

“ La enfermedad meningocócica invasiva continúa siendo un importante problema de salud pública por su letalidad, el elevado número de complicaciones y de secuelas, su importante repercusión familiar y la gran alarma social que genera. ”



F.A. Moraga-Llop*, J. Marès Bermúdez**

*Pediatra, Asociación Española de Vacunología, Barcelona, España.

**Institut Pediàtric Marès-Riera, Blanes, Girona, España

Editorial

ESTRATEGIAS DINÁMICAS DE PREVENCIÓN EN LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

Neisseria meningitidis incluye en la actualidad 12 serogrupos (en algunos textos se siguen citando 13)⁽¹⁾, de los cuales 6 (A, B, C, W, Y y X) causan más del 95% de las enfermedades meningocócicas⁽²⁾. Los cinco primeros son inmunoprevenibles con dos vacunas, una tetravalente ACWY y otra frente al serogrupo B. Están en estudio tres vacunas pentavalentes⁽³⁻⁵⁾, de las cuales una incluye el serogrupo X en la tetravalente (ACWYX), de gran interés para el continente africano; y las otras dos (ABCWY), a partir de las vacunas antimeningocócicas B y ACWY disponibles actualmente, serían de elección en Europa.

La incidencia de la enfermedad meningocócica (entendida siempre como invasiva), en franca disminución desde principios de siglo, ha presentado un ligero ascenso en las cuatro últimas temporadas (2014-2015 a 2017-2018) en España, aunque con tasas anuales bajas, inferiores a un caso por cada 100.000 habitantes⁽⁶⁾. A pesar de ello, la enfermedad meningocócica continúa siendo un importante problema de salud pública por: su letalidad, el elevado número de complicaciones y de secuelas, su importante repercusión familiar y la gran alarma social que genera.

El aumento de la incidencia de la enfermedad meningocócica por los serogrupos W e Y en varios países de Europa, primero en el Reino Unido desde 2010, llevó en 2015 a nuevas recomendaciones vacunales, al igual que Holanda hizo 3 años después⁽⁷⁻⁹⁾. En España, el número de casos por los serogrupos W e Y, desde 2014-2015 hasta 2017-2018, ha aumentado de 4 a 48 y de 6 a 37, respectivamente, pero con el mantenimiento del serogrupo B como el más frecuente (41% en la última temporada)⁽⁶⁾, por lo que también se hace necesario reconsiderar el calendario vacunal frente al meningococo.

Los cambios en la incidencia de los serogrupos realzan la importancia de la vigilancia epidemiológica. En España, en la

pasada temporada 2017-2018, en el 21,3% de los pacientes no se llegó a conocer el serogrupo por diferentes motivos⁽⁶⁾. El cultivo, en especial de sangre y de líquido cefalorraquídeo, sigue siendo el método de referencia, pero en la actualidad la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite el diagnóstico en los casos en que los cultivos han sido negativos, principalmente por una antibioterapia previa, y es una prueba de mejor rendimiento y mayor rapidez. En una serie de 75 pacientes con enfermedad meningocócica, estudiados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, el diagnóstico de confirmación y el conocimiento del serogrupo se lograron en el 38,7% de los casos, gracias a realizar una PCR⁽¹⁰⁾, hecho relevante para la vigilancia epidemiológica y el estudio de la efectividad vacunal. Es muy importante disminuir el porcentaje de casos en los que no puede determinarse el serogrupo; para lo cual, el laboratorio de referencia de Neisserias del Instituto de Salud Carlos III de Madrid puede ampliar el estudio de las cepas, determinando: el serotipo, el serosubtipo, el inmutotipo y el genotipo, datos que tienen una gran trascendencia epidemiológica.

