

# Efectividad y seguridad de la vacuna recombinante para el Meningococo serogrupo B en pediatría

Bermúdez C<sup>1</sup>, Santoro Gallardo S<sup>1</sup>, Torres FJ<sup>1</sup>, Ibarra ME<sup>2</sup>

## Resumen

**Introducción:** las infecciones meningocócicas son afecciones graves, frecuentes e inmunoprevenibles, causadas en la mayoría de los casos por los serotipos B y W en nuestro país. Habiendo vacunas polisacáridas para los distintos serotipos, la generación de una vacuna para el serotipo B fue más dificultosa. Existe actualmente una vacuna recombinante, la 4CMenB.

**Objetivo:** revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la vacuna 4CMenB en pediatría.

**Métodos:** mediante una búsqueda en PubMed sin límite de tiempo, se identificaron 19 artículos originales sobre inmunogenicidad, efectos adversos o impacto de la vacuna 4CMenB.

**Desarrollo:** la vacuna 4CMenB genera inmunogenicidad contra el meningococo B en los distintos esquemas evaluados en edades pediátricas. No se encontraron efectos adversos severos asociados a la vacuna. Los efectos adversos más frecuentes fueron locales: eritema, hinchazón, induración y dolor. Sólo un trabajo evaluó impacto con una reducción del 50% en la tasa de incidencia anual de enfermedad meningocócica.

**Conclusión:** 4CMenB es inmunogénica y segura. Falta evidencia para evaluar su impacto.

Palabras clave: vacuna meningococo; recombinante; serogrupo B; 4CMenB.

## Abstract

**Introduction:** meningococcal infections are severe, frequent and immuno-preventable. In Argentina, they are caused in most cases by serotypes B and W. Polysaccharide vaccines have long been available, but the generation of a vaccine against serotype B has been challenging. There is currently available a recombinant vaccine, 4CMenB.

**Objective:** to review the evidence on the effectiveness and safety of the 4CMenB vaccine in children.

**Methods:** 19 original articles involving immuno-

genicity, adverse events or impact of 4CMenB vaccine were identified in a PubMed search with no time limit.

**Results:** 4CMenB was immunogenic against serotype B meningococcus with different vaccination schemes in children. No severe adverse events could be associated to vaccination with 4CMenB. Local adverse events were the most frequent: erythema, swelling, induration and pain. Only one study evaluated impact with a 50% reduction in the incidence rate of meningococcal disease.

**Conclusion:** 4CMenB is immunogenic and has an acceptable adverse events profile. Only one study evaluated impact of the vaccine, more are needed.

**Key words:** meningococcal vaccine; recombinant; serogroup B; 4CMenB.

## Introducción

La bacteria *Neisseria Meningitidis* es responsable de una gran proporción de los casos de meningitis y sepsis a nivel mundial. Produce enfermedad grave y con alto riesgo de secuelas irreversibles, principalmente neurológicas. La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) representa un problema significativo de salud pública en muchos países del mundo. Presenta una alta tasa de mortalidad que ronda el 10% y aproximadamente un 30% de los afectados padecen secuelas definitivas.<sup>1,2</sup>

En Argentina se notifican entre 170 y 300 casos de EMI por año que se distribuyen prioritariamente entre los pacientes menores de 5 años. Dentro de esta población, los menores de doce meses sufren el mayor impacto. En muchos países del mundo se produce un segundo pico de incidencia en la adolescencia, efecto que no se observa en nuestro país. Según la Dirección de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud de la Nación (DEIS) se registran un total de 20-30 fallecidos cada año por EMI, representando una tasa de letalidad del 10%.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residencia de Clínica Pediátrica, Comité de Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde  
Trabajo recibido el 22 de julio 2019 y aprobado el 13 de septiembre de 2019

**Dirección Postal:** Mariano Ibarra. Departamento Clínica Médica Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de Oca 40 (1270) CABA. E-mail: pau.dom@gmail.com

Existen seis serogrupos circulantes de *N. meningitidis* que presentan variable distribución mundial: A, B, C, W, X e Y. En Europa, el principal causante de EMI es el serogrupo B, más aún en países que han incorporado la vacuna contra el serogrupo C. Por otro lado, la mayoría de los países asiáticos tienen prevalencia de los serogrupos A y C. En Norteamérica la mayoría de los casos son causados por serogrupos B, C e Y, y en América Latina los serogrupos B y C. En Argentina, según un análisis del cuatrienio 2012-2015, el 91% de los casos de aislamiento de *Neisseria Meningitidis*, correspondieron a serogrupos B y W.<sup>3</sup>

