

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Vacuna antimeningocócica B FHbp. ¿Sería conveniente una dosis de refuerzo?

Rivero Martín MJ<sup>1</sup>, García Vera C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

<sup>2</sup>Pediatra. CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: M.<sup>a</sup> José Rivero Martín, [mriverom@salud.madrid.org](mailto:mriverom@salud.madrid.org)

**Palabras clave en español:** adolescente; meningitis meningocócica; Neisseria meningitidis, serogrupo B; vacuna.

**Palabras clave en inglés:** adolescents; meningitis, meningococcal; Neisseria meningitidis, serogroup B; vaccine.

**Fecha de recepción:** 27 de agosto de 2019 • **Fecha de aceptación:** 10 de septiembre de 2019

**Fecha de publicación del artículo:** 16 de octubre de 2019

Evid Pediatr. 2019;15:47.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivero Martín MJ, García Vera C. Vacuna antimeningocócica B FHbp. ¿Sería conveniente una dosis de refuerzo? Evid Pediatr. 2019;15:47.

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=2019;15:47>.

©2005-19 • ISSN: 1885-7388

# Vacuna antimeningocócica B FHbp. ¿Sería conveniente una dosis de refuerzo?

Rivero Martín MJ<sup>1</sup>, García Vera C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid. España.

<sup>2</sup>Pediatra. CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: M.<sup>a</sup> José Rivero Martín, [mriverom@salud.madrid.org](mailto:mriverom@salud.madrid.org)

**Artículo original:** Vesikari T, Østergaard L, Beeslaar J, Absalon J, Eiden JJ, Jansen KU, et al. Persistence and 4-year boosting of the bactericidal response elicited by two- and three-dose schedules of MenB-FHbp: a phase 3 extension study in adolescents. *Vaccine*. 2019;37:1710-9.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** la respuesta a la dosis de refuerzo fue similar en los adolescentes primovacunados con pautas de 2 o 3 dosis. Una dosis de refuerzo de vacuna frente a meningococo B (Trumemba<sup>®</sup>) transcurridos 4 años tras la primovacunación parece segura, bien tolerada y determina una potente respuesta inmune indicativa de memoria inmunológica.

**Comentario de los revisores:** tras dosis de refuerzo 4 años después de la primovacunación con una vacuna bivalente frente a meningococo B (Trumemba<sup>®</sup>), se logra reactivar la respuesta inmunológica en adolescentes frente a las cepas testadas de esta bacteria, independientemente de que la primovacunación se hiciera con 2 o 3 dosis. Se ha valorado solamente la respuesta inmune un mes después del refuerzo.

**Palabras clave:** adolescente; meningitis meningocócica; *Neisseria meningitidis*, serogrupo B; vacuna.

## Antimeningococcal vaccine B FHbp. Would a booster dose be advisable?

### Abstract

**Authors' conclusions:** the immune response to the booster dose was similar regardless of whether the primary vaccination schedule consisted of 2 or 3 doses. A Meningococcus B (Trumemba<sup>®</sup>) booster dose 4 years after receiving the primary vaccination, appears safe, well tolerated and leads to a strong immune response that indicates immunological memory.

**Reviewers' commentary:** after a booster dose 4 years after the primary vaccination with a bivalent vaccine against Meningococcus B (Trumemba<sup>®</sup>), it is possible to reactivate the immune response in adolescents against the tested strains of this bacterium, regardless of whether the primary vaccination was done with 2 or 3 doses. The immune response has only been assessed a month after reinforcement.

**Key words:** adolescents; meningitis, meningococcal; *neisseria meningitidis*, serogroup B; vaccine.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** evaluar la persistencia en el tiempo de la respuesta inmune a la vacuna antimeningocócica B MenB-FHbp (Trumemba<sup>®</sup>) en el esquema de 2 o 3 dosis de primovacunación e investigar la seguridad e inmunogenicidad de una dosis de refuerzo.

