



CIRCULAR: 02/2016, de 11 de febrero de 2016

ASUNTO: Recomendaciones oficiales de uso de la vacuna frente al meningococo B de 4 componentes (Bexsero®) en Asturias

ORIGEN: Dirección General de Salud Pública

AMBITO: Programa de Vacunaciones

Recomendaciones oficiales de uso de la vacuna frente al meningococo B de 4 componentes (Bexsero®) en Asturias

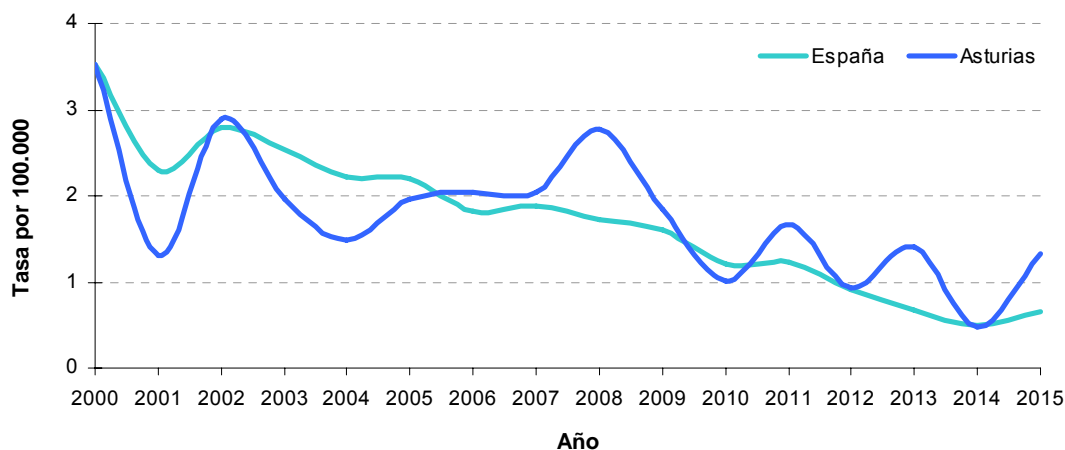
Epidemiología de la Enfermedad Meningocócica Invasora en Asturias

El meningococo (*Neisseria meningitidis*) es una bacteria que suele encontrarse en la garganta de las personas sin producir enfermedad (estado de portador), lo que genera una inmunidad natural frente al germen. El meningococo puede producir enfermedad cuando invade el organismo (enfermedad meningocócica invasiva, EMI) produciendo cuadros de meningitis, infección generalizada (sepsis) y otras infecciones locales menos frecuentes. Ahora bien, el estado de portador es frecuente, y se estima que la mayor parte de las personas habrán tenido contacto con el germen a lo largo de su vida, mientras que la enfermedad invasiva es muy poco frecuente y se estima que solo enferman 1 de cada 1000-3000 personas que entran en contacto con la bacteria.

En el exterior de la membrana celular, el meningococo presenta una cápsula de polisacárido (un azúcar complejo) que permite clasificarlo en serogrupos. Se conocen 13 serogrupos, pero casi todos los casos de enfermedad se deben a 6, denominados A, B, C, Y, W y X. Además, contiene una serie de proteínas en su membrana que permiten identificar una gran cantidad de variantes de la bacteria (serotipos, subserotipos, genotipos, complejos clonales).

La incidencia de la EMI muestra una tendencia descendente desde 1997 en Asturias y en España (figura 1). El nivel de incidencia en Asturias es similar a la media nacional, con algunas oscilaciones por encima y por debajo.

*Figura 1.- Enfermedad meningocócica invasiva en Asturias y España.
Tasa de incidencia anual 2000-2015*





La edad es un factor fundamental en la distribución del riesgo asociado al meningococo. El riesgo de enfermedad invasiva es más alto en los niños más pequeños, especialmente en los menores de 1 año de edad (figura 2) y va disminuyendo con la edad. Sin embargo, la frecuencia de portadores del meningococo en la garganta es mucho más alta en adolescentes y adultos jóvenes, que se consideran el principal reservorio de la bacteria en la población (figura 3).

Figura 2.- Enfermedad meningocócica invasiva en Asturias. Incidencia por grupo de edad, total y por serogrupo B, 2006-2015.

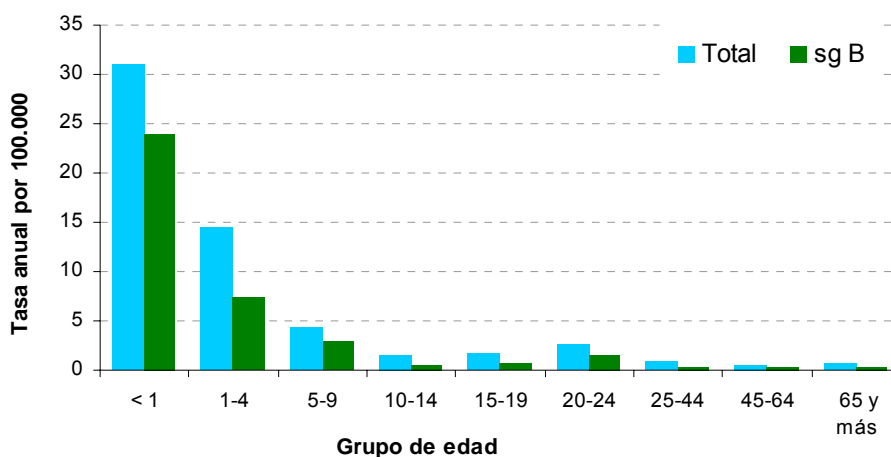
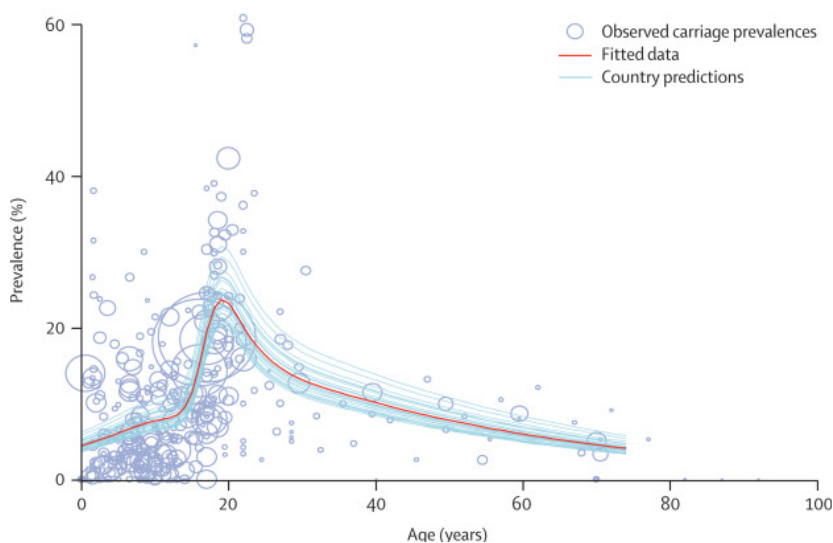


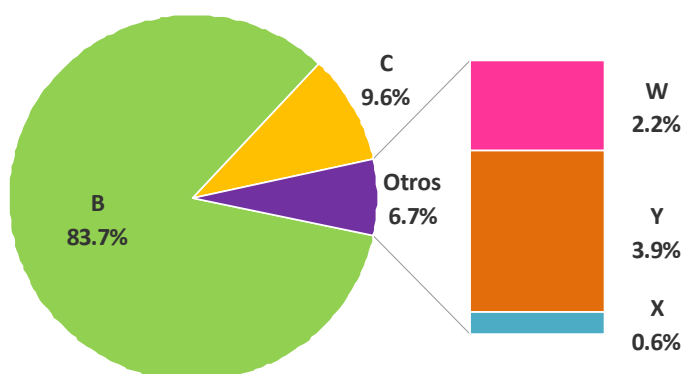
Figura 3.- Porcentaje de portadores de meningococo en la garganta por edad. Revisión de estudios. Christensen H et al. Lancet Infect Dis. 2010; 10; 853-61.





Desde el inicio de la vacunación sistemática frente al meningococo C, a finales del 2000, los casos de enfermedad meningocócica por este serogrupo han disminuido a niveles muy bajos, desapareciendo prácticamente los casos por serogrupo C en menores de 20 años. En los últimos 10 años, el serogrupo B supone el 84 % de los casos en los que se ha podido identificar el serogrupo en Asturias (figura 4).