La vacunación antimeningocócica en el calendario común (no único) del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud del año 2018 solo contempla la vacuna conjugada monovalente frente al serogrupo C a los 4 y 12 meses y a los 12 años para el niño sano⁽¹¹⁾, aunque se financian las vacunas: conjugada tetravalente ACWY y frente al meningococo B para algunas poblaciones de riesgo. Sin embargo, la ciudad autónoma de Melilla (2016)⁽¹²⁾ y la comunidad autónoma de Castilla y León (2018)⁽¹³⁾ han sustituido una (a los 12 años) y dos dosis (a los 12 meses y a los 12 años), respectivamente, de vacuna C por vacuna ACWY en el calendario de vacunaciones sistemáticas; Canarias acaba de comunicar su introducción a los 12 años⁽¹⁴⁾. La vacuna antimeningocócica B se termina de implementar en el lactante en Canarias⁽¹⁴⁾ y en Castilla y León⁽¹⁵⁾.

Vacunación antimeningocócica ACWY

La vacunación frente al serogrupo C con vacuna conjugada desde diciembre del año 2000 con tres dosis durante el primer semestre de la vida, hasta la actual, vigente desde 2014, con tres dosis, pero distribuidas en los primeros 12 años⁽¹¹⁾, es un ejemplo de adaptación de una pauta a la epidemiología y a las características de protección que ofrece la vacuna (dinámica y duración de los anticuerpos).

En el momento actual, la disponibilidad de dos especialidades de vacuna tetravalente conjugada ACWY permite realizar los cambios y las consideraciones siguientes, como ya se ha hecho en varios países europeos y americanos:

- Sustituir, en dos fases, las tres dosis de la vacuna monovalente C por la tetravalente ACWY.
 - En primer lugar, cambiar la dosis de los 12 años, aunque sería mejor administrarla a los 14 años, para garantizar una mayor inmunogenicidad e inmunidad protectora a la edad de máxima portación nasofaríngea, que son los 19 años, cuando han transcurrido 5 años desde la vacunación, tiempo mínimo comprobado de duración de la protección. Se debería acompañar de una campaña de rescate lo más amplia posible, hasta los 18 años (idealmente hasta los 25 años), y con la mayor cobertura posible. La priorización de la dosis del adolescente y del rescate se debe a su importante efecto indirecto sobre la portación nasofaríngea, además del efecto directo. Al instaurar en España en el año 2001 la vacuna frente al serogrupo C en el calendario sistemático, se hizo una campaña de rescate que no fue igual en las distintas comunidades autónomas (momento de inicio, límite de edad y cobertura vacunal alcanzada), por lo que sigue habiendo casos de enfermedad en los lugares donde el rescate fue deficiente.
 - Dada la epidemiología actual (solo tres casos de enfermedad por serogrupo W y tres por Y en los menores de 5 años, en la última temporada)⁽⁶⁾, el cambio de la primera y la segunda dosis de vacuna antimeningocócica C de los 4 y 12 meses por vacuna ACWY podría realizarse en una segunda fase. En este caso, el efecto protector que se pretende es directo, con la finalidad de que no aumente el número de casos en esta franja de edad, como se hace ahora con el mantenimiento de la vacuna antimeningocócica C para que no aparezcan nuevos casos.

El Reino Unido, Holanda, Austria, Italia, la República Checa, Grecia, los Estados Unidos, Australia, Chile, Argentina y Arabia Saudí han incorporado una o dos dosis, a los 12-15 meses y a los 10-15 años, y en algunos países se realiza un rescate hasta los 18-25 años⁽¹⁶⁾. En los Estados Unidos, se administran las dos dosis en la adolescencia⁽¹⁷⁾, en Argentina se sigue una pauta 2+1 en el primer año de vida, y en Arabia Saudí, se vacuna a los 9 y 12 meses⁽¹⁶⁾.

- Tener en cuenta las dosis de recuerdo de vacuna tetravalente en los grupos de riesgo, especialmente en las personas con asplenia anatómica o funcional y deficiencias del complemento⁽¹⁷⁾.
- Considerar la vacunación del adulto a los 65 años, como recomendación de protección individual, teniendo en cuenta el número creciente de casos por los serogrupos W e Y en el grupo de edad de 65 años y más (20 y 19 casos, respectivamente, en la última temporada, frente a 11 y 5, en la temporada anterior), aunque las tasas de incidencia continúan siendo bajas⁽⁶⁾. También, hay que valorar que el serogrupo C no se ha eliminado todavía, y en la

última temporada el número de casos en la edad adulta, aunque reducido, ha aumentado un 30% en relación con la anterior⁽⁶⁾.

