan J. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. *Int J Epidemiol*. 2009;38:413-8.
5. Santaolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012;379:617-24.