

¹ Julia Pérez Alonso
² Raquel Simón Macho
³ José Antonio López-Villalobos

Efectos adversos de la vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B (4CMenB)

¹ Enfermera de Pediatría. Centro de Salud Pintor Oliva. Palencia.

³ Psicólogo clínico. Salud Mental. Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

² Enfermera Especialista en Enfermería Familiar y Comunitaria. Gerencia de Atención Primaria de Palencia.

Dirección de contacto: jperezalo@saludcastillayleon.es

Cómo citar este artículo:

Pérez Alonso J, Simón Macho R, López-Villalobos JA. Efectos adversos de la vacunación frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B (4CMenB). *RIdEC* 2020; 13(2):49-57.

Fecha de recepción: 1 de abril de 2020. Aceptada su publicación: 5 de agosto de 2020.

Resumen

Introducción: la meningitis es una inflamación de las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal. Puede producir enfermedad meningocócica invasiva. El meningococo del serogrupo B produjo las tasas de incidencia más elevadas en la temporada 2017-2018. En 2013 se comercializa una vacuna para el meningococo B. En 2017 se comienza a vacunar en el Área de Salud de Palencia con dicha vacuna.

Objetivos: el estudio presentado se centra en analizar los posibles efectos adversos de la vacunación para prevenir la meningitis B en una población pediátrica en el área de salud de Palencia y el efecto del paracetamol administrado de forma preventiva para reducir efectos secundarios.

Metodología: estudio observacional, descriptivo, analítico. Se utilizaron estadísticos descriptivos y exploratorios. Para estudiar la asociación se consideró un nivel de significación $\alpha < 0,05$.

Resultados: el efecto adverso más frecuente fue el dolor agudo local que apareció en el 40,6%, seguido de irritabilidad en el 32,1%, fiebre un 29,1% y llanto inusual un 20,6%. Se observó asociación estadísticamente significativa entre la administración de paracetamol preventivo y tener fiebre, articulaciones dolorosas, irritabilidad o llanto inusual.

Conclusión: existen efectos adversos en la vacunación para prevenir la meningitis B. La administración de paracetamol preventivo no parece disminuir la aparición de fiebre y sí estar relacionado con la frecuencia de aparición de la misma y de otros efectos adversos.

Palabras clave: vacunación; meningitis meningocócica; efectos colaterales; reacciones adversas relacionados con medicamentos.

Abstract

Adverse effects of serogroup b meningococcal (4CMenB) immunization

Introduction: meningitis is an inflammation of membranes covering the brain and spinal cord, and can result in an invasive meningococcal disease. Serogroup B meningococci showed the highest incidence rates in the 2017-2018 season. A serogroup B meningococcal vaccine has been marketed since 2013. Its use was started in 2017 in the Health Area of Palencia, Spain.

Purpose: we aimed at studying potential adverse effects of immunization to prevent meningitis B in a pediatric population in the Health Area of Palencia, and the effect of prophylactic acetaminophen (paracetamol) administration to reduce side effects.

Methods: an observational, descriptive, analytical study. Descriptive and exploratory statistics were used. A significance α level < 0.05 was used to analyze associations.

Results: the most common adverse effect was acute local pain (40.6%) followed by irritability (32.1%), fever (29.1%), and unusual crying (20.6%). A statistically significant association was found between prophylactic acetaminophen use and fever, painful joints, irritability, and unusual crying.

Conclusion: immunization against meningitis B is associated to adverse effects. Prophylactic use of acetaminophen does not seem to reduce fever and is associated to a higher rate of fever and other adverse effects.

Key words: immunization; meningococcal meningitis; side effects; drug-related adverse reactions.

Introducción

Definición

La meningitis es una inflamación de las membranas que recubren el cerebro y la médula espinal. Se puede manifestar con fiebre, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, rigidez de nuca y disminución del nivel de consciencia. Principalmente es producida por un virus pero también puede producirse por bacterias (1).

Epidemiología

Las bacterias que producen meningitis varían dependiendo de la edad. Así, en recién nacidos y lactantes se produce por estreptococo grupo B, neumococo y *Listeria monocytogenes*; en la población infantil por neumococo, meningococo y *H. influenzae* tipo b. En adolescentes y adultos jóvenes por meningococo y neumococo y en adultos por neumococo, meningococo y *H. influenzae* tipo b. *Neisseria meningitidis* no solo provoca meningitis, sino que también puede producir sepsis o menos frecuentemente neumonía, artritis u otras infecciones. Todo esto en su conjunto se conoce como enfermedad meningocócica invasiva (EMI) (1).

El meningococo se clasifica en 13 serogrupos, siendo cinco de ellos los responsables de la mayoría de los casos de EMI (A, B, C, W-135 e Y). Se transmite por contagio directo a través de las gotas de Plügge y por los núcleos goticulares de Wells. La colonización de las superficies mucosas respiratorias superiores es el primer paso en el establecimiento de un estado de portador humano y de EMI (1).

La EMI es de declaración obligatoria en España. La incidencia presentó una tendencia decreciente desde la temporada 1999-2000 hasta la temporada 2013-2014 y un ligero aumento desde entonces hasta 2017-2018. En la temporada 2017-2018 se notificaron un total de 372 casos, de los que se confirmaron 346 (93%).

El serogrupo B (MenB) produjo las tasas de incidencia más elevadas, si bien sigue una tendencia descendente desde el año 2001. En la temporada 2017-2018 se notificaron 142 casos (41% del total de casos confirmados) y la tasa fue de 0,30 casos por 100.000 habitantes. En segundo lugar se situó la incidencia por serogrupo W y en tercer lugar el serogrupo C (1).

En la Unión Europea, 26 países han declarado datos de los serogrupos en el periodo 2012-2016, observándose un descenso en la incidencia de MenB y un mayor aumento MenW (2). En Estados Unidos aproximadamente un tercio de los casos de EMI son producidos por meningococo B (3).

Vacuna para la meningitis

La primera vacuna conjugada fue introducida en el Reino Unido en 1999 contra el meningococo C, en el año 2000 se creó la tetravalente para los serogrupos A, C, Y y W y en el 2010 se introdujo para el serogrupo A, esta última exclusiva para los países que conforman el llamado cinturón africano.

Vacuna para prevenir la meningitis B

En 2012 se consiguió la licencia de la Unión Europea, y posteriormente de Australia y Canadá, para comercializar una vacuna de cuatro componentes frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo B (4CMen B) (4). Está constituida por tres proteínas recombinantes de *Neisseria meningitidis* del grupo B (NHBA, NadA, fHbp), producidas en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Asimismo, incluye vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* del grupo B cepa NZ98/254 (antígeno Por A P1.4). Los cuatro antígenos están adsorbidos en hidróxido de aluminio y se presenta como una suspensión líquida blanca opalescente (5).

En España, en junio de 2015 la Comisión de Salud Pública (CSP) aprobó las recomendaciones de utilización de la vacuna en personas con riesgo alto de padecer EMI y a casos y contactos con brotes (6). En julio de 2018, el CSP amplía las recomendaciones a las personas con déficit de complemento y a aquellas que hayan sufrido trasplante de progenitores hematopoyéticos (7).

Justificación

A finales de 2017 se presenta la vacuna para la meningitis B a pediatras, enfermeros de pediatría y profesionales de microbiología del Área de salud de Palencia.

Se acordó la vacunación para la meningitis B estableciendo el siguiente protocolo: recomendación e información sobre dosis e indicación de dicha vacuna, presentación de receta en farmacia, firma del consentimiento informado de los padres, administración separada de vacunas del Calendario Oficial, pertenencia o no a grupo de riesgo y libertad de prescripción por parte de los pediatras al resto de población.

En posteriores reuniones de las enfermeras de pediatría del Área de Palencia se observó que el número de citas en las Consultas de Enfermería había aumentado coincidiendo con el inicio de esta actividad vacunal, que se percibió como un problema por sobrecarga de trabajo. Confluyeron varias circunstancias que pudieron estar relacionadas con dicha sobrecarga y llevó a plantearse la necesidad de evaluar la actividad. Se destaca la elevada demanda de vacunaciones para prevenir la meningitis B a cualquier edad pediátrica hasta el punto de provocar un desabastecimiento temporal en farmacias de la vacuna. Por otro lado, la recomendación de administrar la vacuna separada de las del Calendario Oficial de Vacunaciones (8) impedía la coadministración de la misma en un mismo acto vacunal. Por último, se generaron numerosas consultas relacionadas con el desabastecimiento de la vacuna y la aparición de efectos adversos.

El objetivo principal de este estudio es identificar los efectos adversos de la vacunación para prevenir la meningitis B en la población pediátrica en el área de salud de Palencia.

Como objetivo secundario, conocer el efecto del paracetamol administrado de forma preventiva en relación a dichos efectos.

Método

Diseño

Para realizar este trabajo se llevó a cabo un estudio descriptivo y analítico observacional.

Población y muestra

Se realizó un muestreo consecutivo de niños que acudieron con sus padres para la administración de cualquier dosis de la vacuna para prevenir la meningitis B. Los participantes son niños de 2 meses a 14 años de edad que acudieron a consulta para administración de cualquier dosis para prevenir la meningitis B de cualquiera de los centros de salud (CS) del Área de Palencia que disponen de enfermera pediátrica, siendo ocho en total, dividiéndose en cuatro urbanos y cuatro rurales, durante el periodo comprendido entre mayo y septiembre de 2018.

Los investigadores permanecieron ciegos a la población diana y al tratamiento de datos.

Instrumentos de medida y variables

Como principal herramienta se ha utilizado un cuestionario *ad-hoc* que consta de 14 ítems con respuesta cerrada que incluye las variables objeto de investigación. En este cuestionario se adjunta la hoja de información al paciente y el consentimiento informado.

Los padres respondieron al cuestionario, que incluye las variables de investigación. Se ofreció en la consulta de enfermería, indicando que lo entregarán en el CS una vez cumplimentado y en el plazo de una semana.

A cada cuestionario se le asignó un código que coincide con el número de Historia en Atención Primaria del niño y su número de teléfono. Para posibilitar un rescate de pérdidas, cada enfermero disponía de una hoja de vaciado con dichos códigos. El código fue modificado en la base de datos para garantizar mayor confidencialidad.

A través del programa de historia clínica informatizada utilizado en Atención Primaria (AP) de Castilla y León, Medora, se realizó el recuento de dosis administradas, pertenencia a grupo de riesgo de los vacunados y emisión de receta de la vacuna para prevenir la meningitis B en los CS participantes desde el comienzo de la actividad vacunal hasta mayo de 2018.

Se recogieron las siguientes variables:

- Datos epidemiológicos: edad y sexo.
- Datos generales: CS, persona que recomienda la vacuna, proporción de información desde el CS y de qué profesional, firma de consentimiento informado al vacunar, presentación de receta en la farmacia, dosis administrada, momento de la vacuna respecto a otras del calendario y administración preventiva de paracetamol.
- Efectos adversos (EA): tipos de EA, tiempo de aparición y duración de los mismos.

Análisis de datos

Se utilizaron estadísticos descriptivos y exploratorios. Siempre que fue necesario estudiar asociación o diferencias entre medidas de las diferentes variables se considerará un nivel de significación $\alpha < 0,05$. Por las características de los datos en las comparaciones se utilizaron estadísticos no paramétricos. En algunos apartados se han empleado modelos univariable de regresión logística para observar asociación entre variables.

Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética Asistencial del Área Sanitaria de Palencia.

Resultados

Se recogieron 165 cuestionarios.

Del total de vacunados ninguno pertenecía a grupos de riesgo. El mayor porcentaje de vacunados pertenecen al grupo de edad agrupada de 2 meses a 2 años, siendo casi la mitad menores de 1 año. Resultados recogidos en Tabla 1.

Tabla 1. Datos sociodemográficos

Variabes	Dimensiones	N	%
Sexo	Masculino	81	49,1
	Femenino	84	50,9
	Total	165	100
Procedencia	Rural	38	23
	Urbano	127	77
	Total	165	100
Edad	≤1	80	48,5
	1	27	16,4
	2	12	7,3
	≥ 3	46	27,8
	Total	165	100
Edad agrupada	0-2 años	119	72,1
	3 años o mayores	46	27,9

El efecto adverso más frecuente fue el dolor agudo local, seguido de irritabilidad, fiebre y llanto inusual. Los efectos adversos aparecieron en su mayoría en las primeras 24 horas. Se administró paracetamol de forma preventiva casi en la mitad de los casos. Resultados recogidos en Tabla 2.

Tras dejar constancia de los efectos adversos de la vacuna para prevenir la meningitis B se decide observar si esos efectos eran diferentes cuando se consideraron las variables "tener 2 años o menos" comparado con "tener 3 o más años". Para ello se lleva a cabo un análisis univariable de regresión logística donde solo se ha dejado constancia de resultados significativos. En la tabla se muestran los resultados del análisis de regresión logística considerando "individualmente" (análisis univariable) cada uno de los efectos adversos de la vacuna para prevenir la meningitis B como variables predictoras; y la presencia/ausencia de la edad de 2 años o menos como variable criterio. Los resultados se presentan en la siguiente Tabla 3.

Considerando variables significativas ($p < ,05$) se observa que tener fiebre, pérdida de apetito, somnolencia, irritabilidad, llanto inusual, así como no tener dolor agudo o articulaciones dolorosas influyen significativamente la probabilidad (log de odds) de tener 0-2 años, en mayor o menor medida según se puede observar en las odds ratio (ExpB) de la tabla.

Tabla 2. Resultados del cuestionario y efectos adversos

Pregunta	Opciones de respuesta	N	%
Quién recomendó la vacuna	Pediatra	110	66,7
	Enfermera	36	21,8
	Matrona	3	1,8
	Farmacéutico	5	3,0
	Amigo	38	23
Quién informa sobre la vacuna	Pediatra	120	72,7
	Enfermera	61	37
	Matrona	2	1,2
Receta	Sí	89	53,9
	No	76	46,1
Paracetamol	Sí	72	43,6
	No	93	59,4
Fiebre	Sí	48	29,1
	No	117	70,9
Pérdida de apetito	Sí	40	24,2
	No	125	75,8
Dolor agudo local	Sí	67	40,6
	No	98	59,4
Erupción	Sí	15	9,1
	No	150	90,9
Somnolencia	Sí	24	14,5
	No	141	85,5
Irritabilidad	Sí	53	32,1
	No	112	67,9
Llanto inusual	Sí	34	20,6
	No	131	79,4
Vómitos	Sí	8	4,8
	No	157	95,2
Diarrea	Sí	7	4,2
	No	158	95,8
Cefalea	Sí	3	1,8
	No	162	98,2
Convulsiones	Sí	1	0,6
	No	164	99,4
Tiempo duración efectos adversos	24 horas	126	76,4
	48 horas	9	5,5

Tabla 3. Regresión logística individualizada (análisis univariable) de cada efecto adverso de la vacuna para prevenir la meningitis B sobre la edad agrupada en 0-2 años contrastada con la edad de 3 o más años