El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría incluye la vacuna tetravalente en su calendario desde 2019 y la recomienda como vacuna sistemática a los 12 meses y 12 años de edad, con un rescate progresivo hasta los 19 años⁽¹⁸⁾.

Vacunación antimeningocócica B

Durante los importantes y mantenidos brotes de enfermedad meningocócica por el serogrupo B ocurridos en España en las décadas de 1970 y 1980, todos los pediatras anhelábamos disponer de una vacuna segura y eficaz frente a este serogrupo causante de una gran morbilidad (casi 18 casos por 100.000 habitantes en 1979) y una alta letalidad (10%)⁽¹⁹⁾.

El serogrupo B continúa siendo el más frecuente en esta era de baja incidencia de la enfermedad meningocócica. En la temporada 2017-2018, representó el 41% de los casos, frente al 36,1% debidos a los serogrupos W, C e Y juntos, considerando todas las edades; si solo se tiene en cuenta la edad pediátrica (menores de 15 años), la diferencia es más importante: 57,9 y 14,0%, respectivamente⁽⁶⁾. La enfermedad por el serogrupo B predomina en los niños menores de 5 años, y muy especialmente en los lactantes menores de 12 meses, con una tasa de incidencia de 5,85/100.000 personas en esta última temporada; en los niños de 1 a 4 años, la tasa es de 1,80/100.000, y a distancia se sitúa el tercer grupo, el de los mayores de 64 años, con una tasa de 0,35/100.000⁽⁶⁾.

En el momento actual, se dispone de dos especialidades de vacuna frente al meningococo B: una recombinante, multicomponente, adsorbida (4CMenB), autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2013⁽²⁰⁾, y otra recombinante, bivalente, lipidada, adsorbida (MenB-fHbp, rLP2086), autorizada por la EMA en 2017⁽²¹⁾. La primera puede administrarse a partir de los 2 meses de edad y la segunda desde los 10 años.

Considerando los datos epidemiológicos actuales y las características de la enfermedad meningocócica, la vacuna multicomponente, indicada a partir de los 2 meses de edad, debería incluirse en el calendario de vacunaciones sistemáticas a los 3 meses, siguiendo la pauta 2+1 (a los 3, 5 y 12-15 meses), autorizada en 2018, que es más coste-efectiva^(22,23), y con un rescate hasta los 59 meses en los niños no vacunados. El perfil de vacuna sistemática en este rango de edad, se justifica por: la epidemiología, la carga de enfermedad y su gravedad, y por las características de la vacuna, como su adecuado perfil de seguridad, su inmunogenicidad y los buenos resultados de efectividad e impacto corroborados en el Reino Unido, donde a los 3 años del inicio del programa de vacunación, la efectividad de la pauta 2+1 fue del 70% frente a todas las cepas circulantes de meningococo y del 88% frente a las cepas cubiertas por la vacuna, según un sistema de tipificación de antígenos de meningococo denominado MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*), y el impacto fue de un 60% de reducción del número de casos en la población diana, objetivo de la vacunación, además de observarse una enfermedad menos grave en niños previamente vacunados⁽²⁴⁻²⁷⁾.

En la infancia a partir de los 5 años, en la adolescencia y en la edad adulta, la vacunación debe considerarse una recomendación

individual, debido a la menor tasa de incidencia de la enfermedad en estas edades y a las características de las dos vacunas disponibles frente al meningococo B, cuyos antígenos son subcapsulares de naturaleza proteica y que, a diferencia de las vacunas de polisacáridos capsulares conjugadas de otros serogrupos (ACWY), no han demostrado hasta el momento actual ningún impacto en la reducción de la colonización nasofaríngea y, por tanto, no es esperable que generen inmunidad de grupo. A partir de los 10 años, pueden utilizarse ambas vacunas, la multicomponente y la bivalente.

En el Reino Unido, Andorra, Irlanda, Italia, Lituania, Austria, San Marino, el sur de Australia y algunas regiones de Canadá, se ha incorporado la vacuna en el calendario del lactante. Se ha introducido en el calendario del adolescente en el sur de Australia (vacuna multicomponente, a los 15 años, con rescate hasta los menores de 21 años)⁽²⁸⁾ y en Puglia y Sicilia (vacuna bivalente, a partir de los 13-14 años y a los 12 años, respectivamente)^(29,30); y en situaciones de brotes, generalmente en adolescentes y adultos jóvenes, se utiliza en los Estados Unidos⁽³¹⁾ y Canadá⁽³²⁾. El Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría la incluye en su calendario, desde 2016, en el grupo de vacunas no financiadas, y la recomienda como vacuna sistemática en los niños menores de 5 años, en especial en los menores de 2 años⁽¹⁸⁾.

Quedan algunos aspectos por considerar en la toma de decisiones por parte de las autoridades de salud pública para incluir esta vacunación en el calendario. Con la vacuna 4CMenB, la cobertura de las cepas del serogrupo B, y por consiguiente el grado de protección, son variables en el tiempo y en las distintas zonas geográficas. La razón es la variabilidad temporal y geográfica en la expresión de los antígenos vacunales en las cepas circulantes. Mediante el MATS, que evalúa simultáneamente el grado de expresión y la reactividad cruzada de los antígenos de las cepas circulantes frente a los antígenos vacunales, se constató, en un periodo definido, una variabilidad de cobertura frente a cepas productoras de enfermedad meningocócica, en personas vacunadas con la multicomponente, que osciló entre el 66 y el 91% en diversos países de Europa (el 69% en España)^(24,25). Este porcentaje se considera la protección mínima, ya que el MATS infravalora la cobertura de cepas si se compara con la actividad bactericida del suero, en presencia de complemento humano (ABSh), de pacientes vacunados cuando se enfrenta a cepas no cubiertas por MATS (cobertura del 70% por MATS frente al 88% por ABSh en un panel de cepas de Inglaterra y Gales)⁽²⁶⁾.

Para la vacuna MenB-fHbp se comprobó, en una selección de cepas productoras de enfermedad meningocócica de distintos países de Europa y Norteamérica, mediante una técnica de determinación de la expresión en superficie del antígeno meningocócico fHbp (MESURE, *MEningococcal SURface Expression*), que el 91% de estas cepas expresaban suficientemente el antígeno vacunal para ser lisado por el suero de los pacientes vacunados que hubieran desarrollado actividad bactericida. Esta actividad bactericida y su reactividad cruzada para las distintas cepas se comprobó en el desarrollo clínico de la vacuna, con la que, frente a un combinado de cuatro cepas principales, entre el 74 y el 84% de los vacunados la desarrollaron de forma conjunta para todas ellas, en función de si recibieron la pauta de dos o tres dosis, respectivamente^(33,34).

Otros aspectos que deben valorarse con ambas vacunas frente al meningococo B son la muy probable ausencia de protección

comunitaria (inmunidad de grupo), ya que, hasta el momento, no se ha comprobado ningún efecto sobre la portación nasofaríngea; la pérdida de anticuerpos con el tiempo y la duración limitada de la protección^(23,34), y la eficiencia condicionada por el precio de la vacuna en los programas oficiales. La implementación de estas vacunas en los programas públicos de vacunación requiere, además, una valoración muy cuidadosa de todos los costes, directos e indirectos, y de la repercusión social de la enfermedad. El carácter impredecible y la evolución devastadora de muchas formas clínicas de la infección meningocócica deben tenerse muy en cuenta en el momento de hacer recomendaciones y de tomar decisiones, tanto por las sociedades científicas como por las autoridades sanitarias.