Figura 4.- Enfermedad meningocócica invasiva en Asturias: serogrupos 2001-2015



Ahora bien, en términos absolutos, la **carga de enfermedad por meningococo B en Asturias es baja**, con una media anual (entre 2010 y 2015) de 7 casos en total, y 3 casos en menores de 5 años de edad (tabla 1). En este mismo periodo hay 4 fallecidos por meningococo B (media anual 0,67), y solo 1 de ellos menor de 5 años (media anual 0,17).

Tabla 1.- Casos de EMI por serogrupo B en Asturias por edad, 2010-2015

| Año | < 1 | 1-4 | 5-9 | 10-14 | 15-19 | 20-24 | 25-44 | 45-64 | 65 + | Total |
|-------|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| 2010 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 6 |
| 2011 | 4 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 11 |
| 2012 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 7 |
| 2013 | 2 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 7 |
| 2014 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| 2015 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 7 |
| Media | 1,7 | 1,5 | 0,8 | 0,3 | 0 | 0,7 | 0,3 | 0,8 | 0,8 | 7 |



Vacuna frente al meningococo B de 4 componentes (4CMenB)

Las primeras vacunas frente al meningococo se han elaborado a partir de la cápsula de la bacteria que, al unirla a una proteína de transporte, han permitido obtener vacunas de alta eficacia que protegen frente al meningococo de los serogrupos A, C, W e Y. Sin embargo, la cápsula del meningococo B no puede usarse para elaborar vacunas ya que es antigénicamente similar a algunos polisacáridos del tejido nervioso humano.

Por ello, para poder elaborar vacunas frente al meningococo B, se han tenido que buscar otros componentes de la bacteria, concretamente algunas proteínas de la membrana externa de la bacteria, utilizando, en algunos casos, técnicas muy novedosas (*vacunología inversa*) que han supuesto un avance en la tecnología del desarrollo de vacunas.

El problema está en que la capacidad de protección de estas vacunas es más limitada, ya que no todos los meningococos B cuentan con estas proteínas y, además, cada una de ellas presenta una serie de variantes. En definitiva, **no existen vacunas eficaces frente al meningococo B en general**, sino frente a una serie de variantes (cepas) de la bacteria, que son más o menos frecuentes en cada país y que pueden ir cambiando a lo largo del tiempo. Concretamente, la vacuna frente al meningococo B de 4 componentes comercializada en España (de nombre comercial *Bexsero*®) contiene cuatro de estas proteínas, cada una de ellas de una variante determinada.

Composición de la vacuna 4CMenB (Bexsero®):

- | | |
|--|-------|
| • Proteína de fusión NHBA (antígeno de <i>Neisseria</i> de unión a heparina) de la variante 1.2 (unida con proteína accesoria GNA1030) | 50 µg |
| • Proteína de fusión fHbp (proteína de unión al factor H) de la variante 1.1 (unida con proteína accesoria GNA2091) | 50 µg |
| • Proteína NadA (adhesina A de <i>Neisseria</i>) de la variante 3.1 | 50 µg |
| • Vesículas de membrana externa (OMV) de la cepa NZ98/254 medida como cantidad de proteína PorA 1.4 | 25 µg |

Esto hace bastante complicado conocer con precisión cuál es la eficacia de esta vacuna frente al meningococo B en general, ya que puede ser diferente según el país y, además, puede ir cambiando a lo largo del tiempo. Para ello, el fabricante de la vacuna ha diseñado una prueba de laboratorio que permite hacer una estimación aproximada del porcentaje de las cepas del meningococo B frente a las que podría proteger la vacuna (técnica MATS). En un estudio realizado en España, con las cepas de los años 2008 a 2010, se encontró que la vacuna podría ser eficaz frente al 69% de las cepas. No obstante, otros estudios posteriores han mostrado que esta estimación es muy conservadora y que la protección real sería más amplia. Sin embargo, esto puede ir cambiando con el tiempo, y un estudio realizado en el País Vasco apunta a que en los años 2012-2013 la proporción de cepas de meningococo B cubiertas por la vacuna puede ser bastante menor (de un 42%).

