

Vacunación frente a **ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA**

Argumentario dirigido a profesionales sanitarios



Contenido del documento:

1. Enfermedad meningocócica invasiva (EMI): Características generales de la enfermedad
 2. Situación epidemiológica de la EMI en España
 3. Vacunas disponibles frente a meningococo en España
 4. Recomendaciones de vacunación frente a EMI en España
 5. ¿Se pueden producir casos de enfermedad meningocócica aunque se vacune frente a ella?
 6. Más información sobre la vacunación frente a meningococo B
- Referencias bibliográficas

I. ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA: CARACTERÍSTICA GENERALES DE LA ENFERMEDAD

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad infecciosa aguda causada por *Neisseria meningitidis* o meningococo. Los síndromes clínicos que la caracterizan son meningitis, bacteriemia y sepsis¹, aunque también tiene otras presentaciones menos frecuentes como neumonía, artritis séptica, pericarditis, uretritis y conjuntivitis. El inicio de la clínica se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, náuseas y vómitos, cefalea intensa, alteración del estado mental, rigidez de nuca y fotofobia. Aunque, la presentación de EMI también puede ser inespecífica (fiebre, mialgias, vómitos y otros síntomas gastrointestinales) y evolucionar rápidamente a shock séptico², sobre todo en la población infantil³ y en grupos vulnerables.

La enfermedad se transmite de persona a persona a través de las secreciones respiratorias. El único reservorio conocido de *N. meningitidis* es el ser humano; no hay reservorios animales.

La infección meningocócica puede limitarse a la nasofaringe sin producir síntomas, lo que se denomina portador asintomático (aproximadamente el 10% en la población general), o bien puede progresar a enfermedad invasiva. El riesgo de desarrollar la enfermedad es bajo y disminuye al aumentar la edad⁴.



N. meningitidis se clasifica en función de su composición bioquímica en 12 serogrupos, aunque la mayoría de los casos están causados por 6 serogrupos (A, B, C, W, X e Y). Además del serogrupo, presenta otra serie de antígenos específicos que constituyen la base de los marcadores epidemiológicos empleados para su tipificación (proteínas de membrana externa de Clase 2/3 (PorB2/3) y de Clase I (PorA)). La utilización de técnicas moleculares en la caracterización ha cambiado la nomenclatura utilizada y la clasificación de las cepas en complejos clonales⁵.

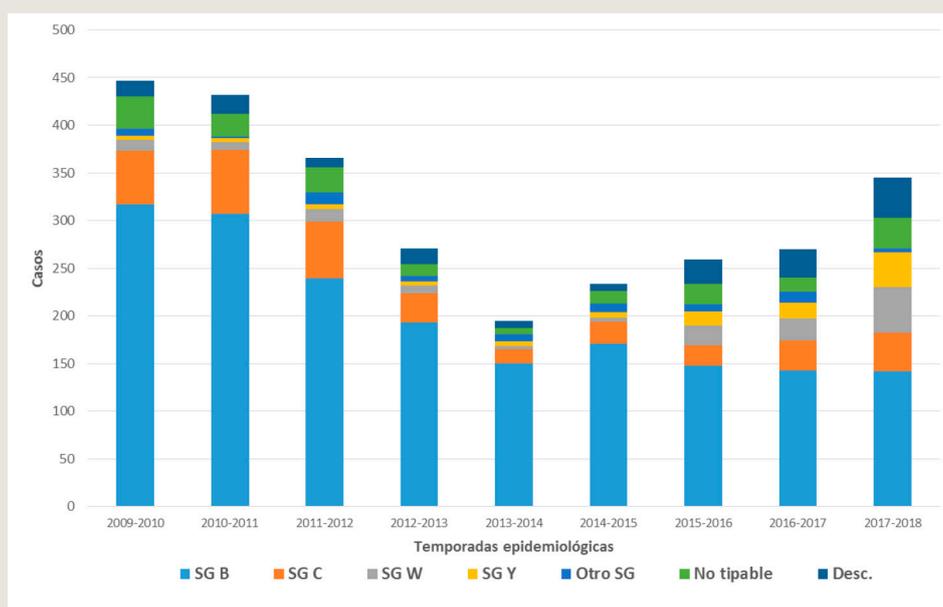
Existen algunas cepas que se denominan hiperinvasivas porque causan una alta tasa de morbimortalidad y se asocian frecuentemente con brotes y/o epidemias. Estas cepas pertenecen a un número limitado de complejos clonales, siendo el II uno de estos y en el que se incluyen la mayoría de las cepas de serogrupo C y serogrupo W causantes de EMI en España, así como algunas cepas de los serogrupos B e Y.

2. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA EMI EN ESPAÑA

La enfermedad meningocócica es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO). Los casos se notifican de manera individualizada con periodicidad semanal incluyendo información epidemiológica y microbiológica, a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), según el protocolo acordado en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

La incidencia de la EMI en España presentó una tendencia descendente desde la temporada 1999-2000 hasta la temporada 2013-2014. Desde entonces, se observa un incremento de la incidencia a expensas del aumento de los casos producidos fundamentalmente por los serogrupos C, W e Y. En la última temporada consolidada (2017-2018) se ha observado un aumento del 27,6% respecto a la temporada anterior (figura 1), aunque la incidencia actual sigue siendo baja (0,74 por 100.000 habitantes).

Figura 1. Enfermedad meningocócica. Tendencia temporal de los casos declarados según el serogrupo. Temporadas 2009-2010 a 2017-2018.



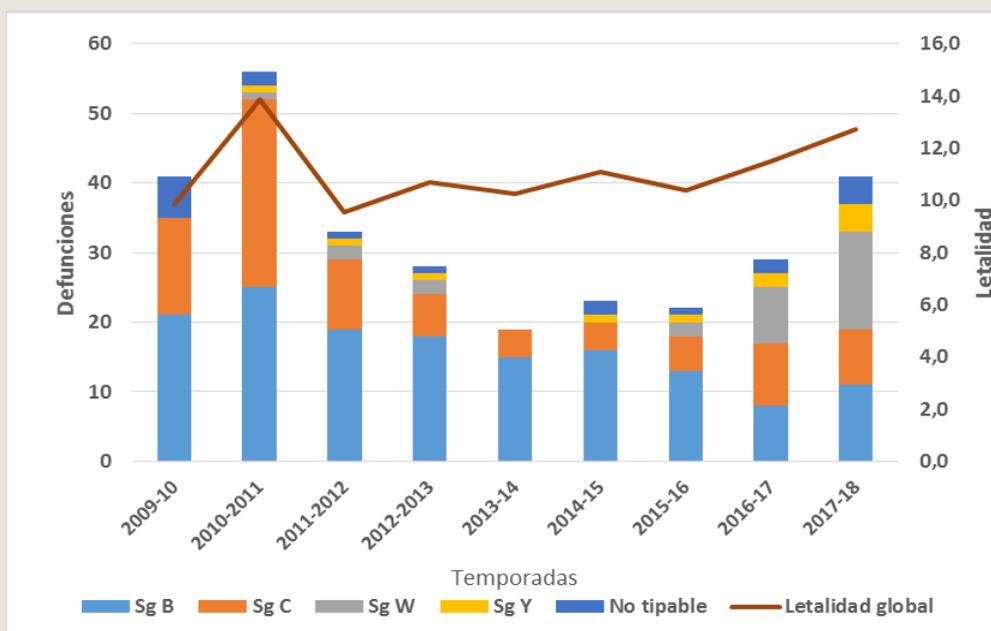
Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

El **serogrupo B** causó el mayor número de casos confirmados, si bien mantiene una incidencia estable en las dos últimas temporadas (0,30 por 100.000 habitantes, 142 casos, en la temporada 2017-2018). Asimismo, el número de casos disminuyó en los menores de 1 año de edad, tanto en el grupo de 0-5 meses como en el de 6-12 meses.

La incidencia de los **serogrupos W e Y**, sin embargo, aumentó en las cuatro últimas temporadas a expensas, principalmente, del grupo de personas de 65 y más años de edad (20 casos causados por serogrupo W y 19 casos por serogrupo Y), seguido del grupo de adolescentes y jóvenes de 15-19 años (5 casos por serogrupo W y 5 casos por serogrupo Y); en el grupo de menores de 1 año se dio 1 caso por serogrupo W y 1 caso por serogrupo Y.