Pregunta	B	ET	Wald	gl	Sign.	Exp(B)	IC 95 % EXP(B)	
							Inf.	Sup
Fiebre	,878	,435	4,075	1	,044*	2,405	1,026	5,638
Pérdida de apetito	1,229	,515	5,700	1	,017*	3,417	1,246	9,369
Dolor agudo	-1,702	,378	20,239	1	,000***	,182	,087	,383
Articulaciones dolorosas	-3,613	1,062	11,574	1	,001**	,027	,003	,216
Somnolencia	1,607	,761	4,466	1	,035*	4,990	1,124	22,156
Irritabilidad	1,713	,509	11,312	1	,001**	5,544	2,043	15,040
Llanto inusual	1,619	,633	6,551	1	,010*	5,049	1,461	17,447

Nota: B= coeficiente logístico; Wald= test de Wald; gl= grados de libertad; ET= error típico; Sign.= significación; Exp (B)= odds ratio; IC= intervalo de confianza; * p< ,05; **p< ,01; *** p< ,001; Inf.= inferior; Sup.= superior

Se observa asociación entre tener fiebre, pérdida de apetito, somnolencia, irritabilidad y llanto inusual, con tener 2 años o menos. También se observa asociación entre tener dolor agudo o articulaciones dolorosas y tener 3 o más años.

En la tabla no se han incluido las asociaciones no significativas que se han observado en las variables tener erupciones, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, convulsiones o palidez.

En este apartado de resultados se deja constancia de que no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre dosis administradas de la vacuna para prevenir la meningitis B y tener efectos secundarios, así como tampoco se observaron diferencias en función del sexo.

En relación al objetivo secundario se observa la asociación entre los efectos adversos y haber tomado o no paracetamol. Para ello se lleva a cabo un análisis univariable de regresión logística donde solo se ha dejado constancia de resultados significativos. En la tabla se muestran los resultados del análisis de regresión logística considerando "individualmente" (análisis univariable) cada uno de los efectos adversos de la vacuna para prevenir la meningitis B como variables predictoras; y la presencia/ausencia de haber tomado paracetamol como variable criterio. Resultados expresados a continuación en la Tabla 4.

Considerando variables significativas (p< ,05) se observa que tener fiebre, articulaciones dolorosas, irritabilidad o llanto inusual influyen significativamente en la probabilidad (log de odds) de haber tomado paracetamol, en mayor o menor medida según se puede observar en las odds ratio (ExpB) de la Tabla 4. Se comprueba la asociación entre estas variables y haber tomado paracetamol. En la tabla no se han incluido las asociaciones no significativas que se han observado en las

Tabla 4. Regresión logística individualizada (análisis univariable) de cada efecto adverso de la vacuna para prevenir la meningitis B sobre la variable criterio haber tomado paracetamol

Efectos adversos	B	ET	Wald	gl	Sign.	Exp(B)	IC 95 % EXP(B)	
							Inf.	Sup
Fiebre	1,218	,359	11,532	1	,001**	3,380	1,674	6,827
Articulaciones dolorosas	1,455	,687	4,492	1	,034*	4,286	1,116	16,461
Irritabilidad	,892	,341	6,849	1	,009**	2,440	1,251	4,759
Llanto inusual	1,602	,429	13,931	1	,000***	4,965	2,140	11,516

Nota: B= coeficiente logístico; Wald= test de Wald; gl= grados de libertad; ET= error típico; Sign.= significación; Exp (B)= odds ratio; IC= intervalo de confianza; * p< ,05; **p< ,01; *** p< ,001; Inf.= inferior; Sup.= superior

variables pérdida de apetito, dolor agudo local, erupción, somnolencia, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, convulsiones, palidez o tiempo de duración de efectos adversos.

Discusión

El efecto beneficioso que la vacunación tiene sobre la infancia en la prevención de las enfermedades transmisibles es indiscutible. La consecución de vacunas seguras, eficientes y costo eficaces ha de ser una prioridad para los Sistemas de Salud incluido el de España.

En otros países de Europa, como en Inglaterra, se está vacunando de forma sistemática desde el año 2015 con tres dosis de vacuna para prevenir la meningitis B en población pediátrica, y este programa 4CMenB se ha asociado con un efecto positivo continuo contra la meningopatía y la protección de esta vacuna se ha demostrado durante al menos dos años (9). Esta línea de actuación ha sido asumida por la comunidad autónoma de Castilla y León, que ha incluido vacunación a los 3, 5 y 12 meses en Calendario Oficial de Vacunaciones (10), aprobada por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (11).

Desde que se comenzó a vacunar en el Área de Palencia, y hasta mayo de 2018, se han administrado 13.123 dosis, que representan el 27,58 % del total de dosis de toda la comunidad de Castilla y León (47.576) (12). El dato constata el aumento percibido como carga asistencial en el número de consultas de enfermería, puesto que la cifra de vacunas administradas supuso igual número de citas adicionales a las ya establecidas por calendario oficial vacunal y/o revisiones del niño sano. En el mismo estudio de esta comunidad autónoma, el 0,01% de los vacunados pertenecía a grupo de riesgo, lo que no difiere de los presentes resultados.

Por otro lado, en España, el estudio de las cepas de meningococo B ha sido del 68,67% (IC 95% 47,77-85,59), más bajas que en los demás países europeos por lo que la efectividad de la vacuna sería inferior a la de otros países (13,14). En esta línea el documento del Ministerio de Sanidad de marzo de 2016 no ha recomendado una vacunación sistemática de la meningitis B (6).

La indicación de las vacunas está sujeta por ley a prescripción médica, lo que incluye la libertad de prescripción, por lo que resulta llamativo el porcentaje de padres que afirma recibir la recomendación de la vacuna por un familiar o amigo (superior a las veces que le fue recomendado por la enfermera) y a los que se les dispensó la vacuna sin tener que presentar la receta emitida por su pediatra. La divulgación sobre vacunas por redes sociales (blogs, WhatsApp, etc.) al margen del respaldo de los profesionales sanitarios es una tarea de vigilancia continua, tanto por defectos de vacunación promovidos por los movimientos antivacunas como por exceso, por la divulgación de bulos o creación de alarmas sociales no justificadas, como ocurrió en este caso ante el desabastecimiento temporal de la vacuna.

La aparición de fiebre tras la administración de vacunas en la infancia es común. En el presente estudio la mayoría de los niños vacunados que presentó fiebre como efecto secundario fueron los menores de 2 años, concordante con el estudio canadiense de 2018 (15), y el efecto adverso más habitual en estos casos fue el dolor agudo local en mayores de 2 años mientras que en el ensayo realizado por Primula et al. (16) fue la fiebre.

La administración de paracetamol preventivo no parece disminuir la aparición de fiebre y sí está relacionado con la frecuencia de aparición de la misma, lo mismo que con aparición de irritabilidad, articulaciones dolorosas y llanto inusual. Los presentes resultados difieren significativamente con los dos mencionados anteriormente en cuanto a la administración de paracetamol preventivo y la aparición de fiebre, paradójicamente resultó que aquellos que no tomaron paracetamol preventivo fueron los casos que no sufrieron fiebre, mientras que en la bibliografía encontrada la administración de paracetamol prevenía la fiebre (17,18). Se abre una vía de investigación en este sentido para aclarar la recomendación de toma preventiva de paracetamol al vacunar para prevenir la meningitis B.

Como limitaciones del estudio es preciso indicar que se ha utilizado un cuestionario *ad-hoc* pertinente para los objetivos del estudio. Las búsquedas bibliográficas se han limitado a los idiomas inglés y castellano.