**Diseño:** estudio longitudinal, descriptivo, de respuesta inmune frente a primovacunación contra meningococo B, prolongación de un estudio aleatorizado de fase 2 de implantación de la vacuna MenB-FHbp.

**Emplazamiento:** 17 centros sanitarios en Chequia, Dinamarca, Alemania y Suecia.

**Población de estudio:** 465 niños de 11 a 18 años de edad (el 30% de los 1550 del ensayo inicial) comienzan el estudio inicial (fase 2) en los 5 grupos, de los que 431 (92,7%) completan la primera etapa, con valoración de la inmunidad a los 12, 18, 24, 36 y 48 meses de la primovacunación. De ellos, reciben dosis de recuerdo 268 (57,6% de los 465; 17,5% de la cohorte inicial). Se incluyeron solo aquellos niños que habían completado todas las revisiones, y de todos ellos se realizó el estudio inmunológico al mes de la dosis de refuerzo. Asimismo,

se exigió para recibir la dosis de refuerzo que estuvieran sanos, no embarazadas, y el pertinente consentimiento informado.

**Intervención:** tras proponer a un grupo de participantes en el ensayo de fase 2, sin grupo de control, se completa el estudio tras una dosis de recuerdo de MenB-FHbp (0,5 ml inyectados en el músculo deltoides) aproximadamente 48 meses después de finalizada la primovacuna y con control analítico un mes después de esta. Se consideran dos etapas: la persistencia de respuesta inmune y, por otro lado, el análisis de esta un mes después de una dosis de recuerdo. Se estudia la respuesta inmune a los 12, 18, 24, 36 y 48 meses tras la primovacuna y un mes después de la dosis de refuerzo. Se parte de 5 esquemas diferentes de primovacuna (3 dosis a los 0, 1 y 6 meses; 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses; 2 dosis a los 0 y 6 meses; 2 dosis a los 0 y 2 meses; y 2 dosis a los 0 y 4).

**Medición del resultado:** se valoró la actividad bactericida del suero mediante el complemento humano (hABS) frente a 4 cepas estándar de Meningococo B. Las variables principales fueron la proporción de sujetos con títulos hABS iguales o mayores al más bajo límite de cuantificación (1:8 o 1:16 dependiendo de la cepa), a los 12, 18, 24, 36 y 48 meses (etapa de persistencia) y un mes después de la dosis de recuerdo (etapa de refuerzo). Se valoró también la seguridad a través de los efectos adversos detectados tras la dosis de refuerzo.

**Resultados principales:** durante el estudio primario, los porcentajes de individuos con títulos de hABS iguales o mayores del límite inferior de cuantificación fueron al mes de la primovacuna de un 73,8 a 100% según grupo, a los 12 meses descendió de 36,3 a 45,0% y a 39,6 a 45,7% a los 48 meses. Un mes después de la dosis de refuerzo, un 91,9 a 100% alcanzaron los límites inferiores. Del 96,6% al 100% de individuos de los grupos de tres dosis y del 91,9 al 100% de los grupos de dos dosis alcanzaron títulos de hABS iguales o mayores de 1:4. Las reacciones locales y otros eventos sistémicos tras el refuerzo fueron similares en los diferentes grupos de estudio (84,4 a 93,8% y 68,8 a 76,6%), transitorias y menos frecuentes que tras las primovacunas.

**Conclusión:** aunque un importante número de vacunados persiste con un nivel adecuado de protección frente al meningococo B 4 años después de la primovacuna, una dosis de refuerzo transcurridos estos 4 años parece segura, bien tolerada y determina una potente respuesta inmune indicativa de memoria inmunológica. La respuesta a la dosis de refuerzo fue similar, además, en los adolescentes primovacunados con pautas de 2 dosis o de 3 dosis.

**Conflicto de intereses:** todos los autores informan de conflicto de intereses con el laboratorio promotor y financiador del estudio (Pfizer Inc.) que, además, participó en el diseño, recolección, análisis e interpretación de los datos del estudio y en la redacción del artículo.