Las estrategias preventivas de la enfermedad meningocócica son cambiantes, de acuerdo con la situación epidemiológica y las características de las vacunas disponibles. Los programas vacunales deben modificarse a la luz de los resultados de efectividad que se vayan produciendo y de los nuevos conocimientos acerca de la protección vacunal y la duración de los anticuerpos. La efectividad de las vacunas frente al meningococo B más allá de este serogrupo, al tener proteínas comunes, como se ha observado con la vacuna 4CMenB sobre el serogrupo W⁽³⁵⁾, que está en investigación, sería un importante valor añadido, que permitiría hablar de vacunas panmeningocócicas, como ya se sugirió en el momento de su comercialización⁽³⁶⁾.

Conflictos de intereses

FAML ha recibido honorarios de GSK y de Pfizer como ponente en actos científicos y como asesor de GSK y de Pfizer.

JMB ha sido investigador principal en ensayos clínicos de GSK y de Pfizer, y ha recibido honorarios de GSK y de Pfizer como ponente en actos científicos y como asesor de GSK y de Pfizer.

Fecha de envío: 28 de febrero de 2019

Bibliografía

1. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, editores. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018. p. 550-61.
2. Baker CJ. Prevention of meningococcal infection in the United States: current recommendations and future considerations. *J Adolesc Health*. 2016; 59: S29-eS37.
3. Chen WH, Neuzil KM, Boyce CR, Pasetti MF, Reymann MK, Martellet L, et al. Safety and immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults: a phase 1, single-centre, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18: 1088-96.
4. Welsch J, Senders S, Essink B, Klein T, Smolenov I, Pedotti P, et al. Breadth of coverage against a panel of 110 invasive disease isolates, immunogenicity and safety for 2 and 3 doses of an investigational MenABCWY vaccine in US adolescents – results from a randomized, controlled, observer-blind phase II study. *Vaccine*. 2018; 36: 5309-17.
5. ClinicalTrials.gov. A trial to describe the immunogenicity and safety of 2 doses of bivalent rLP2086 (Trumenba) and a pentavalent meningococcal vaccine in healthy subjects ≥ 10 to < 26 years of age. (Consultado el 24 de febrero de 2019). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03135834?cond=meningococcal+vaccines&rank=1>.
6. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Enfermedad meningocócica. Vigilancia de la temporada 2017-2018. (Consultado el 16 de febrero

- de 2019). Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-enfermedades-prevenibles-vacunacion/pdf_2019/RENAVE_EMI-2017-18.pdf.
7. Knol MJ, Hahné SJM, Lucidarme J, Campbell H, de Melker HE, Gray SJ, et al. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in The Netherlands and England: an observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2017; 2: e473-82.
 8. Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill*. 2015; 20: pii:21188.
 9. Public Health England. Invasive meningococcal disease in England: annual laboratory confirmed reports for epidemiological year 2016/2017. Health Protection Report, Volume 11, Number 38. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655626/hrp3817_IMD.pdf.
 10. Fernández-San José C, Moraga-Llop FA, Codina G, Soler-Palacín P, Espiau M, Figueras C. La reacción en cadena de la polimerasa en el diagnóstico de la enfermedad meningocócica invasiva. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 82: 139-43.
 11. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Calendario común de vacunación infantil. Calendario recomendado año 2018. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: <https://www.mscols.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion2018.pdf>.
 12. Calendario de vacunación infantil para el año 2016 de la ciudad autónoma de Melilla. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: http://www.melilla.es/melillaPortal/contenedor.jsp?seccion=s_fdes_d4_v1.js_p&contenido=9&nivel=1400&tipo=6&anuncio=1.
 13. Boletín Oficial de Castilla y León. 2018; 241: 49230-3. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: <http://bocyl.jcyl.es>.
 14. COMUNICAN. Portal de noticias del Gobierno de Canarias. Canarias tendrá el calendario vacunal más avanzado de España con la inclusión de nuevas vacunas contra la meningitis bacteriana. (Consultado el 21 de febrero de 2019). Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/noticias/canarias-tendra-el-calendario-vacunal-mas-avanzado-de-espana-con-la-inclusion-de-nuevas-vacunas-contra-la-meningiti/>.
 15. COPE. Castilla y León será la primera comunidad en incluir Bexsero en el calendario público de vacunación. (Consultado el 21 de febrero de 2019). Disponible en: https://www.cope.es/emisoras/castilla-y-leon/valladolid-provincia/valladolid/noticias/castilla-leon-sera-primera-comunidad-incluir-bexsero-calendario-publico-vacunacion-20190219_356568.
 16. Booy R, Gentile A, Nissen M, Whelan J, Abitbol V. Recent changes in the epidemiology of *Neisseria meningitidis* serogroup W across the world, current vaccination policy choices and possible future strategies. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 5: 470-80.
 17. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al.; Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013; 62(RR-2): 1-28.
 18. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2019. *An Pediatr (Barc)*. 2019; 90: 56.e1-56.e9.
 19. Garrido P, Prat A, Domínguez A. Enfermedad meningocócica en España (1940-2012). Tendencias de la incidencia y evolución de los serogrupos antes y después de las campañas de vacunación. *Vacunas*. 2013; 14: 145-54.
 20. European Medicines Agency. EMA/CHMP/669278/2012. 15 November 2012. Bexsero. Meningococcal group B vaccine (rDNA, component, adsorbed). (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-bexsero_en.pdf.
 21. European Medicines Agency. EMA/152667/201723. March 2017. Trumenba. Meningococcal group B vaccine (recombinant, adsorbed). (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-trumenba_en.pdf.
 22. Dbaibo G, Tinoco Favila JC, Traskine M, Jastorff A, Van der Wielen M. Immunogenicity and safety of MenACWY-TT, a meningococcal conjugate vaccine, co-administered with routine childhood vaccine in healthy infants: a phase III, randomized study. *Vaccine*. 2018; 36: 4102-11.
 23. Ficha técnica de Bexsero. EMA 2018. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180607141119/anx_141119_es.pdf.
 24. Vogel U, Taha MK, Vázquez JA, Findlow J, Claus H, Sefanelli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 416-25.
 25. Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, Bambini S, 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: e015072.
 26. Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine*. 2013; 31: 4968-74.
 27. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Minute of the meeting on 03 October 2018; p. 3. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjusir2tc/file/349905639306>.
 28. Government of South Australia. Meningococcal B immunisation program. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: <https://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/public+content/sa+health+internet/health+topics/health+conditions+prevention+and+treatment/immunisation/immunisation+programs/meningococcal+b+i+mmunisation+program>
 29. Calendario Vaccinale per la Vita 2017 - Regione Puglia. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: <https://www.sanita.puglia.it/documents/20182/32615901/Calendario+Vaccinale+per+la+Vita+2017/3a1e29f2-0556-45ab-8951-58a754c1dbb2>.
 30. Calendario Vaccinale per la Vita della Regione Sicilia. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: https://www.vaccinarsinsicilia.org/assets/uploads/files/9/Calendario_Vaccinale_Sicilia_2017.pdf.
 31. Biswas HH, Han GS, Wendorf K, Winter K, Zipprich J, Perti T, et al. Notes from the field: Outbreak of serogroup B meningococcal disease at a University — California, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016; 65: 520-1.
 32. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Tsang R, Law D, De Serres G, et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in one region of Quebec, Canada. *Clin Infect Dis*. 2017; 64: 1263-7.
 33. Ostergaard L, Vesikari T, Absalon J, Beeslaar J, Ward BJ, Senders S, et al. A bivalent meningococcal B vaccine in adolescents and young adults. *N Engl J Med*. 2017; 377: 2349-62.
 34. Ficha técnica de Trumenba. EMA 2017. (Consultado el 16 de febrero de 2019). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_es.pdf.
 35. Ladhani SH, Giuliani M, Biolchi A, Pizza M, Beebejaun K, Lucidarme J, et al. Effectiveness of meningococcal B vaccine against endemic hypervirulent *Neisseria meningitidis* W strain, England. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22: 309-11.
 36. Gil CJ. Novel assessment of a novel meningitis B vaccine. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13: 381-2.