Respecto al uso de la vacuna, se sabe que el riesgo de la enfermedad es mayor en los niños más pequeños, especialmente en los menores de un año de edad. En esta edad, la vacuna se aplica con una pauta de 4 dosis, con una respuesta inmune muy alta tras la vacunación, pero que va disminuyendo rápidamente con el tiempo de manera que, al cabo de un año, la



protección es muy baja frente a dos de los componentes y se reduce a la mitad para un tercer componente; esto indica que la capacidad protectora de la vacuna, en los niños más pequeños y con mayor riesgo de enfermedad, es de corta duración. La aplicación de nuevas dosis de recuerdo (más allá de lo establecido en la ficha técnica de la vacuna) consigue de nuevo mejorar la respuesta inmune, indicando la presencia de memoria inmunológica, pero vuelven a disminuir nuevamente con el tiempo.

La protección obtenida con esta vacuna tiene una mayor duración en adolescentes y adultos jóvenes, donde el riesgo de enfermedad es mucho más bajo, pero es frecuente encontrar a la bacteria en la garganta, aunque no produzca enfermedad. Si la vacuna pudiera disminuir la presencia de la bacteria en la garganta de las personas de esta edad, se podría conseguir un efecto protector indirecto al reducirse la circulación de los meningococos. Sin embargo, en el único estudio realizado hasta ahora, esta vacuna tiene un efecto muy limitado sobre la disminución de portadores de meningococos en general y no se ha encontrado un efecto demostrable sobre la proporción de portadores de meningococo B.

Valoración del uso de la vacuna 4CMenB

En relación a la toma de decisiones sobre el Calendario de Vacunación oficial del Principado de Asturias, el principio básico que sigue esta Consejería de Sanidad es mantener la coordinación nacional en las estrategias de vacunación, como establece la Ley 33/2011 General de Salud Pública, adecuando el Calendario de Asturias al Calendario Común de Vacunación Infantil del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Para ello, el Principado de Asturias participa de forma activa en los organismos nacionales de revisión y propuesta técnica (Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, más conocida como Ponencia de Vacunas) y de decisión estratégica (Comisión de Salud Pública).

Además, desde su creación en el año 2008, las propuestas, decisiones e informes relevantes sobre las vacunas y las enfermedades prevenibles por vacunación se presentan y discuten en el Comité Asesor de Vacunaciones del Principado de Asturias, dependiente de la Consejería de Sanidad, donde están representadas las sociedades científicas profesionales del ámbito de la pediatría, la medicina generalista y de familia, la enfermería de atención primaria y la microbiología clínica, así como expertos de la Universidad de Oviedo, del Instituto de Prevención de Riesgos Laborales y profesionales del SESPA.

Tras la revisión técnica de la información disponible, la Ponencia de Vacunas aprobó en junio de 2013 el informe técnico sobre la vacuna frente al meningococo B y su posible utilización en salud pública, ratificado posteriormente por la Comisión de Salud Pública. En dicho informe, en base a las consideraciones sobre la situación actual de la enfermedad por meningococo B en España, la falta de evidencia sobre la efectividad real de la vacuna y la duración de la protección, y otras consideraciones sobre la vacunación concomitante con otras vacunas del calendario, se establecieron las recomendaciones de **no incluir por el momento esta vacuna en el Calendario de Vacunaciones Infantiles del Sistema Nacional de Salud, y realizar una nueva evaluación cuando se dispongan de datos de efectividad real de la vacuna.**

Posteriormente, se elaboraron otros dos informes (abril de 2014 y enero de 2015) donde se establecen las recomendaciones de uso de esta vacuna en España, que se dirige a la vacunación de personas con situaciones que supongan un mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva y a los criterios para su uso en situaciones de brotes o epidemias.



Todos estos informes están disponibles en la web del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, en los siguientes enlaces:

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

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

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

Siguiendo estas indicaciones, la Dirección General de Salud Pública del Principado de Asturias, tras valoración por el Comité Asesor de Vacunaciones del Principado de Asturias, ha decidido incluir la vacunación frente al meningococo B en el Programa de Vacunaciones de Asturias, con la vacuna de 4 componentes (*Bexsero*®), para personas con situaciones que supongan un mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva y para su uso en situaciones de brotes y epidemias.