**Fuente de financiación:** financiado íntegramente por Pfizer Inc.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la enfermedad invasiva meningocócica es una enfermedad grave con alta tasa de letalidad y complicaciones. En los últimos años se han aprobado dos vacunas frente a meningococo B (Bexero®) y (Trumemba® MenB-FHbp). La respuesta vacunal no se ha evaluado en ensayos clínicos, sino que se ha inferido de estudios de respuesta de anticuerpos bactericidas. Este es el primer estudio que analiza la persistencia de la respuesta inmunogénica de MenB-FHbp tras la administración de varios esquemas, y además la seguridad y respuesta de anticuerpos tras la administración de una dosis de recuerdo a los 4 años.

**Validez o rigor científico:** la población está bien definida: adolescentes de 11 a 18 años a los que se les administró alguna de las 5 pautas de vacunación incluidas en el primer estudio<sup>1</sup>. Los objetivos se definen en dos fases: una de persistencia de anticuerpos a los 12, 18, 24, 36 y 48 meses tras la primovacuna y otra de respuesta y efectos secundarios tras una dosis de refuerzo.

Los resultados se expresan en porcentaje de individuos que alcanzan un título de anticuerpos mayor o igual al límite inferior de cuantificación y porcentaje de pacientes que refieren efectos secundarios locales o sistémicos, medicación antipirética utilizada o días de trabajo o escuela perdidos. Solo se analizan anticuerpos frente a 4 cepas de meningococo B, aunque estudios previos sugieren que serían suficientes para predecir la respuesta al resto.

En el estudio de persistencia y de dosis de refuerzo no hubo enmascaramiento ni en pacientes ni en investigadores. Los resultados de persistencia de anticuerpos no se verían afectados por la falta de ciego, pero no ocurre igual con los efectos secundarios recogidos, ya que pueden verse sesgados. La fase de persistencia de anticuerpos se completa en el 92,7% de los sujetos incluidos (431 de 465) y la de refuerzo en el 99% de los incluidos (268 de 271), aunque en cada una de las fases el número de individuos participantes fue disminuyendo desde los 1550 pacientes que completaron el estudio inicial.

El análisis se realiza por intención de tratar modificado en ambas fases, incluyendo a aquellos sujetos que tuvieron al menos un resultado.

**Importancia clínica:** la tasa de incidencia de enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo B en la temporada 2017-2018 fue de 0,3 casos por 100 000 habitantes<sup>2</sup>. Su gravedad hace que la disponibilidad de vacunas eficaces y seguras sea de gran importancia. Sin embargo, las tasas más altas son el grupo de edad de menores de 5 años y sobre todo menores de 1 año, grupo al que esta vacuna MenB-FHbp no está dirigido, ya que su administración es en mayores de 10 años.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** la primovacunación con Men-FHbp en pauta de dos dosis obtiene los mismos resultados que la de tres, por lo que la recomendación del régimen de dos dosis (0 y 6 meses) se mantendría como el más idóneo.

A partir del año de la primovacunación hay una caída de los títulos protectores, manteniéndose estables a partir de entonces. La seguridad y la tasa de respuesta inmunológica podrían justificar una dosis de refuerzo, sobre todo en caso de brotes epidémicos o condiciones médicas especiales. No queda aclarado qué momento tras el año de la primovacunación sería el adecuado. En la actualidad existen dos vacunas comercializadas frente a meningococo B; sin embargo, dado que la enfermedad meningocócica invasora es muy infrecuente, no existen estudios con el nivel de evidencia suficiente como para poder demostrar una eficacia mayor de una vacuna sobre la otra en el adolescente. Serán necesarios los datos que aporten estudios futuros.

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

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vesikari T, Ostergaard L, Diez-Domingo J, Wysocki J, Flodmark CE, Beeslaar J, *et al.* Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2016;5:152-60.
2. Grupo de trabajo Vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva. En: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [en línea] [consultado el 12/09/2019]. Disponible en: [www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones\\_Vacunacion\\_Meningococo.pdf](http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf)