Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Vacunas antimeningocócicas

José Antonio Navarro-Alonso

Servicio de Prevención. Consejería de Sanidad. Murcia. España.

Se revisa la situación actual de las vacunas antimeningocócicas. Por una parte, las vacunas polisacáridas simples frente a los serogrupos A, C, Y y W-135 y, por otra, las polisacáridas conjugadas a distintos transportadores proteicos, monovalentes o multivalentes. Respecto a las vacunas frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B, se analizan las experiencias basadas en las proteínas de membrana externa y su uso en el control de brotes epidémicos, y las expectativas de una vacuna universal que se podrían alcanzar con las técnicas de vacunología inversa.

Palabras clave: **Meningococo. Vacunas. Polisacáridos. Proteínas externas. Vacunología inversa.**

Vaccines against *Neisseria meningitidis*

The present article reviews the state of the art on vaccines against *Neisseria meningitidis*, from plain polysaccharide to mono- and multivalent protein-polysaccharide conjugate vaccines targeting A, C, Y and W-135 serogroups. We also review immunization against serogroup B *Neisseria meningitidis* using protein-based vaccines composed of outer membrane vesicles and their use in the control of epidemic outbreaks, as well as expectations of a universal vaccine, which could be achieved with reverse vaccinology techniques.

Key words: **Meningococcus. Vaccines. Polysaccharides. Outer proteins. Reverse vaccinology.**

Introducción

Neisseria meningitidis es una causa muy relevante de meningitis y otras enfermedades invasivas bacterianas en todos los países. Se estima que anualmente se producen 1,2 millones de casos en todo el mundo.

El meningococo es un microorganismo relativamente común en las mucosas de la nasofaringe humana, donde generalmente subsiste como un comensal no patógeno. La enfermedad meningocócica es, por tanto, una complicación infrecuente de la infección por este microorganismo. Se estima que hasta un 5-10% de la población puede ser transportadora asintomática en ambientes no epidémicos; la prevalencia varía con la edad: es más frecuente en adolescentes y más baja en niños pequeños.

Aunque en términos de salud pública el más importante desenlace de la infección son los casos de enfermedad meningocócica, no dejan de representar la punta del iceberg en términos de transmisión. Ésta suele ocurrir generalmente de una manera silente mediante el transporte asintomático[1].

N. meningitidis dispone de una cápsula polisacárida que constituye el mayor factor de virulencia de este organismo, ya que le protege de la fagocitosis, de la opsonización y de la actividad bactericida del suero. Los meningococos que carecen de ella y que se encuentran habitualmente en la orofaringe como comensales, muy infrecuentemente causan una enfermedad invasiva.

La composición bioquímica de esta cápsula determina el serogrupo. Se han descrito 13 tipos distintos, aunque 5 (A, B, C, W-135 e Y) son los responsables de más del 90% de las meningitis y sepsis. La cápsula de estos serogrupos está compuesta de ácido polisiálico, unida a glucosa o galactosa, excepto la del serogrupo A, que lo está de N-acetilmanosamina-1-fosfato.

Los meningococos también se clasifican en serotipos y serosubtipos en función de la reactividad inmunológica de las proteínas de membrana externa, PorB y PorA, respectivamente.

El serogrupo A causa epidemias cada 8-10 años, con una duración de 3-4 años, que especialmente se focalizan en el África subsahariana («cinturón de la meningitis») durante la estación seca, con tasas de incidencia cercanas al 1% y de letalidad del 10-15%[2,3]. En la actual ola epidémica se han contabilizado en dicha área cerca de 48.000 casos en los primeros 5 meses de 2007.

El serogrupo B es la causa más importante de meningitis endémica en países de alta renta, muy particularmente una vez que la mayoría de ellos ha introducido la vacuna conjugada frente al serogrupo C en sus calendarios habituales de vacunación. La enfermedad por este grupo se presenta en forma de 2 patrones epidemiológicos: *a)* como enfermedad endémica que suele estar causada por una amplia variedad de cepas, y *b)* como brotes epidémicos en los que un clon único es el responsable. En contraste con los brotes causados por el meningococo A, los originados por el serogrupo B comienzan lentamente, pero pueden persistir durante 10 años o más, con un número de casos globales anuales que oscilan entre 20.000 y 80.000[4].

El serogrupo C, hasta la introducción de la vacuna conjugada, era uno de los máximos responsables de la enfermedad endémica en Norteamérica y Europa, y se han registrado múltiples epidemias en escuelas y en la comunidad. Actualmente, y aunque en menor medida que el serogrupo A, está implicado como causa de enfermedad meningocócica en el «cinturón africano de la meningitis».

Correspondencia: Dr. J.A. Navarro-Alonso.
Servicio de Prevención. Consejería de Sanidad.
Ronda de Levante, 11. 30008 Murcia. España.
Correo electrónico: josea.navarro2@carm.es

Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Hasta hace bien poco, las meningitis producidas por *N. meningitidis* W-135 eran relativamente poco frecuentes, y no se han descrito epidemias causadas por este microorganismo. Desde el año 2000 se han registrado brotes en Arabia Saudí, relacionados especialmente con la peregrinación a La Meca[5]. A partir de ese país, esta cepa se extendió a otros; destaca por su magnitud la gran epidemia de Burkina Faso de 2002 y su persistencia posterior como cepa endémica[6].

Desde la década de los noventa está adquiriendo cierto protagonismo el serogrupo Y, concretamente en Estados Unidos[7].

Vacunas frente a *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C, Y y W-135

Vacunas polisacáridas simples

Vacuna bivalente AC

Las primeras vacunas polisacáridas simples frente a los serogrupos A y C aparecieron hace ya más de 35 años en respuesta a brotes epidémicos en reclutas norteamericanos. Su comercialización posterior se realizó a partir de los datos de eficacia[8,9].

La vacuna con el polisacárido A, aunque puede administrarse a partir de los 3 meses de edad, produce una respuesta inmunitaria inferior y de menor duración en los menores de 2 años respecto a los adultos.

El polisacárido C, incluido en la vacuna bivalente, no genera prácticamente ninguna respuesta inmunitaria en los menores de 2 años, pero, al igual que el anterior, mejora la respuesta a medida que aumenta la edad del vacunado[10]. Además, con las revacunaciones repetidas con el componente C, y en menor medida con el A, puede observarse una hiporrespuesta inmunológica parcial, cuyo significado clínico se desconoce[11,12]. Por este motivo, además de por la corta duración de la protección, por no tener impacto sobre el transporte nasofaríngeo de *N. meningitidis* y por las bajas coberturas vacunales en países de baja renta, no se recomienda la utilización sistemática de esta vacuna en los calendarios infantiles[13].

En niños en edad escolar y en adultos, una dosis de esta vacuna proporciona para ambos serogrupos protección para 3 años como mínimo, y es superior, como se ha descrito, a medida que aumenta la edad. En los adultos la protección frente al meningococo A y C puede durar hasta 10 años[14], mientras que en los menores de 4 años tanto el título de anticuerpos como el grado de protección clínica se reducen a los 2-3 años[15].

Actualmente, esta vacuna puede desempeñar un importante papel en el control a corto plazo de las epidemias meningocócicas causadas por el serogrupo A. Por otra parte, y aunque se han documentado efectividades de la vacuna del 85% en el segmento poblacional de más edad en el control de brotes por serogrupo C[16,17], el advenimiento de la vacuna conjugada antimeningocócica C le ha restado protagonismo en los países industrializados.

Se encuentran autorizados los preparados de GlaxoSmithKline (Mencevax AC) y el producido por Sanofi Pasteur MSD (vacuna antimeningocócica A+C). Incluye 50 µg de cada uno de los polisacáridos. En general, es poco reactogénica y sus efectos secundarios son autolimitados y mayoritariamente de tipo local.

Las recomendaciones de uso de esta vacuna en nuestro país son las siguientes:

1. Contactos de casos con enfermedad meningocócica por serogrupo A.
2. Adultos con asplenia, con déficit de complemento, y de properdina o de factor D en el ámbito de circulación del serogrupo A.
3. Personal de laboratorio que trabaja con muestras de meningococo serogrupo A.
4. Brotes epidémicos causados por el serogrupo A.
5. Viajes a zonas endémicas («cinturón africano de la meningitis»).

La pauta habitual referida al serogrupo A entre los 3 y 23 meses es de 2 dosis, con un intervalo de 2-3 meses, entre los 2 y 5 años de edad es de 1 dosis, con un recuerdo a los 2-3 años, y a partir de los 5 años una dosis de primovacunación, con un recuerdo ≥ 5 años más tarde[18].

Vacuna trivalente ACW-135

La colaboración entre GlaxoSmithKline, las autoridades reguladoras belgas y varios donantes públicos y privados (Fundación Bill y Melinda Gates, Médicos Sin Fronteras, Reino Unido y la Federación Internacional de la Cruz Roja) han conseguido que ese laboratorio haya fabricado desde 2004 hasta finales de 2006 aproximadamente 4 millones de dosis de vacuna trivalente polisacárida simple (Mencevax ACW135)[19,20]. Para 2007 el laboratorio fabricante se ha comprometido a aumentar la producción anual a 20 millones de dosis[21].

La vacuna se comenzó a utilizar en la temporada epidémica de 2003 en Burkina Faso y los datos de seguridad, de inmunogenicidad y de efectividad publicados hasta la fecha están en sintonía con los de otras vacunas polisacáridas[22-24]. Desde entonces, se ha utilizado en otros países africanos, como Chad, Guinea, Sudán, Uganda y Kenia[20].

Su uso queda restringido al control de la enfermedad meningocócica en los países del «cinturón africano de la meningitis» causada por los serogrupos incluidos en esa vacuna. El coste, de 1 euro/dosis, es el doble de la vacuna bivalente polisacárida y su producción se encuentra muy limitada debido a que se suministra a los países previo pago del importe[3].

Vacuna tetravalente AC W-135Y

Se dispone de poca información respecto de la respuesta inmunitaria a los polisacáridos W-135 e Y. Ambos son inmunogénicos por encima de los 2 años[14] con respuestas a los 4 polisacáridos independientes y específicas de grupo. En un estudio reciente, en el grupo de edad de mayor riesgo (menores de 12 meses), solamente el 13% desarrolló respuestas bactericidas al serogrupo W-135[25].

Actualmente, su uso se restringe a la vacunación sistemática de niños sauditas y sudaneses de más de 2 años de edad, implantada en 2002[26], y a los viajeros a Arabia Saudí en su peregrinaje a La Meca. En este caso, las autoridades sanitarias recomiendan que antes de la peregrinación, los viajeros deben haber recibido una dosis de esta vacuna en los 3 últimos años o 2 dosis separadas por 2 meses, según tengan más o menos de 2 años, respectivamente[27,28].

Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

En nuestro medio se podría usar en caso de contactos con una enfermedad meningocócica por serogrupos W-135 o Y, o en el caso de personal sanitario que maneje muestras biológicas de ambos serogrupos.

Se dispone de 2 preparados, uno fabricado por Glaxo SmithKline (Mencevax ACYW135) y otro por Sanofi Pasteur (Menomune A, C, Y, W-135). El primero está disponible en España por Medicación Extranjera y contiene 50 µg de cada polisacárido. La producción anual de esta vacuna se limita aproximadamente a 13 millones de dosis y va dirigida al mercado de los peregrinos a La Meca.

Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio en Uganda, del que todavía no se han publicado sus resultados, pero en el que los datos preliminares apuntan a que con una quinta parte de la dosis habitual de vacuna, la inmunogenicidad es similar a la que se obtiene con la dosis completa[3].

Vacunas polisacáridas conjugadas

Las vacunas conjugadas se obtienen mediante la unión covalente del polisacárido capsular a una proteína transportadora, de manera que se genera una respuesta dependiente del timo. La proteína transportadora *(carrier)* utilizada habitualmente es la toxina diftérica atóxica, CRM-197, o el toxoide tetánico. Esta conjugación confiere importantes mejoras en la inmunogenicidad respecto a las tradicionales vacunas polisacáridas (tabla 1). Básicamente, las vacunas conjugadas inducen una respuesta inmunitaria más significativa en cantidad y calidad en todas las edades, incluidos los niños pequeños, generan memoria inmunológica y reducen el estado de portador nasofaríngeo de meningococo (inmunidad colectiva).

La conjugación polisacárido-proteína proporciona los 3 pilares sobre los que actualmente se sustenta la protección a largo plazo frente a bacterias capsuladas: memoria inmunológica y muy especialmente título de anticuerpos en cantidad y calidad e inducción de inmunidad comunitaria[30-32].

Vacuna monovalente A

En mayo de 2001, con el patrocinio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el apoyo económico de la Fundación Bill y Melinda Gates y bajo la supervisión técnica del Program for Appropiate Technology in Health (PATH), se constituyó el Meningitis Vaccine Project (MVP), con la misión de desarrollar una vacuna conjugada frente a *N. meningitidis* serogrupo A.

Debido a las reticencias de los fabricantes tradicionales de vacunas, el MVP escogió una alternativa novedosa: desarrollar la vacuna conjuntamente con un laboratorio de un país no industrializado, corriendo a cargo del MVP la financiación, la asistencia técnica y la coordinación[33,34]. La producción recayó en el Serum Institute of India Limited, que utilizó toxoide tetánico producido por él y polisacárido A producido por la empresa holandesa SynCo BioPartners[35].

Los últimos informes sobre el desarrollo de esta vacuna refieren que en 2006 se concluyó la fase I de ensayos clínicos en adultos de 18-35 años en la India[36], y en 2007 la fase II en 600 niños de 12-23 meses de edad en Mali y Gambia, ambas culminadas con éxito. Un grupo fue inoculado con la vacuna experimental conjugada con toxoide tetánico, otro grupo de referencia con la vacuna polisacárida convencional y un tercer grupo control con la vacuna antitetánica. La vacuna conjugada se mostró tan segura y mucho más inmunógena —títulos de anticuerpos hasta 20 veces superiores— que la vacuna polisacárida simple[37]. La fase II/III comenzará durante este año en población de 2-29 años de esos países. Se prevé que la aprobación regulatoria tenga lugar en la India[38].

El MVP es optimista en cuanto a que la vacuna se podrá utilizar en Burkina Faso en 2008 y masivamente en África oeste para el año 2010. Se estima que el precio sea de 40 centavos de dólar por dosis. La situación podría haberse complicado, ya que la decisión de desarrollar la vacuna conjugada monovalente se fundamentó en que el serogrupo W-135 no iba a causar grandes epidemias en el África subsahariana, lo que hubiera obligado a reformular los componentes de la vacuna[33]. «Afortunadamente», la OMS considera que los brotes epidémicos futuros, en 2008, en esa área geográfica no serán causados por W-135 sino por una nueva cepa de meningococo A[3].

Vacuna monovalente C

El espectacular incremento de la enfermedad meningocócica invasiva por serogrupo C en el Reino Unido, entre 1994 y 1998, supuso el detonante para poner en marcha una serie de iniciativas orientadas a la consecución de una vacuna frente a él. Las negociaciones entre la industria farmacéutica y la Medicines Control Agency del Reino Unido cristalizaron en 1999 con el inicio de la vacunación masiva con la vacuna antimeningocócica conjugada a CRM-197. Su comercialización supuso un hito en la historia de la vacunología reciente, ya que se autorizó exclusivamente en función de los datos de seguridad e inmunogenicidad, sin evidencias directas de la eficacia de la vacuna[39].

A esta primera vacuna comercializada, Meningitec (Wyeth Ltd.), le siguió otra también conjugada con CRM-197, Menjugate (Novartis Vaccines), y un último preparado conjugado con toxoide tetánico, NeisVac-C (Baxter Healthcare). En el mercado se dispone, además, de una vacuna combinada fabricada por GlaxoSmithKline, que incluye 5 µg tanto de polirribosilribitol fosfato de *Haemophilus influenzae* tipo b como de polisacárido capsular de meningococo C, conjugados ambos con toxoide tetánico (Menitorix).

TABLA 1. **Características de las vacunas antimeningocócicas polisacáridas simples y conjugadas**

Característica	Vacuna polisacárida simple	Vacuna conjugada
Inmunogenicidad en adultos	Alta	Alta
Inmunogenicidad en lactantes	Escasa	Alta
Calidad de anticuerpos en niños		
Activación del complemento	Baja	Alta
Actividad bactericida	Baja	Alta
Avidez por el antígeno	Nula	Alta
Respuesta a recuerdos	Escasa*	Alta
Memoria inmunológica	No	Sí
Efecto en la colonización	Transitoria e incompleta	Disminución
Inmunidad comunitaria	Poca o ninguna	Sí

*Las dosis repetidas de vacuna polisacárida simple provocan una hiporrespuesta inmunológica parcial al polisacárido A y C.
Modificada de Kimmel[29].

Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Otros países siguieron la estela del Reino Unido a la hora de incluir la vacuna conjugada en sus calendarios sistemáticos de vacunación, aunque no con la misma pauta. Actualmente se utilizan, en general, 2 esquemas de inmunización: *a)* vacunación de los lactantes con 2 dosis de primovacunación y un recuerdo en el segundo año, y *b)* primovacunación en el segundo año de vida sin recuerdos posteriores[40].

La seguridad y la tolerancia para las distintas vacunas es excelente[41], mientras que en lo referente a la inmunogenicidad, en el segundo año de vida, el polisacárido conjugado con toxoide tetánico ha provocado mayores títulos de anticuerpos bactericidas antimeningocócicos C respecto al conjugado con CRM-197[42]. Por el contrario, en lactantes vacunados con DTPa5/VPI/PRP-TT la respuesta de anticuerpos bactericidas al polisacárido C ha sido superior con la vacuna conjugada con CRM-197[43].

Los datos publicados de efectividad de esta vacuna hasta la fecha, tanto para lactantes como para niños y adolescentes, son excelentes[30]. Un aspecto muy destacable relativo a esta vacuna, previamente observado con la de *H. influenzae* tipo b, fue la constatación, en el seguimiento de las cohortes vacunadas, del rápido descenso de la efectividad vacunal en lactantes inmunizados durante el primer semestre de vida transcurrido 1 año desde su recepción[44,45]. La aplicación práctica de este hallazgo ha sido la reciente modificación de la pauta de vacunación en el lactante de manera que ha pasado de 3 a 2 dosis en el primer año, con una dosis de recuerdo en el segundo[46].

Otro dato importante que ha contribuido al control de la enfermedad ha sido la realización simultánea de campañas de *catch-up* hasta la adolescencia[47].

En algunos países, como Holanda, que tiene un esquema de primovacunación a partir de los 12 meses de edad debido a la distinta epidemiología de la enfermedad invasiva, la efectividad también es muy alta. Por ello, algunos autores sugieren que cuando la carga de enfermedad en un país así lo sugiera, una única dosis en el segundo año de vida podría ofrecer mayor protección clínica que las 2 dosis en el primer año[48].

Algunos autores apuntan la conveniencia de administrar, a los primovacunados en la primera infancia, un *booster* en la preadolescencia por la probabilidad de caída de la inmunidad en un grupo etario especialmente sensible[49]. Se dispone de ciertos indicios, por otra parte, de que para algunas vacunas conjugadas los títulos de anticuerpos alcanzados, tras una dosis de recuerdo, son mayores cuando en el primer año se administró una dosis, respecto a la recepción de 2 o 3[50]. No cabe duda de que la pauta ideal frente a la enfermedad invasiva por *N. meningitidis* serogrupo C con vacuna conjugada está por llegar. El seguimiento estrecho de la epidemiología posvacunal será lo que oriente hacia el esquema idóneo de vacunación.

Vacuna bivalente AC

Se han publicado varios estudios en niños con vacunas experimentales frente a los serogrupos A y C, conjugadas con CRM-197 o con toxoide diftérico[51-55]. En casi todos ellos, aunque los títulos de anticuerpos habían disminuido ostensiblemente al año de la vacunación, se ha demostrado una inducción de memoria inmunológica y de anticuerpos bactericidas de alta avidez por el antígeno A. En adultos, la vacuna conjugada ha desencadenado respuestas mucosas de IgA e IgG que podrían reducir la transmisión de *N. meningitidis*[56].

En marzo de 2007, el laboratorio GlaxoSmithKline remitió a la Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) el expediente para la autorización de una vacuna conjugada bivalente AC, que incluye, además, DTP, HB y Hib (Globorix). Se prevé que se pueda utilizar en África para el próximo año[57].

Vacuna tetravalente ACYW-135

En 2002, los científicos de la Universidad de Maryland publicaron los primeros resultados de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna tetravalente ACYW-135, conjugada con toxoide diftérico, en adultos[58] y en niños[59]. En enero de 2005, la Food and Drug Administration norteamericana (FDA) autorizó la comercialización de Menactra (Sanofi Pasteur) para las edades comprendidas entre 11 y 55 años[60]. En Canadá está autorizada para su uso desde los 2 años[61]. Contiene 4 µg de cada polisacárido, respecto a los 10 µg de las vacunas conjugadas frente al serogrupo C y los 50 µg de las vacunas polisacáridas simples.

Debido al incremento de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo Y en Estados Unidos, especialmente en jóvenes, desde 1997[62], las autoridades sanitarias decidieron la inclusión de esta vacuna en el calendario sistemático del año 2006 en sujetos de 11-12 años y en los adolescentes de 15 años antes de iniciar el bachillerato[63].

Al comparar la inmunogenicidad de las vacunas tetravalentes conjugadas y polisacáridas en jóvenes adolescentes, ambas fueron altamente inmunogénicas, con una proporción similar de individuos que alcanzaron incrementos de los títulos bactericidas séricos de hasta 4 veces respecto a los prevacunados. A pesar de ello, a los 3 años de la vacunación, los inmunizados con una vacuna conjugada conservaban altos títulos para los 4 antígenos y presentaron respuestas anamnésicas a una dosis de recuerdo, situación que no se observó en los inmunizados con vacuna polisacárida[64,65]. Por otra parte, la conjugada fue ligeramente más reactogénica[65].

En el mes de septiembre de 2005 la FDA emitió el primer comunicado relativo al uso de esta vacuna y al síndrome de Guillain-Barré (SGB), dirigido a consumidores y sanitarios, tras la comunicación al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) de 5 casos del síndrome en adolescentes de 17-18 años, a las 2-5 semanas después de la vacunación y tras la distribución de más de 2,5 millones de dosis de vacuna[66,67]. Esta situación motivó la puesta en marcha de un estrecho sistema de seguimiento de reacciones adversas mediante el VAERS y el Vaccine Safety Datalink (VSD)[68]. Para septiembre de 2006 ya se habían contabilizado 17 casos y los datos indicaban que, a pesar de las limitaciones inherentes a los sistemas de registro de efectos adversos, si había un riesgo de SGB tras la vacunación, éste sería muy pequeño[69,70].

Los últimos datos disponibles proceden de la última sesión del Advisory Committee on Imunization Practices (ACIP), que tuvo lugar en Atlanta (Estados Unidos) durante los días 21 y 22 de febrero de 2007[71]. Hasta enero de 2007 se habían contabilizado 19 casos en las 6 semanas posvacunación. Las conclusiones adoptadas fueron las siguientes:

– Para jóvenes de 11-19 años, no hay evidencias estadísticamente significativas de un riesgo aumentado de SGB.

Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

– Aunque parece haber un pequeño incremento de SGB entre los receptores de la vacuna de 15-19 años, las inherentes limitaciones del VAERS obligan a interpretar los datos con precaución.

– Es preciso acometer un gran estudio para disponer de más elementos de juicio. En este sentido, ha comenzado uno, liderado por Harvard Pilgrim, que dispondrá de datos en 2 años.

– Mientras tanto, se mantiene la vigilancia y el seguimiento con los sistemas VAERS y VSD.

Vacunas frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B

Aunque la opinión generalizada es que no hay vacunas frente a este serogrupo, sí se dispone de preparados para uso sistemático en algunas zonas o en respuesta a situaciones epidemiológicas concretas.

Las primeras experiencias con una vacuna utilizaron el polisacárido capsular de *N. meningitidi*s serogrupo B, vía que se desechó al comprobar su baja inmunogenicidad por tener una estructura de ácido polisiálico (α[2-8] *N*-ácido acetilneuramínico), similar a la de algunas glucoproteínas presentes en células humanas. Este hallazgo es el causante de que incluso tras la aparición de una infección natural, los anticuerpos producidos frente a la cápsula meningocócica sean del tipo IgM, de baja avidez y de pobre actividad bactericida con el complemento humano[72]. Realmente, el mayor obstáculo al desarrollo de vacunas frente a este serogrupo ha sido la inmunidad cruzada entre el polisacárido y el tejido neurológico humano[73,74].

Por ese mismo motivo, tampoco resultaron satisfactorios los ensayos con polisacárido conjugado con proteínas transportadoras[75]. Aunque la conjugación del polisacárido capsular modificado con toxoide tetánico desencadenó una buena respuesta inmunitaria en voluntarios adultos[76], se ha abandonado esta estrategia por la posibilidad de aparición de autoanticuerpos en los vacunados.

A la vista del relativo fracaso de las experiencias anteriores se orientó la investigación hacia las vacunas constituidas por las proteínas de membrana externa del serogrupo B, especialmente las de clase 1 o porinas A, que son las que definen el serosubtipo de *N. meningitidis*. Actualmente, esta estrategia es la más consolidada. Al ser vacunas de antígenos subcapsulares, su eficacia, al menos teóricamente, podría no quedar restringida de forma exclusiva a las cepas de serogrupo B, y podrían ofrecer cierta protección cruzada frente a porinas A heterólogas. Hasta la fecha, parece poco probable que estas vacunas ejerzan algún efecto sobre el transporte nasofaríngeo[77].

En la tabla 2 se incluyen las características de las vacunas que se han desarrollado o que están en fase de desarrollo frente a meningococo B.

A continuación, se revisarán las características de las vacunas que se utilizan habitualmente o como respuesta a brotes específicos.

TABLA 2. **Vacunas frente a *Neisseria memingitidis* serogrupo B desarrolladas o en fase de desarrollo**

Tipo	Características
Vacunas polisacáridas conjugadas	Polisacárido capsular + *carrier* proteico
Vacunas conjugadas con polisacárido modificados	Polisacárido capsular modificado + *carrier* proteico
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas, con lipopolisacáridos y fosfolípidos combinados, y polisacárido capsular de meningococo serogrupo C
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes no combinadas	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas con lipopolisacárido y fosfolípidos
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes intranasales	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas de administración intranasal
Vacunas de proteína de membrana externa monovalentes combinadas-conjugadas	Proteínas de membrana externa de meningococo serogrupo B en forma de vesículas con lipopolisacárido y fosfolípidos combinadas con polisacárido capsular de meningococo serogrupo C conjugado con *carrier* proteico
Vacunas recombinantes de proteína de membrana externa mono y multivalentes no combinadas	Cepas manipuladas por tecnología de ADN recombinante, expresando cada una de ellas 3 porinas A con significación epidemiológica en una zona geográfica
Vacunas basadas en un antígeno universal	Proteínas clase 5 (OpcA), 22 kDa, lipopolisacárido (LPS) y proteínas reguladoras de hierro (TbpA y TbpB, FbpA y FetA)
Vacunas basadas en inmunidad cruzada con otras *Neisseria*	*N. meningitidis* y *N. lactamica*
Vacunas atenuadas	Atenuación de cepas del meningococo B prevalentes en una zona geográfica mediante técnicas de ADN recombinante para utilizarlas como vacuna multivalente intranasal

Modificada de Navarro-Alonso[78].

Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Vacunas de proteínas de membrana externa monovalentes combinadas

La proteína se presenta en su conformación original en forma de vesículas (OMV) combinada al polisacárido C no conjugado. La vacuna está fabricada por el Instituto Finlay, de Cuba, y contiene además de una mezcla de proteínas de membrana externa de meningococo B (B:4:P1.19,15), lipopolisacáridos, fosfolípidos e hidróxido de aluminio (Vamengoc B-C)[79]. Es una vacuna con un buen perfil de seguridad que se administra de forma sistemática en varios países, especialmente de América central y Sudamérica, en régimen de 2 dosis a las 14 y 22 semanas de vida.

Una vacuna similar, producida por el Walter Reed Army Institute of Research, se ensayó con cierto éxito en Chile[80].

Actualmente, el laboratorio GlaxoSmithKline se encuentra inmerso en estudios aleatorizados y controlados de fase II en adolescentes con una variante bivalente (P1.19,15 y P1.7,2-4) de la vacuna cubana sin polisacárido C. Los vacunados recibieron 1 de 2 esquemas de vacunación: 0, 2 y 4 meses, o 0, 1 y 6 meses. La reactogenicidad local en el grupo «Men B» fue superior a la observada en los controles (vacunados con Meningitec o Havrix), y en el análisis de la inmunogenicidad cabe destacar la inducción de anticuerpos bactericidas frente a cepas con porinas A homólogas en el 51-66% de los vacunados, y también frente a cepas heterólogas en el 28-46%[81].

Vacunas de proteínas de membrana externa monovalentes no combinadas

Esta vacuna se ha sintetizado por el National Institute of Public Health de Noruega y contiene un complejo de proteínas de membrana externa (OMV) (clases 1, 3 y 5) de meningococo B:15:P1.7,16, junto con lipopolisacárido, aluminio y timerosal (MenBVac)[82].

En la tabla 3 se exponen los resultados de efectividad de las vacunas monovalentes, combinadas o no con polisacárido, utilizadas en respuesta a brotes causados por *N. meningitidis* B de serosubtipos homólogos.

Recientemente, y como respuesta a situaciones de emergencia, se han desarrollado 2 experiencias muy interesantes.

Una ha tenido lugar en Nueva Zelanda, donde comenzó en 1991 una epidemia por meningococo B con tasas de incidencia de 13-18/100.000 habitantes, causada mayoritariamente por B:4:P1.7b,4[83]. Como respuesta a ello, se estableció una colaboración entre el National Institute of Public Health de Noruega, Chiron Vaccines, expertos internacionales y autoridades de Nueva Zelanda para elaborar una vacuna «a medida», diseñada específicamente para combatir la cepa prevalente circulante (MeNZB)[84,85]. La campaña de vacunación comenzó escalonadamente, según la zona geográfica y la edad, a mitad de 2004, e incluyó a niños de 6 semanas a 19 años de edad con pauta de vacunación de 3 dosis separadas por 6 semanas. En enero de 2006, a la vista de algunos fallos de vacunación en lactantes, se decidió la inclusión de una cuarta dosis para recibir a los 10 meses de edad en los niños que recibieron la primera con menos de 6 meses. Se prevé que finalice la campaña de vacunación a mediados de 2007. Una vez que concluya, seguirán recibiendo momentáneamente la vacuna todos los menores de 5 años y los inmunodeprimidos mayores de esa edad[86].

La vacuna se ha mostrado segura e inmunógena[87-89], con una discreta reactogenicidad local[90]. Se han comunicado datos provisionales de efectividad global del 75% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 62-83)[91]y del 79,7% (IC del 95%, 63-89)[92].

La segunda experiencia ha tenido lugar en el Departamento de Seine-Maritime y en la zona de Dieppe (Francia). En enero de 2003 comenzó una epidemia causada mayoritariamente por serogrupo B:14:P1.7,16 del complejo clonal ST32 con una incidencia de 1/100.000 en el Departamento y de 11,8/100.000 en la ciudad de Dieppe. Los casos se concentraron especialmente en las franjas de edad de 1-9 y de 15-19 años; es muy notable la alta letalidad global (19%) y la elevada proporción de casos de púrpura fulminante (42%)[93].

Al estar los aislamientos de Seine-Maritime muy relacionados con la cepa H44/76 del fenotipo próximo B:15:P1.7,16, utilizada en la vacuna noruega MenBVac pero con diferente porina B (serotipo), se inició la vacunación con este preparado (sin timerosal) en sujetos de 1-19 años de las áreas afectadas. Previamente se comprobó que la actividad bactericida del suero (ABS) de adolescentes vacunados con MenBVac no mostraba diferencias significativas al enfrentarlo a la cepa noruega o normanda[94]. La campaña de vacunación se inició en el transcurso del ve-

TABLA 3. **Efectividad de las vacunas antimeningocócicas frente al serogrupo B**

País/edad	Fecha	Tipo de estudio	N.º de dosis	Efectividad (%)[a]	IC del 95%
Noruega	1989/91	Ensayo clínico	2	57,2	(27,7, –)
14-16 años					
Río de Janeiro	1990/91	Casos y controles	2	41	(–96,82)
6-23 meses				14	(–165,72)
24-47 meses				71	(34,87)
≥ 48 meses					
Sao Paulo	1989/90	Casos y controles	2	–37	(< –100,73)
3- < 24 meses				47	(–72,84)
24-47 meses				74	(16,92)
≥ 48 meses					
Iquique	1987/89	Ensayo clínico	2	-23[b]	(< –100,73)
1-4 años				69[b]	(14,91)
5-21 años					

IC: intervalo de confianza.
[a]Casos confirmados por cultivo o detección antigénica.
[b]Tras 30 meses de seguimiento.
Modificada de Navarro-Alonso[78].

Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

rano de 2006, con un esquema de vacunación de 4 dosis —3 primeras dosis con 6 semanas de intervalo, con un recuerdo 1 año después de la tercera—, comenzando con niños de 1-5 años del cantón de Dieppe[95,96]. Todavía no se dispone de datos publicados de efectividad, aunque se observa desde marzo de 2007 un descenso de la incidencia de los casos de enfermedad meningocócica producidos por la cepa B:14:P1.7,16[97].