Recomendaciones oficiales de uso de la vacuna 4CMenB (*Bexsero*®) en Asturias

A partir de la difusión de esta Circular, el Programa de Vacunaciones de Asturias dispensará, de forma gratuita, la vacuna 4CMenB (*Bexsero*®) para las siguientes indicaciones oficiales de vacunación:

1) Vacunación de personas con alto riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (EMI)

- Déficit de properdina o de los factores terminales del complemento, incluido el tratamiento con *eculizumab*.
- Personas con asplenia, esplenectomía programada o disfunción esplénica grave, incluyendo la anemia de células falciformes y los receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica.
- Personal de laboratorio (técnicos y microbiólogos) que trabajen con muestras que puedan contener meningococos.
- Personas que hayan sufrido un episodio de EMI.

Las personas que vayan a iniciar un tratamiento con *eculizumab* o tengan prevista una esplenectomía programada deben completar la pauta de vacunación, al menos, 2 semanas antes del tratamiento o la cirugía.

En las personas que hayan sufrido una esplenectomía, la vacunación está especialmente indicada en los 2 años posteriores a la operación. La utilidad de la vacunación, después de estos 2 años, es mucho más baja.

Las personas que hayan sufrido un episodio de EMI (con criterios de caso probable o confirmado), deben recibir tanto la vacuna frente al meningococo B como la vacuna conjugada frente al meningococo C después del episodio (sin tener en cuenta el estado previo de vacunación frente al meningococo C).

Las personas que vayan a iniciar un tratamiento con *eculizumab* y el personal de laboratorio, además de la vacuna frente al meningococo B, también deberán recibir la vacuna conjugada tetravalente frente al meningococo (MenACYW). Esta última no está disponible a través del Programa de Vacunaciones y está clasificada como de uso hospitalario, por lo que debería ser adquirida a través de un Servicio de Farmacia del Área Sanitaria.



Para el personal de laboratorio se recomienda que la valoración de esta vacunación se realice por los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales.

2) Vacunación en brotes y epidemias

En estas situaciones, las recomendaciones de vacunación serán establecidas por la autoridad sanitaria (Dirección General de Salud Pública), según las características particulares de cada situación. No obstante, se pueden establecer los siguientes criterios de forma indicativa:

- En **agrupaciones de casos o brotes**, definidos por la aparición de dos o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B que cumplan, además, las dos características siguientes:
 - en la misma institución, organización o grupo social,
 - en un periodo de tiempo ≤ 4 semanas.
- En **brotes comunitarios**, definidos como la aparición de tres o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B que cumplan, además, las dos características siguientes:
 - en un ámbito comunitario definido,
 - en un periodo de tiempo ≤ 3 meses.
- En **situaciones de hiperendemia**, definida por la aparición gradual y potencialmente duradera de un clon cubierto por la vacuna en un área geográfica.
- En otras situaciones particulares en las que la autoridad sanitaria establezca la necesidad de vacunación.

En las dos primeras situaciones se debe caracterizar la cepa causante para establecer si está cubierta por la vacuna 4CMenB (enviando las cepas al Centro Nacional de Microbiología), aunque podría iniciarse la intervención antes de disponer del resultado.

Ante la aparición de casos esporádicos se recomienda la vacunación del caso, una vez recuperado, pero no de los contactos sanos; solo se recomienda la vacunación de los contactos cercanos si presentan alguno de los factores de riesgo indicados, y no han sido vacunados anteriormente.

Gestión de las vacunaciones para las recomendaciones oficiales

El Programa de Vacunaciones de Asturias distribuirá la vacuna *Bexsero*® en las cabeceras de Área Sanitaria, para que se establezca un stock en el Área gestionado por la persona responsable de vacunaciones en el Área.

Cuando se establezca una indicación de vacunación con *Bexsero*®, según las recomendaciones oficiales, el punto de vacunación solicitará las dosis necesarias a la cabecera del Área, señalando la indicación específica para la que se solicita la vacuna.

La persona responsable de vacunaciones en el Área gestionará el envío de las dosis oportunas de vacuna a los puntos de vacunación, manteniendo un registro de las indicaciones para las que se van a utilizar, y gestionará el stock de vacuna dentro del Área Sanitaria.