Existen actualmente en el mercado vacunas conjugadas tetravalentes contra los serogrupos A, C, W e Y, y forman parte de distintos calendarios de vacunación alrededor del mundo. En nuestro país, se ha incorporado desde el año 2017 la vacuna antimeningocócica tetravalente conjugada (ACYW) con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* (Menveo®).<sup>3</sup>

Sin embargo, la generación de una vacuna conjugada contra el serogrupo B fue más dificultosa ya que los polisacáridos que conforman este serogrupo han demostrado presentar una estructura similar a moléculas de las células neuronales, con riesgo de inducir autoinmunidad.<sup>4</sup> Para afrontar dicho problema se diseñaron nuevas vacunas con tecnología de recombinación genética a partir del ADN de la bacteria. En la actualidad, se encuentran disponibles dos vacunas basadas en

proteínas recombinantes: una vacuna biantigénica, compuesta por dos variantes lipídicas de la proteína de unión al factor H (FHbp; Trumenba®) y otra vacuna multicomponente desarrollada a partir de la secuencia genómica del microorganismo (4CMenB; Bexsero®).<sup>5</sup> 4CMenB fue aprobada por la ANMAT en septiembre de 2015 para su uso en mayores de 2 meses.<sup>6</sup>

## Objetivos

Revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la vacuna para el Meningococo serogrupo B.

## Material y métodos

### Método de búsqueda

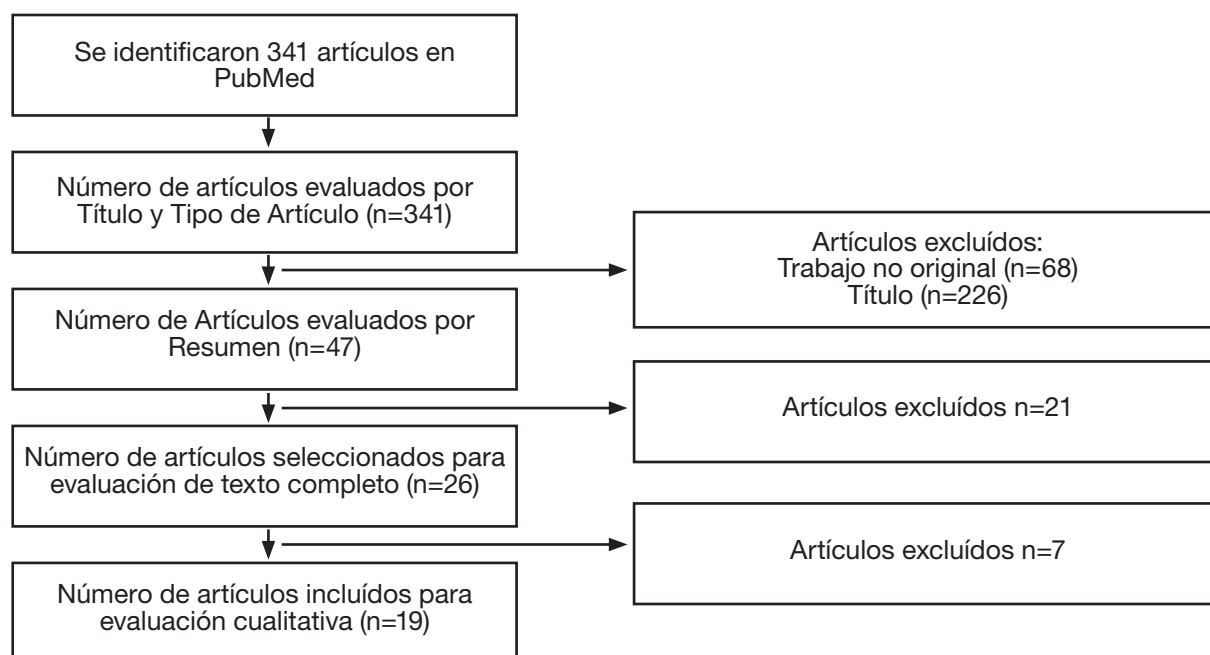
Se realizó una búsqueda en PubMed el 19/09/2018 utilizando las palabras clave: "Multicomponent meningococcal serogroup B vaccine" OR "4CMenB" OR "recombinant meningococcal serogroup B vaccine". Se encontraron 341 trabajos.

### Método de selección

Para la selección de los trabajos se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: artículos originales sobre la vacuna 4CMenB, realizados en población pediátrica (0-18 años) que trataran sobre inmunogenicidad, efectividad y/o efectos adversos de la vacuna sin límite de tiempo (Fig. 1. Diagrama de flujo PRISMA).

Se utilizó un cribado progresivo que comenzó con el análisis del título y tipo de artículo, lue-

Figura 1. Flujograma PRISMA



go el análisis del resumen y posteriormente la lectura del texto completo. Finalmente se incluyeron 19 trabajos para la evaluación cualitativa.

## Desarrollo

En la tabla 1 se resumen las características de los 19 trabajos seleccionados. Dichos estudios fueron publicados entre los años 2010 y 2018, y fueron realizados en países de Europa (15), Asia (2) y América del Sur (4). Del total de artículos incluidos, tres fueron realizados en población adolescente, uno en población general y el resto en infantes. En cuanto al diseño, 17 estudios son ensayos clínicos, de los cuales 6 son fase 2, 2 fase 2b/3 y 9 fase 3 (estos evalúan inmunogenicidad y reactogenicidad); se incluyeron también un trabajo observacional retrospectivo (analiza eventos adversos) y uno de impacto. Quince de ellos presentan conflicto de interés al ser patrocinados por el laboratorio Novartis como productor de la vacuna 4CMenB.

## Inmunogenicidad

La vacuna 4CMenB consta de cuatro componentes: proteína recombinante de fusión NHBA (antígeno de *Neisseria* de unión a heparina), proteína recombinante NadA (adhesina A de *Neisseria*), proteína recombinante de fusión fHbp (proteína de unión al factor H) y vesículas de la membrana externa (OMV) cuyo componente principal es la proteína PorA. Los tres primeros componentes ya se encontraban presentes en la vacuna precursora rMenB, pero mediante el agregado de vesículas de membrana externa se logró generar inmunogenicidad contra mayor cantidad de cepas <sup>7</sup>.

En los artículos analizados, para evaluar la inmunogenicidad de cada componente se realizó la medición de la actividad bactericida del suero (hSBA), siendo esta la dilución más alta del suero del paciente capaz de matar 99,9% del inóculo bacteriano original.

Se utilizaron diferentes esquemas de vacunación de entre dos y tres dosis realizándose mediciones de hSBA luego de cada inmunización. En algunos casos la inmunización se realizó de manera concomitante con otras vacunas del esquema establecido <sup>8-12</sup>, mientras que en otros se aplicaron de manera alterna <sup>10, 11</sup>. No hubo diferencia en la efectividad de la vacuna entre estas dos variantes de administración. La mayoría de los trabajos fueron realizados en niños de 0 a 12 años <sup>1, 2, 7-18</sup>, tres en población adolescente <sup>20-22</sup> y uno incluyó participantes sin límite de edad <sup>25</sup>. Sin embargo, la inmunogenicidad fue similar en los diferentes grupos etarios.

Al analizar el hSBA contra cada componente de la vacuna, se observó que es mayor el porcentaje de participantes que presenta títulos protectores contra fHbp y NadA, siendo menor para OMV. La posibilidad de medir la inmunogenicidad contra el componente NHBA se logró tardíamente por lo que fue analizada sólo en 9 trabajos <sup>1, 2, 9, 11, 13, 15-18</sup>. En estos trabajos se observó que es el antígeno que menos respuesta produce.

Con respecto a la cantidad de dosis administradas en todos los trabajos, luego de una dosis de vacuna se lograron coberturas significativas, pero con una segunda administración, el porcentaje de respuesta fue mayor al 99% de los participantes. Una tercera aplicación no generó un aumento relevante de la inmunogenicidad, independientemente de la edad de los pacientes. Sin embargo, en la mayoría de los participantes se observó una caída en los títulos de anticuerpos protectores luego de los 6 meses de la última dosis, siendo esto de mayor magnitud para el componente OMV <sup>1, 2, 9, 10, 14, 16, 17, 19</sup>. Se evaluó, por lo tanto, la aplicación de una dosis de refuerzo. Luego de la misma, la actividad bactericida del suero alcanzó títulos protectores en la mayoría de los pacientes. La aplicación de dosis de refuerzo fue evaluada en 9 de los trabajos analizados. En cuatro de ellos esta dosis se administró a los 12 meses de vida, en dos, a los 6 meses y en los tres restantes se aplicaron a edades diversas. La distancia entre la última dosis y el refuerzo fue heterogénea dependiendo del esquema utilizado.

## Impacto

Se identificó un único trabajo de análisis de efectividad e impacto de la vacuna, publicado en octubre de 2016 en *Lancet*.<sup>21</sup> Fue un estudio nacional observacional de cohortes en Inglaterra. Reino Unido fue el primer país en introducir la vacuna en un programa público y nacional de inmunizaciones. Utilizaron un esquema primario reducido de dos dosis, a los 2 y 4 meses, con posibilidad de realizar un esquema de recuperación de esquemas atrasados a los 3 y 4 meses de edad. Utilizaron un proceso público de vigilancia mediante reportes clínicos y de laboratorio. Los casos confirmados fueron evaluados para recopilar información demográfica, historia de vacunación, presentación clínica y resultados. Realizaron el análisis de impacto comparando el número de casos de enfermedad meningocócica invasiva en niños que por su rango etario fuesen pasibles de ser vacunados, lo hayan sido o no, desde el 1 de septiembre

de 2015 al 30 de junio de 2016, con cohortes similares en los 4 años previos. Se observó un descenso del 50% en la tasa de incidencia de enfermedad, con 37 casos en la cohorte pasible de vacunación vs. 74 casos promedio en cohortes similares de años previos. La cobertura de vacunación fue de 95.5% para la primera dosis y de 88.6% para la segunda.

## Reactogenicidad

Dentro de los efectos adversos hallados con la administración de la vacuna encontramos reacciones locales y sistémicas. En el primer grupo se incluyen el eritema, la hinchazón, la induración y el dolor, mientras que en el segundo se describen fiebre, cefalea e irritabilidad. Estos síntomas fueron evaluados en los 7 días posteriores a la vacunación en la mayoría de los trabajos, excepto en uno en el cual el período se extendió a 81 días y los efectos adversos hallados no variaron <sup>1, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23</sup>.

Los hallazgos respecto a los efectos adversos fueron homogéneos entre todos los trabajos. Las reacciones locales fueron más frecuentes que las sistémicas. Dentro de ellos, el dolor y el eritema fueron los dos más prevalentes, encontrándose en alrededor del 80% de los participantes. Se observó que estas reacciones eran más frecuentes ante la primera dosis de la vacuna, disminuyendo en las siguientes aplicaciones. Si bien menos del 2% presentaron hinchazón, eritema e induración severos, cerca del 15% sufrió dolor severo.

Se describió un caso de reacción local severa con secuela, que fue en un niño de 5 meses, que desarrolló un absceso en el sitio de aplicación de la vacuna. Requirió drenaje quirúrgico y dejó una cicatriz de 2 x 2.5 cm. Este caso fue evaluado con asociación causal a la vacuna. <sup>23</sup>

Dentro de las reacciones sistémicas la más reportada fue la fiebre, aunque con un amplio rango de presentación de la misma entre los distintos trabajos, yendo del 4 al 80% aproximadamente. <sup>1, 7-11, 13, 15, 17, 18, 19, 22, 23</sup>

En segundo lugar se encontraron cefalea en niños y adolescentes, <sup>19, 22, 23</sup> e irritabilidad en lactantes. <sup>7, 10, 11, 16, 17, 18</sup>

Por otro lado, tanto los efectos adversos locales como sistémicos se hallaron con mayor frecuencia en los pacientes pertenecientes a los grupos que recibieron 4CMenB junto a las otras vacunas de los esquemas habituales, comparado con aquellos que solo recibieron estas últimas. <sup>2, 8, 9, 10</sup>.

Se describieron casos aislados de efectos adversos severos sistémicos y en ninguno de ellos se logró demostrar causalidad con la aplicación de la vacuna. Los más relevantes fueron ocho episodios convulsivos, <sup>8, 9, 10, 13</sup> dos casos de Enfermedad de Kawasaki, <sup>8</sup> un caso de autismo, <sup>10</sup> uno de epilepsia idiopática, <sup>10</sup> un caso de meningitis aséptica, <sup>8</sup> uno de distrofia retiniana, <sup>8</sup> uno de sinovitis transitoria de cadera, <sup>8</sup> uno de hipoa-cusia transitoria <sup>8</sup> y uno de apnea transitoria. <sup>8</sup>

Se reportó un único caso de muerte en un niño de 28 meses, 17 días posteriores a la vacunación. <sup>23</sup> El participante tenía historia familiar de QT prolongado, nacido de 39 semanas en un parto inducido por oligoamnios e insuficiencia placentaria. Además, presentaba antecedentes de piel seca, síndrome de tos crónica y un episodio de otitis media aguda 4 meses previos al deceso. La autopsia no reveló la causa de la muerte y la relación de causalidad con la vacunación fue inconsistente.

Un ensayo clínico evaluó la utilidad del paracetamol administrado junto con la vacunación, como profilaxis de reacciones adversas. <sup>14</sup> Se evidenció que tanto los efectos adversos locales como sistémicos fueron menos frecuentes en los pacientes que recibieron esta droga respecto del grupo control. Por otro lado, no se observaron diferencias en la inmunogenicidad entre ambos grupos.