Vacunas de proteínas de membrana externa multivalentes no combinadas

Recientemente, se han publicado buenos resultados de inmunogenicidad en ratones con una vacuna experimental que combina 13 serotipos de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) conjugados con CRM-197 de Wyeth Ltd., junto con 9 porinas A de meningococo B (P1.7, 16; P1.5-1, 2-2; P1.19, 15-1; P1.5-2, 10; P1.12-1, 13; P1.7-2,4; P1.22, 14; P1.7-1,1 y P1.18-1, 3, 6) del Netherlands Vaccine Institute[98].

Vacunas obtenidas por técnicas de «vacunología inversa». Vacunas «universales»

Desde que hace unos años se secuenció el genoma del meningococo B[99], esta bacteria se ha convertido en el modelo para utilizar la genómica en el desarrollo de vacunas mediante un proceso conocido como «vacunología inversa». Con ella se identifican los genes que codifican antígenos presuntamente involucrados en la patogenicidad y se expresan en *Escherichia coli.* Hasta ahora se han identificado 5 antígenos que, incluidos en una vacuna que contiene hidróxido de aluminio como adyuvante, ha inducido en el ratón anticuerpos bactericidas frente al 90% de un panel de 85 cepas de meningococo, representativas de una población global. Actualmente, se está ensayando este «cóctel» en humanos[100].

Conclusiones

En las últimas décadas los avances en la inmunoprofilaxis de la enfermedad meningocócica han sido espectaculares. Se dispone de vacunas frente a los serogrupos más prevalentes de *N. meningitidis*, y se ha conseguido en bastantes ocasiones un control muy efectivo de los brotes epidémicos.

Lamentablemente, es en los países de menor renta donde se concentra la mayor incidencia y letalidad de la enfermedad, por lo que convendría fomentar la colaboración entre países ricos, organizaciones supranacionales y sin ánimo de lucro, autoridades regulatorias y donantes para avanzar en la investigación de preparados más eficaces y asequibles, de manera que se puedan mejorar las expectativas de vida de sus habitantes.

Bibliografía

1. Trotter C, Gay N, Edmunds W. The natural history of meningococcal carriage and disease. Epidemiol Infect. 2006;134:556-66.
2. Harrison L. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. Clin Microbiol Rev. 2006;19:142-64.
3. World Health Organization. Risk of epidemic meningitis in Africa: a cause of concern. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:79-88.
4. Girard M, Preziosi M, Aguado M, Kieny M. A review of vaccine research and development: meningococcal disease. Vaccine. 2006;24:4692-700.
5. Lingappa J, Al-Rabeah A, Hajjeh R, Mustafa T, Fatani A, Al-Bassam T, et al. Serogroup W-135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. Emerg Infect Dis. 2003;9:665-71.
6. Mueller J, Yaro S, Traoré Y, Sangaré L, Tarnagda Z, Njanpop-Lafourcade L, et al. *Neisseria meningitidis* serogoups A and W-135: carriage and immunity in Burkina Faso, 2003. J Infect Dis. 2006;193:812-20.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2005;54:2.
8. Artenstein M, Gold R, Zimmerly J, Wyle F, Schneider H, Harkins C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. N Eng J Med. 1970;282:417-20.
9. Wahdan M, Rizk F, El-Akkad A, el-Ghoroury A, Hablas R, Girgis N, et al. A controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. Bull WHO. 1973;48:667-73.
10. Espín I, García A, Navarro J, Vázquez J, Rodríguez T, Navarro C. Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children. Vaccine. 2000;18:2656-60.
11. Jokhdar H, Borrow R, Sultan A, Adi M, Riley Ch, Fuller E, et al. Immunologic hyporesponsiveness to serogroup C but not serogroup A following repeated meningococcal A/C polysaccharide vaccination in Saudi Arabia. Clin Diagn Lab Immunol. 2004;11:83-8.
12. Borrow R, Joseph H, Andrews N, Acuna M, Longworth E, et al. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccine in adults. Vaccine. 2001;19:1129-32.
13. Birmingham M, Lewis R, Perea W, Nelson C, Kabore A, Tarantola D. Routine vaccination with polysaccharide meningococcal vaccines is an ineffective and possibly harmful strategy. Bull WHO. 2003;81:751-2.
14. World Health Organization. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. WHO Position Paper. Wkly Epidemiol Rec. 2002;77:331-9.
15. Zangwill K, Stout R, Carlone G, Pais L, Harekeh H, Mitchell S, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Forces personnel. J Infect Dis. 1994;169:847-52.
16. De Wals P, Deceuninck G, Serres G, Boivin J, Duval B, et al. Effectiveness of serogroup C meningococcal polysaccharide vaccine: results from a case-control study in Quebec. Clin Infect Dis. 2005;40:1116-22.
17. Salleras L, Domínguez A, Prats G, Parron I, Muñoz P. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease incidence in Catalonia (Spain) 24 months after a mass vaccination programme of children and young people. J Epidemiol Community Health. 2001;55:283-7.
18. National Advisory Committee on Immunisation. Statement on recommended use of meningococcal vaccines. Canada Communicable Disease Report. 2001;27:1-36.
19. Ahmad K. WHO places order for meningitis vaccine. Lancet Infect Dis. 2003;3:676.
20. Nelson C, Birmingham M, Costa A, Daviaud J, Perea W, Kieni M, et al. Public-private partnership to develop an affordable vaccine for an emergent threat: the trivalent *Neisseria meningitidis* ACW135 polisaccharide vaccine. Am J Public Health. 2007;97 Suppl 1:15-22.
21. World Health Organization. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2007. Conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:181-93.
22. Bentsi-Enchill A, Zongo I, Khamassi S, Pless R, Thombiano R, Tiéndrebéogo S, et al. Monitoring of adverse events during the 2003 mass vaccination campaign with a trivalent A/C/W135 polysaccharide vaccine in Burkina Faso, 2003. Vaccine. 2007;25:S72-8.
23. Soriano-Gabarró M, Toé L, Silvestre R, Tiéndrebéogo S, Nelson C, Dabal M, et al. Effectiveness of a trivalent serogroup A/C/W135 meningococcal polysaccharide vaccine in Burkina Faso, 2003. Vaccine. 2007;25:S92-6.
24. Chandramohan D, Hodgson A, Coleman P, Baiden R, Asante K, Awine E, et al. An evaluation of the immunogenicity and safety of a new trivalent meningococcal polysaccharide vaccine. Vaccine. 2007;25:S83-91.
25. Al-Mazrou Y, Khalil M, Borrow R, Balmer P, Bramwell J, Lal G, et al. Serologic responses to ACYW135 polysaccharide meningococcal vaccine in Saudi children under 5 years of age. Infect Immunol. 2005;73:2932-39.
26. World Health Organization. Meningococcal meningitis. Wkly Epidemiol Rec. 2003;78:294-6.
27. World Health Organization. Health conditions for travellers to Saudi Arabia for the pilgrimage to Mecca (Hajj). Wkly Epidemiol Rec. 2006;81:422-3.
28. Ministry of Hajj. Kingdom of Saudi Arabia. Saudi Ministry of Health Requirements [citado 13 Mar 2007]. Disponible en: http://www.hajinformation.com/main/p3001.htm
29. Kimmel S. Prevention of meningococcal disease. Am Fam Physician. 2005;72:2049-56.
30. Borrow R, Miller E. Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccination: lessons learned. Expert Rev Vaccines. 2006;5:851-7.
31. Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, et al. Clinical and immunological risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom. J Infect Dis. 2006;194:1745-52.

Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

32. Riddell A, Buttery J, Mc Vernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, et al. A randomized study comparing the safety and immunogenicity of a conjugate vaccine combination containing meningococcal group C and pneumococcal capsular polysaccharide-CRM_{197} with a meningococcal group C conjugate vaccine in healthy infants: challenge phase. Vaccine. 2007;25: 3906-12.
33. Jódar L, LaForce M, Ceccarini C, Aguado T, Granoff D. Meningococcal conjugate vaccine for Africa: a model for development of new vaccines for the poorest countries. Lancet. 2003;361:1902-4.
34. Ahmad K. Meningitis A conjugate vaccine comes on stream. Lancet Infect Dis. 2003;3:263.
35. Das M. India leads meningitis A vaccine development. Lancet Infect Dis. 2004;4:478.
36. Kshirsagar N, Mur N, Thatte U, Gogtav N, Viviani S, Préziosi M, et al. Safety, immunogenicity, and antibody persistence of a new meningococcal group A conjugate vaccine in healthy Indian adults. Vaccine. 2007;25:S101-7.
37. Meningitis Vaccine Project. Improved meningitis vaccine for Africa could signal eventual end to deadly scourge [citado 8 Jun 2007]. Disponible en: http://www.meningvax.org/
38. World Health Organization. Improved meningitis vaccine for Africa could signal eventual end to deadly scourge. Wkly Epidemiol Rec. 2007;82:222-4.
39. Ramsay M, Andrews N, Kaczmarski E, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet. 2001;357:195-6.
40. Navarro Alonso JA. La inmunización frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C con vacuna conjugada: siete años de experiencia. Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8:65-86.
41. Andrews N, Stowe J, Miller E, Taylor B. Post-licensure safety of the meningococcal group C conjugate vaccine. Human Vaccines. 2007;3:59-63.
42. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dosis in UK toddlers. J Infect Dis. 2001;183:160-3.
43. Kitchin N, Southern J, Morris S, Hemme F, Thomas S, Watson M, et al. Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-*Heamophilus influenzae* type b vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. Arch Dis Child. 2006;92:11-6.
44. Larrauri A, Cano R, García M, de Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. Vaccine. 2005;23:4097-100.
45. Trotter C, Andrews N, Kaczmarski E, Miller E, Ramsay M. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet. 2004;364:365-57.
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Ficha técnica de Meningitec. Julio 2005 [citado 21 Mar 2007]. Disponible en: https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar
47. Trotter C, Gay N, Edmunds J. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. Am J Epidemiol. 2005;162:89-100.
48. De Greef S, de Melker H, Spanjaard L, Schouls L, van DerEnde A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:79-80.
49. Snape M, Kelly D, Salt P, Green S, Snowden C, Diggle L, et al. Serogroup C meningococcal glycoconjugate vaccine in adolescents: persistence of bactericidal antibodies and kinetics of the immune response to a booster vaccine more than 3 years after immunization. Clin Infect Dis. 2006;43:1387-94.
50. Borrow R, Goldblatt D, Finn A, Southern J, Ashton L, Andrews N, et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. Infect Immun. 2003;71:5549-55.
51. Fairley K, Begg N, Borrow R, Fox A, Jones D, Cartwright K. Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants. J Infect Dis. 1996:174:1360-3.
52. Lieberman J, Chiu S, Wong V, Partidge S, Chang S, Chiu C, et al. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children: a randomized controlled trial. JAMA. 1996;275:1499-503.
53. Leach A, Twumasi P, Kumah S, Banya W, Jaffar S, Forrest B, et al. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. J Infect Dis. 1997;175:200-4.
54. Borrow R, Fox A, Richmond P, Clark S, Sadler F, Findlow J, et al. Induction of immunological memory in UK infants by a meningococcal A/C conjugate vaccine. Epidemiol Infect. 2000;124:427-32.
55. Joseph H, Ryall R, Bybel M, Papa Th, MacLennan J, Buttery J, et al. Immunogenicity and immunological priming of the serogroup A portion of a bivalent meningococcal A/C conjugate vaccine in 2-year-old children. J Infect Dis. 2003;187:1142-46.
56. Zhang Q, Lakshman R, Burkinshaw R, Choo S, Everard J, Akhtar S, et al. Primary and booster mucosal immune responses to meningococcal group A and C conjugate and polysaccharide vaccines administered to university students in the United Kingdom. Infect Immun. 2001;69:4337-41.
57. GlaxoSmithKline. GlaxoSmithKline files meningococcal conjugate vaccine [citado 3 Abr 2007]. Disponible en: http://www.gsk.com/ControllerServlet?appId=4&pageId=402&newsid=1006
58. Campbell J, Edelman R, King J, Papa T, Ryall R, Rennels M. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccaharide-diphteria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults. J Infect Dis. 2002;186:1848-51.
59. Rennels M, King J, Ryall R, Manoff S, Papa Th, Weddle A, et al. Dose escalation, safety and immunogenicity study of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria conjugate vaccine in toddlers. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:978-9.
60. U.S. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. Product Approval Information. Meningococcal polysaccharide (Serogroups A, C, Y and W-135) diptheria toxoid conjugate vaccine. 1/14/2005. [citado 28 Mar 2007]. Disponible en: http://www.fda.gov/cber/products/mpdtave011405.htm
61. National Advisory Committee on Immunization. Statement on conjugate meningococcal vaccine for serogroups A, C, Y and W135. Can Commun Dis Report. 2007;33:1-24.
62. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2005;54:1-17.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood and adolescent immunization schedule-United States, 2006. MMWR. 2006;54:1Q-4Q.
64. Vu D, Welsch J, Zuno-Mitchell P, de la Cruz J, Granoff D. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. J Infect Dis. 2006;193:821-8.
65. Keyserling H, Papa Th, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel M et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:907-13.
66. U.S. Food and Drug Administration. FDA News. FDA and CDC issue alert on Menactra meningococcal vaccine and Guillain-Barre Syndrome. 09/30/2005 [citado 28 Mar 2007]. Disponible en: http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01238.html
67. Centers for Disease Control and Prevention. Guillain-Barré Síndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine: United States, June-July 2005. MMWR. 2005;54:1023-25.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Guillain-Barré Síndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine: United States, October 2005-February 2006. MMWR. 2006;55:364-6.
69. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine: United Status, June 2005-September 2006. MMWR. 2006;55:1120-3.
70. National Immunization Program. Vaccine Information Statement. Meningococcal vaccines. 11/16/06 [citado 28 Mar 2007]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/publications/vis/vis-mening.pdf
71. Davis R. February 2007 ACIP Meeting Presentation Slides. Immunization safety. Update: Guillain-Barré syndrome in recipients of MCV4 [citado 28 Mar 2007]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nip/ACIP/slides/feb07/07-iz-safety-1-davis.pdf
72. Zollinger W, Mandrell R. Importance of the complement source in bactericidal activity of human antibody and murine model to meningococcal group B polysaccharide. Infect Immunol. 1983;40:257-64.
73. Finne J, Leinonen M, Mäkelä P. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. Lancet. 1983;2:355-6.
74. Wyle F, Artenstein B, Brandt B, Tramont E, Kasper D, Altieri P, et al. Immunologic response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. J Infect Dis. 1972;126:514-21.
75. Lifely M, Roberts S, Shepperd W, Esdaille J, Wang S, Cleverly A, et al. Immunogenicity in adult males of a *Neisseria meningitidis* group B vaccine composed of polysaccharide complexed with outer membrane proteins. Vaccine. 1991;9:60-6.
76. Bruge J, Bouveret-Le Cam N, Danve B, Rougon G, Schulz D. Clinical evaluation of a group B meningococcal N-propionated polysaccharide conjugate vaccine in adult, male volunteers. Vaccine. 2004;22:1087-96.
77. Trotter C, Ramsay M. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines. FEMS Microbiol. 2007;31:101-7.