Características de la vacuna: pauta, precauciones y contraindicaciones, efectos secundarios más frecuentes

La vacuna *Bexsero*® puede utilizarse a partir de los 2 meses de edad con la siguiente posología:

| Edad de inicio | Dosis | Intervalo | Dosis de recuerdo |
|-------------------|---------|-----------|---|
| 2 – 5 meses * | 3 dosis | ≥ 1 mes | 1 dosis A los 12-15 meses de edad ** |
| 6 – 11 meses | 2 dosis | ≥ 2 meses | 1 dosis en el 2.º año de vida ≥2 meses tras la serie primaria |
| 12 – 23 meses | | | 1 dosis 12-23 meses tras la serie primaria |
| 2 – 10 años | | | No se ha establecido |
| 11 años y más *** | | | |

* No antes de 8 semanas de vida

** No más tarde de los 24 meses de edad

*** No hay datos en >50 años de edad

La vacuna se administra por vía intramuscular (IM) profunda (zona anterolateral del muslo hasta los 2 años de edad y zona deltoidea a partir de los 3 años). Como con otras vacunas, debe mantenerse en observación a la persona vacunada durante 15-30 minutos para controlar la aparición de posibles reacciones adversas.

No hay datos de uso de esta vacuna en mayores de 50 años de edad, personas con enfermedades crónicas o inmunodeprimidos.

La vacuna solo está contraindicada en caso de hipersensibilidad grave a alguno de los componentes de la vacuna.

Como con otras vacunas de aplicación IM, debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o trastornos de la coagulación.

Se utiliza kanamicina en el proceso inicial de fabricación y se retira en fases posteriores del proceso, por lo que los restos de kanamicina, si los hay, son inferiores a 0,01 µg por dosis. Sin embargo, no se ha establecido la seguridad de uso en las personas con hipersensibilidad a la kanamicina.

Puede administrarse a la vez que las vacunas frente a tétanos, difteria, tosferina acelular, polio inactivada, *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatitis B, triple vírica, varicela y vacuna conjugada frente a neumococo de 7 serotipos (monovalentes o combinadas). Sin embargo, no hay datos de compatibilidad con vacunas conjugadas frente al neumococo de 10 o 13 serotipos, ni con vacunas conjugadas frente al meningococo C, por lo que se debe evitar la vacunación concomitante con esas vacunas, separándolas, al menos, 1 semana.



En lactantes y niños (menores de 2 años), las reacciones adversas locales y sistémicas más comúnmente observadas en los ensayos clínicos fueron el dolor agudo a la presión, el eritema en el lugar de inyección, la fiebre y la irritabilidad. La administración profiláctica de paracetamol, en el momento de la vacunación o justo después, puede reducir la frecuencia e intensidad de las reacciones febriles sin interferir con la respuesta inmune.

En los estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, se notificó fiebre (≥ 38 °C) en un 69 % al 79 % de los sujetos cuando *Bexsero*® se coadministraba con vacunas habituales (hexavalente, neumococo conjugada de 7 serotipos), frente a un 44 % al 59 % de los sujetos a los que se les administraron las vacunas habituales solas. Cuando *Bexsero*® se administró solo, la frecuencia de aparición de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles habituales administradas durante los ensayos clínicos. Cuando apareció la fiebre, normalmente siguió un patrón predecible, desapareciendo, en la mayoría de los casos, el día siguiente a la vacunación.

Debido a un riesgo aumentado de fiebre, dolor a la presión en el lugar de inyección, cambio en los hábitos alimentarios e irritabilidad cuando *Bexsero*® se administra conjuntamente con las vacunas habituales de la infancia, debe considerarse la vacunación por separado siempre que sea posible.


En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentemente observadas en los ensayos clínicos fueron dolor en el lugar de inyección, malestar general y cefalea.

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

Para una descripción más detallada de las características de la vacuna se debe consultar la ficha técnica del producto, que está disponible a través de Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) y en el siguiente enlace a la Agencia Europea de Medicamentos:

[http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR - Product Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf)

Oviedo, a 11 de febrero de 2016


D. Antonio Molejón Iglesias
Director General de Salud Pública