## Conclusión

Luego del análisis de los trabajos seleccionados se encontró evidencia de que la vacuna 4CMenB genera inmunogenicidad contra el Meningococo B en todo el espectro de las edades pediátricas, con distintos esquemas de aplicación y administrada de manera concomitante con otras vacunas del calendario oficial de cada país.

A su vez, los trabajos analizados aportan evidencia de que la vacuna es segura ya que no se encontraron efectos adversos severos con probada relación a la misma. Por otra parte, hay evidencia de que la vacuna posee mayor reactogenicidad que otras vacunas de calendario.

Sin embargo, dentro de los trabajos evaluados, sólo uno de ellos analiza impacto de la vacuna, por lo cual se necesitarán nuevos trabajos de dichas características en el futuro para respaldar los resultados de inmunogenicidad.

Conflicto de interés

Ninguno que declarar.

## Bibliografía

1. Martínón-Torres F, Safadi MAP, Martínez AC et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine*. 2017 Jun 16;35(28):3548-3557.
2. Martínón-Torres F, Carmona Martínez A, Simkó R et al. Antibody persistence and booster responses 24-36 months after different 4CMenB vaccination schedules in infants and children: A randomised trial. 2018 Mar;76(3):258-269.
3. Neyro S, Califano G, Biscayart C et al. Fundamentos de la introducción de la Vacuna tetravalente conjugada contra el Meningococo al Calendario Nacional de Inmunizaciones. 2016.
4. Comité Nacional de Infectología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Lo que el pediatra debe saber sobre vacuna para *Neisseria meningitidis* B(4CMenB) @Bexsero. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/novedades/194/lo-que-el-pediatra-debe-saber-sobre-vacuna-para-neisseria-meningitis-b4cmemb-bexsero-.html>
5. Gandhi A, Balmer P, York LJ. Characteristics of a new meningococcal serogroup B vaccine, bivalent rLP2086 (MenB-FHbp; Trumenba®). *Postgrad Med*. 2016 Aug;128(6):548-56.
6. Disposición 8023 - 15 - Anmat. 2015. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/octubre\\_2015/Dispo\\_8023-15.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2015/Dispo_8023-15.pdf)
7. 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 Nov;29(11):e71-9.
8. Gossger N1, Snape MD, Yu LM, 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 Feb 8;307(6):573-82.
9. Vesikari, T., Esposito, S., Prymula et al., Immunogenicity and safety of an investigational multi-component, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet*, 2013 Mar 9; 381(9869), 825-835.
10. Snape M, Voysey M, Biostat M, et al., Persistence of bactericidal antibodies after infant serogroup B meningococcal immunization and booster dose response at 12, 18 or 24 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Apr;35(4):e113-23.
11. Iro MA, Snape MD, Voysey M et al., European Men B Vaccine Study Group. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine*. 2017 Jan 5;35(2):395-402.
12. Nan-Chang Chiu, Li-Min Huang, Arnold Willemsen et al., Safety and immunogenicity of a meningococcal B recombinant vaccine when administered with routine vaccines to healthy infants in Taiwan: A phase 3, open-label, randomized study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2018 May 4;14(5):1075-1083.
13. Snape, M. D., Philip, J., John, T. M. 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. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013 Oct 15;185(15):E715-24.
14. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV et al., A phase 2 randomized controlled trial of a multi-component meningococcal serogroup B vaccine (I). *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2014;10(7):1993-2004.
15. McQuaid F1, Snape MD, John TM et al., Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014 Jul;33(7):760-6.
16. Vesikari T, Prymula R, Merrall E, Kohl I, Toneatto D, Dull PM. Meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): Booster dose in previously vaccinated infants and primary vaccination in toddlers and two-year-old children. *Vaccine*. 2015 Jul 31;33(32):3850-8.
17. 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. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014 Jul;33(7):760-6.

18. Sadarangani M, Sell T, Iro MA et al., European MenB Vaccine Study Group. Persistence of immunity after vaccination with a capsular group B meningococcal vaccine in 3 different toddler schedules. *CMAJ* 2017 October 16;189:E1276-85.
19. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT et al., V72P10 Meningococcal B Adolescent Vaccine Study group. 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 Feb 18;379(9816):617-24.
20. 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. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2013 Nov; 9(11), 2304–2310.
21. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun 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 Dec 3;388(10061):2775-2782.
22. Lee HJ, Choe YJ, Hong YJ et al., Immunogenicity and safety of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in healthy adolescents in Korea - A randomised trial. *Vaccine*. 2016 Feb 24;34(9):1180-6.
23. Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post- marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Euro Surveill*. 2018 Apr;23(17).