Documento descargado de http://www.doyma.es el 03/12/2007. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

78. Navarro-Alonso JA. La inmunización activa frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo B. Enf Infecc Microbiol Clin. 2003;21:513-9.
79. Noronha C, Struchiner C, Halloran E. Assesment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. Int J Epidemiol. 1995;24:1050-7.
80. Boslego J, García J, Cruz C, Zollinger W, Brandt B, Ruiz S, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of a meningococcal group B (15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. Vaccine. 1995;13:821-9.
81. Boutriau D, Poolman J, Borrow R, Findlow J, Díez-Domingo J, Puig-Barbera J, et al. Immunogenicity and safety of three doses of a bivalent (B:4:P1.19,15 and B:4:P1.7-2,4) meningococcal outer membrane vesicle vaccine in healthy adolescents. Clin Vaccine Immunol. 2007;14:65-73.
82. Bjune G, Hoiby E, Gronnesby J, Arnesen O, Frediksen J, Hlastenten A, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. Lancet. 1991;338:1093-6.
83. O'Hallahan J, Lennon D, Oster Ph, Lane R, Reid S, Mulholland K, et al. From secondary prevention to primary prevention: a unique strategy that gives hope to a country ravaged by meningococcal disease. Vaccine. 2005;23:2197-201.
84. Holst J, Feiring B, Naess L, Norhein G, Kristiansen P, Hoiby E, et al. The concept of «tailor-made», protein-based, outer membrane vesicle vaccines against meningococcal disease. Vaccine. 2005;23:2202-5.
85. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MenZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. Vaccine. 2005;23:2191-6.
86. Immunisation Advisory Centre. University of Auckland. New Zealand National Immunisation Schedule from 1 February 2006 [citado 29 Mar 2007]. Disponible en: http://www.immune.org.nz/site_resources/Professionals/Immunisation%20Schedule/National_Immunisation_Schedule_Table_2006__IMAC_Feb_2006.pdf
87. Thornton V, Lennon D, Rasanathan K, O'Hallahan J, Oster P, Stewart J, et al. Safety and immunogenicity of New Zealand strain meningococcal serogroup B OMV vaccine in healthy adults: beginning of epidemic control. Vaccine, 2006;24:1395-400,
88. Oster P, O'Hallahan J, Aaberge I, Tilman S, Ypma E, Martin D. Immunogenicity and safety of a strain-specific MenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand. Vaccine, 2007;25:3075-9,
89. Wong S, Lennon D, Stewart J, Stewart R, Crengle S, Tilman S, et al. New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine in children aged 16-24 months. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:345-50.
90. Nokleby H, Aavitsland A, O'Hallahan J, Feiring B, Tilman S, Oster P. Safety review: two outer membrane vesicle (OMV) vaccines against systemic *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. Vaccine. 2007;25: 3080-4.
91. O'Hallahan J. Hacia el control de la meningitis B en Nueva Zelanda. Resultados finales del programa de vacunación. VII Symposium Esteve de Avances en Vacunas. Bilbao, 2 de marzo de 2007.
92. National Institute for Public Health and the Environment. The National Immunisation Programme in the Netherlands. Development in 2006. RIVM Report 210021006/2007:60 [citado 11 Jun 2007]. Disponible en: http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/210021006.html
93. Rouaud P, Perrocheau A, Taha M, Sesboué C, Forgues A, Parent du Châtelet I, et al. Prolonged outbreak of B meningococcal disease in the Seine-Maritime department, France, January 2003 to June 2005. Euro Surveill. 2006;11:178-81.
94. Taha M, Zarantonelli M, Alonso J, Narres L, Holst J, Feiring B, et al. Use of available outer membrane vesicle vaccines to control serogroup B meningococcal outbreaks. Vaccine. 2007;25:2537-8.
95. Institut de Vieille Sanitaire. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoques dans le département de Seine-Maritime et dans la zone de Dieppe au cours de 52 dernières semaines. Mis à jour le 04/03/2007. [citado 31 Mar 2007]. Disponible en: http://www.invs.sante.fr/presse/2007/le_point_sur/iim_040307/iim_040307.pdf
96. Conseil Supérieur d'Hygiène Publique. Circulaire NDGS/DÉSUS n.º 2006-48 relative a la prophylaxie des infections invasives à méningocoque B:14:P1-7,16 [citado 31 Mar 2007]. Disponible en: http://www.sante.gouv.fr/adm/dagpb/bo/2006/06-06/a0060031.htm
97. Institut de Vieille Sanitaire. Situation épidémiologique des infections invasives à méningocoques dans le département de Seine-Maritime et dans la zone de Dieppe. Mis à jour le 21/06/2007 [citado 26 Jun 2007]. Disponible en: http://www.invs.sante.fr/presse/2007/le_point_sur/iim_210607/iim_210607.pdf
98. Van den Dobbelsteen G, Van Dijken H, Pillai S, Van Alphen L. Immunogenicity of a combination vaccine containing pneumococcal conjugates and meningococcal PorA OMVs. Vaccine. 2007;25:2491-6.
99. Tettelin H, Saunders N, Heildeberg J, Jeffries A, Nelson K, Eisen J, et al. Complete genome sequence of *Neisseria meningitidis* serogroup B strain MC58. Science. 2000;287:1809-15.
100. Giuliani M, Adu-Bobie J, Comanducci M, Aricò B, Savino S, Santini L, et al. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. Proc Nat Acad Sci. 2006;103:10834-9.