En relación a la letalidad global por EMI señalar que ésta aumentó, especialmente en las dos últimas temporadas (11,5% y 12,7%, respectivamente) (figura 2). En la temporada 2017-2018, el serogrupo W tuvo la letalidad más elevada (letalidad de 29,2%) seguido por el serogrupo C (letalidad 20,0%). La letalidad por serogrupo B fue más baja (letalidad de 7,7%) y no hubo ninguna defunción en menores de 1 año. La letalidad fue más elevada en los grupos de edad avanzada.

Figura 2. Enfermedad meningocócica. Letalidad global y número de defunciones para los principales serogrupos en las temporadas 2009-2010 a 2017-2018.



Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

3. Vacunas disponibles frente a meningococo en España

Además de las vacunas frente a meningococo C (Menjugate y Neisvac-C), en España hay disponibles vacunas frente a meningococo B (Bexsero y Trumemba) y meningococo de los serogrupos A, C, W e Y (vacunas tetravalentes) (Nimenrix y Menveo).

La vacunación sistemática frente a **meningococo C** se introdujo en el calendario de vacunación infantil en España en el año 2000⁶, revisándose posteriormente en los años 2005⁷ y 2013⁸, modificando las pautas de vacunación. También se revisó en 2016 con la modificación del calendario

de vacunación infantil⁹ y en 2018 con la aprobación del calendario de vacunación a lo largo de toda la vida¹⁰. En este tiempo las vacunas han mostrado ser muy efectivas¹¹ y seguras^{12,13}, para el control de la EMI por este serogrupo.

Las **vacunas tetravalentes** frente a meningococo de los serogrupos A, C, W e Y proporcionan una respuesta inmune adecuada frente a todos los serogrupos incluidos, con una persistencia de la protección de al menos 5-10 años, dependiendo de la edad de la vacunación^{14,15}. Además, estas vacunas presentan un buen perfil de seguridad^{16,17}, similar al de otras vacunas de administración sistemática, con reacciones locales y generales leves que son menos frecuentes según aumenta la edad de vacunación¹⁸. Se ha observado impacto de la vacunación en el transporte nasofaríngeo^{19,20}.

Ambas vacunas frente a meningococo C y meningococo de los serogrupos A, C, W e Y son de polisacáridos capsulares conjugados a proteínas. Hay amplia experiencia en la utilización de este tipo de vacunas. Además de las vacunas mencionadas, la vacuna frente *Haemophilus influenzae* tipo b es también una vacuna conjugada que está incluida en el calendario común de vacunación desde 1997.

Las vacunas frente a **meningococo B** son, a diferencia de las anteriores, vacunas de componentes proteicos^{21,22}, sobre las que no existe experiencia previa. Actualmente se dispone de dos vacunas, 4CMenB (Bexsero) y MenB-fHbp (Trumenba). Una de ellas autorizada a partir de los 2 meses de edad²¹ (4CMenB) y otra en mayores de 10 años²² (MenB-fHbp). A pesar de la utilización sistemática de la vacuna 4CMenB en algunos países de nuestro entorno, la información disponible en este momento procede de Inglaterra y muestra, por un lado, una corta duración de la protección a la población vacunada^{23,24} y, por otro, no se ha observado protección en la población no vacunada (no genera protección comunitaria)^{19,25,26} pero ambas vacunas tienen el potencial de proporcionar protección cruzada frente a otros serogrupos de meningococo^{27, 28, 29, 30, 31}. Los datos de efectividad disponibles son preliminares y, para tener una visión más completa de la efectividad de la vacuna, se considera necesario conocer los datos tras 3 años de utilización; estos datos aún no han sido publicados.

Las dos vacunas disponibles producen fiebre como efecto adverso frecuente, sobre todo en población infantil y cuando se administran junto a otras vacunas del calendario^{32, 33, 34, 35}.

Por último, cabe destacar que 4CMenB no protege frente a todas las cepas de meningococo B circulantes³⁶.

4. Recomendaciones de vacunación frente a EMI en España

La evaluación para la modificación o incorporación de cualquier vacuna en el calendario de vacunación se realiza siguiendo las recomendaciones establecidas en el documento “*Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación*”³⁷ acordado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en septiembre de 2011, que contempla la evaluación de cinco criterios:

1. Carga de enfermedad
2. Efectividad y seguridad de la vacuna
3. Repercusiones de la modificación en el programa de vacunación
4. Aspectos éticos
5. Evaluación económica

Tras revisar la evaluación realizada siguiendo este procedimiento³⁷, la Comisión de Salud Pública aprobó las siguientes recomendaciones de vacunación frente a EMI el 14 de marzo de 2019:

1. Vacunación frente a MenACWY
 - a. Vacunación sistemática en población adolescente
 - b. Captación activa y vacunación de varias cohortes de adolescentes y adultos jóvenes
 - c. No inclusión de la vacunación en población infantil en este momento y mantener la vigilancia epidemiológica.
2. No inclusión de la vacunación frente a MenB en este momento
3. Vacunación en grupos de riesgo
4. Vigilancia de la situación de EMI en la población

1a. SUSTITUCIÓN DE LA VACUNA FRENTE A MENINGOCOCO C EN EL CALENDARIO DE VACUNACIÓN POR VACUNA TETRAVALENTE A LOS 12 AÑOS

Esta sustitución implica la vacunación sistemática frente a los serogrupos A, C, W e Y a partir de su introducción. Esta modificación del calendario se debe al cambio observado en la situación epidemiológica en los últimos años, con un aumento de casos producidos por serogrupos W e Y, principalmente en población a partir de los 15 años, y el conocimiento actual sobre la efectividad de las vacunas conjugadas y la persistencia de la protección.

Con este cambio se espera obtener protección directa en las personas vacunadas frente a los serogrupos C, W e Y y, además, protección comunitaria frente a dichos serogrupos^{19,20}.

1b. VACUNACIÓN DE RESCATE EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES

El aumento de casos por serogrupos W, Y y también C se está observando, como ya se ha mencionado, sobre todo en personas de 65 y más años de edad (20 casos por serogrupo W y 19 casos por serogrupo Y en la temporada 2017-2018) y los adolescentes y jóvenes de 15-19 años (5 casos por serogrupo W y 5 casos por serogrupo Y). En los menores de 1 año se ha observado 1 caso por serogrupo W y 1 caso por serogrupo Y.

La pérdida parcial de la protección comunitaria frente a meningococo C podría explicar el aumento de la incidencia de este serogrupo que se está observando en España en las últimas tres temporadas epidemiológicas.

La finalidad de la vacunación de rescate es establecer una protección comunitaria frente a estos serogrupos y controlar así la enfermedad de manera más rápida. El mayor porcentaje de portadores asintomáticos de meningococo es en adolescentes y adultos jóvenes. A partir de ellos, la enfermedad se transmite de persona a persona a través de las secreciones respiratorias mientras el microorganismo permanezca en la nasofaringe. Las vacunas tetraivalentes han demostrado efecto sobre el estado de portador^{19,20}.

Al vacunar a adolescentes y adultos jóvenes se pretende proteger al resto de la población, incluyendo tanto a niños y niñas como a la población adulta y mayores de 65 años mediante el desarrollo de protección comunitaria.

Hasta que no se instaure la protección comunitaria pueden seguir apareciendo casos, de ahí la importancia de realizar la vacunación de rescate en todas las Comunidades Autónomas de forma simultánea en un periodo de 2-3 años.

1c. NO INCLUSIÓN DE LA VACUNA TETRAVALENTE EN LA POBLACIÓN INFANTIL (12 MESES) EN ESTE MOMENTO

Actualmente se han producido casos de EMI por los serogrupos W e Y en la infancia pero sin observarse una tendencia clara al alza. Sin embargo, la realidad epidemiológica puede cambiar y si se detectara un aumento en esta tendencia antes de que se instaure la protección comunitaria, estaría justificada la inclusión de la vacunación con MenACWY en este grupo de edad.

La prioridad en el momento actual es establecer una protección comunitaria y mantener la vigilancia epidemiológica, que incluirá la caracterización genética de los agentes causales.

2. NO INCLUSIÓN DE LA VACUNA FRENTE A MENINGOCOCO B EN EL CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN ESTE MOMENTO

La información disponible en este momento sobre la vacuna frente a meningococo B muestra que protege a la población vacunada pero se desconoce cuánto dura la protección generada, no protege frente a todos los meningococos B, no protege a la población no vacunada y todavía no se dispone de los últimos datos de efectividad que aportará la experiencia de vacunación durante 3 años en Inglaterra. Además, esta vacuna produce muy frecuentemente fiebre alta, sobre todo cuando se administra concomitantemente con las vacunas incluidas en el calendario infantil^{32,33,34,35}.

Países como Francia, Alemania, Holanda, Bélgica y Noruega, tras una evaluación basada en la evidencia científica similar a la realizada en España tampoco han incluido la vacunación frente al serogrupo B en su calendario de vacunación. Reino Unido fue el primer país en introducir la vacunación sistemática frente a meningococo B³⁹, con una tasa de incidencia en el momento de introducción de casi 20 por 100.000 habitantes en menores de 1 año, cuatro veces más que la que tiene actualmente España, y por encima de 5 por 100.000 habitantes en el grupo de edad 1-4 años en la temporada 2014-2015 (frente a la de España que actualmente es de 1,8 por 100.000 habitantes). Inglaterra está realizando aún estudios poscomercialización de la efectividad de la vacunación, y todavía no están publicados los resultados tras tres años de utilización. Otros países, como Lituania, Italia e Irlanda sí han introducido la vacuna en sus calendarios.

Por otra parte, la situación epidemiológica en España en la temporada 2017-2018 muestra un descenso del número de casos por meningococo B (tasa de incidencia de 5,85 por 100.000 habitantes en menores de 1 año). Estos datos junto con la necesidad de disponer de más información sobre el uso de la vacuna, hace que de momento no se considere su inclusión en el calendario de vacunación.

Además, debe tenerse en cuenta que esta vacuna no cubre todas las cepas de meningococo serogrupo B circulantes y hay diferencias en la expresión de las lipoproteínas de las cepas circulantes en España y Reino Unido, por lo que es difícil extrapolar los datos de impacto o efectividad.

No obstante, se volverá a evaluar la recomendación si varía la situación epidemiológica o si se dispone de nueva información.

3. RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN GRUPOS DE RIESGO

Desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud se acordaron recientemente las recomendaciones de vacunación frente a meningococo B y meningococo de serogrupos A, C, W e Y (con vacuna tetravalente) a los siguientes grupos de riesgo⁴⁰:

- Asplenia anatómica o disfunción esplénica grave
- Deficiencias del sistema de complemento
- Tratamiento con eculizumab
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Padecimiento anterior de enfermedad meningocócica invasiva
- Personal de laboratorio expuesto a meningococo
- En caso de agrupaciones de casos (brotes) u otras situaciones en las que las autoridades sanitarias lo considerasen necesario.

En las personas con infección por VIH se recomienda la utilización sistemática de vacuna tetravalente (frente a serogrupos A, C, W e Y).

5. ¿Se pueden producir casos de enfermedad meningocócica aunque se vacune frente a ella?

La mayoría de los casos de EMI en España están causados por los serogrupos B, W, C e Y con una incidencia por grupo de edad diferente según el serogrupo causante. Por otro lado, las recomendaciones de vacunación frente a EMI se realizan a una cohorte de edad determinada con la intención de proteger a aquellas que presentan las tasas más elevadas y/o al resto de la población a través de la protección comunitaria. Aunque en España se alcanzan coberturas de vacunación por encima del 95% en las vacunas recomendadas en la población infantil hasta los 24 meses de edad, las coberturas descienden a medida que aumenta la edad de administración. También hay que tener en cuenta que las vacunas administradas no son 100% efectivas y se pueden producir fallos vacunales.

Teniendo en cuenta todos los factores mencionados, la inclusión de una nueva vacuna no implica la eliminación de la enfermedad. Además, el establecimiento de la protección comunitaria no es inmediato, sino que depende de las cohortes vacunadas y de las coberturas de vacunación que se alcancen, pudiendo producirse cambios en la dinámica de la enfermedad. También, las vacunas mencionadas no cubren todos los serogrupos de meningococo y podría producirse fenómenos de *switching* o reemplazo de serogrupo.

Por lo tanto, la aparición de nuevos casos a corto plazo no implica que el programa no esté teniendo impacto sobre la enfermedad. Es importante alcanzar altas coberturas de vacunación, tanto en la vacunación sistemática como en el rescate, para observar impacto en la enfermedad cuanto antes.

6. Más información sobre la vacunación frente a meningococo B

La incidencia de EMI por serogrupo B en las dos últimas temporadas se mantiene estable y disminuyó en los menores de 1 año de edad (tasa de incidencia de 5,85 casos por 100.000 habitantes en la temporada 2017-2018). Esta disminución se ha producido tanto en el grupo de 0-5 meses (que no estarían protegidos por la vacunación) como en el de 6-12 meses, por lo que no se puede achacar a la utilización de la vacunación por prescripción privada. La letalidad fue más baja y no hubo ninguna defunción en menores de 1 año.

Los datos disponibles en Inglaterra sugieren un impacto positivo de la vacunación y una enfermedad menos grave en vacunados⁴¹. Por otro lado, la información en este momento es incompleta en algunos aspectos importantes para establecer un programa de Salud Pública (ver información anterior). Debido a las diferencias entre las cepas que circulan en Inglaterra (que está generando información) y España, no es fácil cuantificar cuál sería el impacto o efectividad de la vacuna en España. Los datos publicados hasta ahora sugieren un impacto nulo o marginal en la capacidad de generar protección comunitaria^{19,25,26}, sólo estaría protegida la población vacunada por un periodo todavía no conocido.

En relación a los argumentos sobre si genera inequidades no incluirla en calendario, señalar que la equidad, en el caso de los programas de vacunación, sería asegurar que todas las personas, independientemente de su posición social y otras circunstancias determinadas por factores sociales⁴², tienen acceso a aquellas vacunas incluidas en el calendario de vacunación a lo largo de toda la vida y que han demostrado ser efectivas y seguras y establecer si fuera necesario programas de sensibilización y/o captación activa para lograr alcanzar altas coberturas de vacunación.

Figura 3. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida. CISNS 2019.



**Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

CALENDARIO COMÚN DE VACUNACIÓN A LO LARGO DE TODA LA VIDA
Calendario recomendado año 2019

VACUNACIÓN	EDAD													
	Prenatal*	0 meses	2 meses	4 meses	11 meses	12 meses	15 meses	3-4 años	6 años	12 años	14 años	15-18 años	19-64 años	≥ 65 años
Poliomielitis			VPI	VPI	VPI				VPI ^(a)					
Difteria-Tétanos-Pertussis	dTPa		DTPa	DTPa	DTPa				DTPa ^(a)		Td	Td ^(b)	Td ^(b)	Td
Haemophilus influenzae b			Hib	Hib	Hib									
Sarampión-Rubéola-Parotiditis						TV		TV				TV ^(c)	TV ^(c)	
Hepatitis B ^(d)		HB ^(d)	HB	HB	HB							HB ^(e)		
Enfermedad meningocócica C				MenC ^(f)		MenC				MenACWY	MenACWY ^(g)			
Varicela							VZ	VZ		VZ ^(h)		VZ ^(h)	VZ ^(h)	
Virus del Papiloma Humano										VPH ⁽ⁱ⁾		VPH ⁽ⁱ⁾		
Enfermedad neumocócica			VCN1	VCN2	VCN3									VN ^(k)
Gripe	gripe													gripe anual

* Se administrará una dosis de vacuna frente a tosferina en embarazadas entre las semanas 27 y 36 de gestación. En temporada de gripe se vacunará a embarazadas en cualquier trimestre de gestación.

^(a) Se administrará la vacuna combinada DTPa/VPI a los menores vacunados con pauta 2+1 cuando alcancen la edad de 6 años. Los menores vacunados con pauta 3+1 recibirán dTPa.

^(b) Vacunar o completar vacunación en caso de no tener administradas 5 dosis durante la infancia y adolescencia.

^(c) Vacunar con dos dosis si susceptible.

^(d) Pauta 0, 2, 4, 11 meses. Se administrará la pauta 2, 4 y 11 meses siempre que se asegure una alta cobertura de cribado prenatal de la embarazada y la vacunación de hijos/as de madres portadoras de AgHBs en las primeras 24 horas de vida junto con administración de inmunoglobulina HB.

^(e) En personas no vacunadas con anterioridad se administrarán 3 dosis con pauta 0, 1 y 6 meses.

^(f) Según la vacuna utilizada puede ser necesaria la primovacuna con una dosis (4 meses) o dos dosis (2 y 4 meses de edad).

^(g) Se administrará 1 dosis en las personas no vacunadas después de los 10 años de edad.

^(h) Personas que refieran no haber pasado la enfermedad ni haber sido vacunadas con anterioridad. Pauta con 2 dosis.

⁽ⁱ⁾ Vacunar solo a las niñas con 2 dosis.

^(j) Vacunar solo a las mujeres no vacunadas con anterioridad, con pauta de 3 dosis.

^(k) Vacunación frente a neumococo a los 65 años de edad.

Calendario aprobado por el Consejo Interterritorial del SNS el 8 de mayo de 2019

Fuente: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

El calendario común de vacunación es una herramienta de Salud Pública que incluye las vacunas que se deben administrar a ciertas edades y que, más allá de la protección individual, genera beneficios al conjunto de la población. La decisión de qué vacunas se incluyen en este calendario se toma desde el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud tras un proceso exhaustivo de evaluación basado en la evidencia científica³⁷ y en los datos epidemiológicos obtenidos de la vigilancia que se realiza en España por la RENAVE.

Revisado por: Asociación de Enfermería Comunitaria (AEC); Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

Referencias bibliográficas

- 1 Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. En Mandell G, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 7ª edición, Filadelfia (PA): Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 2737-2752.
- 2 Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, et al. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344(18): 1378-1388. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200105033441807> [consultado el 1 octubre 2018].
- 3 Isaacs D. Commentary: Controversies in SIGN guidance on management of invasive meningococcal disease in children and Young people. *BMJ* 2008; 336: 1370-1371.
- 4 Cohn A. Meningitis. En Heymann DL, editor. Control of communicable diseases manual. 20ª edición. Washington: American Public Health Association; 2015.
- 5 Jolley KA, Brehony C, Maiden MC. Molecular typing of meningococci: recommendations for target choice and nomenclature. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31: 89-96.
- 6 Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo nº 413. Pleno 18 diciembre 2000. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/413.pdf> [consultado el 12 marzo 2019].
- 7 Grupo de Trabajo de Enfermedad Meningocócica de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España. Modificación de la pauta de vacunación frente a meningococo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad y Consumo, 2005. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC_MARZO_2006.pdf [consultado el 12 marzo 2019].
- 8 Grupo de Trabajo MenCC 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo C. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenC.pdf> [consultado el 12 marzo 2019].
- 9 Grupo de trabajo Revisión del Calendario de Vacunación 2015 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del calendario de vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2016. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarVacunacion.pdf [consultado el 12 marzo 2018].
- 10 Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_poblacion_adulta.pdf [consultado el 12 marzo 2019].

- 11 Findlow H, Campbell H, Lucidarme J, et al. Serogroup C *Neisseria meningitidis* disease epidemiology, seroprevalence, vaccine effectiveness and waning immunity, England, 1998/99 to 2015/16. *Euro Surveill* 2019; 24(1): pii=1700818.
- 12 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Menjugate. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/66600/FT_66600.pdf [consultado el 12 marzo 2019].
- 13 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica NeisVac-C. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/64096/FT_64096.html.pdf [consultado el 12 marzo 2019].
- 14 Baxter R, Reisinger K, Block SL, et al. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 1169-1176.
- 15 Baxter R, Baine Y, Kolhe D, et al. Five-year antibody persistence and booster response to a single dose of meningococcal A, C, W and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and young adults: an open, randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1236-1243.
- 16 Bona G, Castiglia P, Zoppi G, et al. Safety and immunogenicity of a CRM or TT conjugated meningococcal vaccine in healthy toddlers. *Vaccine* 2016; 34: 3363-3370.
- 17 Ishola DA, Andrews N, Waight P, et al. Randomized trial to compare the immunogenicity and safety of a CRM or TT conjugated quadrivalent meningococcal vaccine in teenagers who received a CRM or TT conjugated serogroup C vaccine at preschool age. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 865-874.
- 18 Merino JM, Carmona A, Horn M, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants: An Open, Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36: e98-107.
- 19 Read RC, Baxter D, Chadwick DR, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet* 2014; 384: 2123-2131.
- 20 Korzeniewski K, Skoczyńska A, Guzek A, et al. Effectiveness of immunoprophylaxis in suppressing carriage of *Neisseria meningitidis* in the military environment. *Adv Exp Med Biol* 2015; 836: 19-28.
- 21 European Medicines Agency. Bexsero. Ficha técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_es.pdf. [consultado el 12 marzo 2019].
- 22 European Medicines Agency. Trumenba. Ficha Técnica. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_en.pdf. [consultado el 12 marzo 2019].
- 23 Snape M, Voysey M, Finn A, 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; 35: e113-e123.

- 24 Marshall H, Richmond P, Beeslaar J, et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 58-67.
- 25 McNamara L, Thomas J, MacNeil J, et al. Meningococcal carriage following a vaccination campaign with MenB-4C and MenB-fHbp in response to a University serogroup B meningococcal disease outbreak-Oregon, 2015-2016. *J Infect Dis* 2017; 216: 1130-1140.
- 26 Soeters H, Whaley M, Scott N et al. Meningococcal carriage evaluation in response to a serogroup B meningococcal disease outbreak and mass vaccination campaign at a college – Rhode Island, 2015-2016. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 1115-1122.
- 27 Ladhani Sh, Giuliani M, Biolchi A, et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis* 2016; 22: 309-311.
- 28 Hong E, Giuliani M, Deghmane A, et al. Could the multicomponent meningococcal serogroup B vaccine control *Neisseria meningitidis* capsular group X outbreaks in Africa?. *Vaccine* 2013; 31: 1113-1116.
- 29 Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study. *Lancet* 2017; 390: 1603-1610.
- 30 Harris SL, Tan C, Andrew L, et al. Bivalent RLP2086 elicits bactericidal antibodies against non-serogroup B meningococci. 35th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Madrid, 2017. Disponible en: <https://espid2017.kenes.com/Documents/ESPID17%20abstracts.pdf> [consultado el 12 marzo 2018].
- 31 Harris S, Tan C, Andrew L, et al. Bivalent factor H binding protein meningococcal serogroup B vaccine elicits bactericidal antibodies against representative non-serogroup B meningococci. *Vaccine* 2018; 36(45): 6867-6874.
- 32 Bryan P, Seabroke S, Wong J, et al. Safety of multicomponent meningococcal group B vaccine (4CMenB) in routine infant immunisation in the UK: a prospective surveillance study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018; 2: 395-403.
- 33 Nainani V, Galal U, Buttery J, et al. An increase in accident and emergency presentations for adverse events following immunisation after introduction of the group B meningococcal vaccine: an observational study. *Arch Dis Child* 2017; 102: 958-962.
- 34 Ostergaard L, Lucksinger G, Absalon J et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents. *Vaccine* 2016; 34: 1465-1471.
- 35 Marshall H, Vesikari T, Richmond P, et al. The meningococcal serogroup B vaccine MenB-FHbp (bivalent rLP2086) is safe and immunogenic in healthy toddlers aged ≥ 12 to < 24 months. 36th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases. Malmö, 2018. Disponible en: <http://2018.espidmeeting.org/2018/PublishingImages/abstract-information/espid-abstracts/ESPID18%20all%20Abstracts.pdf> [consultado el 12 marzo 2019].

- 36 Abad R, Medina V, Stella M, et al. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. PLoS One 2016; 11: e0150721.
- 37 Grupo de trabajo Criterios 2011, de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2011. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf [consultado el 26 marzo 2019].
- 38 Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2010; 10: 853-861.
- 39 Public Health England. Immunisation against meningococcal B disease for infants aged from two months. Information for healthcare professionals. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/501588/PHE_MenB_informationforhealthprofessionals_FINAL_18022016.pdf [consultado el 12 marzo 2019].
- 40 Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2018. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/Vac_GruposRiesgo_todasEdades.htm [consultado el 12 marzo 2019].
- 41 Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minute of the meeting on 07 February 2018. Disponible en: https://m.box.com/shared_item/https%3A%2F%2Fapp.box.com%2Fs%2Fiddfb4ppwkmjtjusr2tc/view/284102495624 [consultado el 26 marzo 2019].
- 42 Comisión para Reducir las Desigualdades Sociales en Salud en España. Avanzando hacia la equidad Propuesta de Políticas e Intervenciones para reducir las desigualdades Sociales en salud en España. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2015. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/promocion/desigualdadSalud/docs/Propuesta_Políticas_Reducir_Desigualdades.pdf [consultado el 12 marzo 2019].