Líneas futuras de investigación: a fecha de finalización del presente trabajo comenzará un estudio de costo/eficacia de vacuna para prevenir la meningitis B en España (19). Se espera que de sus resultados puedan salir recomendaciones que respalden la importancia de criterios unificados para una correcta vacunación en la infancia en la prevención de EMI por meningococo B.

Conclusiones

Se concluye que según el presente estudio existen efectos adversos en la vacunación para prevenir la meningitis B, siendo los más frecuentes el dolor agudo local, la irritabilidad, la fiebre y el llanto inusual; observando que la administración de paracetamol preventivo no parece disminuir la aparición de fiebre y está relacionado con la frecuencia de aparición de la misma y de otros efectos adversos. Resultan necesarios más estudios que confirmen o refuten estos resultados.

Para finalizar esta discusión, los autores del estudio opinan que es necesario consensuar una estrategia de vacunación lo más global posible, incluyendo varios países para que pueda indicarse qué estrategia seguir en la vacunación y prevenir la incidencia por enfermedad meningocócica del serogrupo B (18).

Agradecimientos

Al personal de enfermería pediátrica de todas las Zonas Básicas de Salud que ha participado en el estudio, por su colaboración en la entrega y recogida de cuestionarios.

Bibliografía

- [1] Grupo de trabajo vacunación frente a EMI de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a enfermedad meningocócica invasiva. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud [internet]. Madrid. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [citado 8 nov 2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf
- [2] Annual Epidemiological Report for 2016 Invasive meningococcal disease. Ecdc.europa.eu. [internet]. 2018 [citado 8 nov 2020]. Disponible en: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2016-invasive-meningococcal-disease_1.pdf
- [3] Harrison LH, Stephens DS. Good News and Bad News- 4CMenB Vaccine for Group B Neisseria meningitidis. N Engl J Med. 2020; 382:376-8. Doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMe1916440>
- [4] Autorizada en Europa la comercialización de la vacuna frente al meningococo B. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunasaep.org. [internet]. 2013 [citado 8 nov 2020]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/autorizada-en-europa-la-comercializacion-de-la-vacuna-frente-meningococo-b>
- [5] Ficha del producto: Bexsero suspensión inyectable en jeringa precargada Vacuna meningocócica del grupo B (ADNr, de componentes, adsorbida). Ema.europa.eu. [internet]. 2012 [citado 8 nov 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
- [6] Recomendaciones de vacunación frente a la enfermedad meningocócica invasiva [internet]. Madrid: Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2015. [citado 8 nov 2020]. Disponible http://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_Vacunacion_Meningococo.pdf
- [7] Grupo de trabajo Vacunación en población adulta y grupos de riesgo. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones [internet]. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018. [citado 8 nov 2020]. Disponible en: https://www.google.com/url?sa=t&trct=j&eq=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKewituoC0vazsAhXE6eAKHXpHCYsQFjADegQIBxAC&url=https%3A%2F%2Fwww.msbs.gob.es%2Fprofesionales%2FsaludPublica%2FprevPromocion%2Fvacunaciones%2FprogramasDeVacunacion%2Fdocs%2Fvacunacion_poblacion_adulta.pdf&usq=AOvVaw3DjsanlzZZu9j7fDadMKcX
- [8] Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la AEP sobre la vacunación frente al meningococo B (Bexsero®). Vacunasaep.org. [internet] 2015 [citado 8 nov 2020]. Disponible en: https://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/recomendaciones_cav-aep_meningococo_b.pdf
- [9] Ladhani SN, Andrews N, Parikh SR, Campbell H, White J, Edelstein M, Bai X, et al. Vaccination of Infants with Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in England. N Engl J Med. 2020; 382:309-17. Doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1901229>
- [10] León J. Disposición en HTML BocyL-D-25042019-41. Boletín Oficial de Castilla y León. BocyL.jcyl.es. [Internet]. 2019 [citado 8 nov 2020]. Disponible en: <http://bocyl.jcyl.es/html/2019/04/25/html/BOCYL-D-25042019-41.do>
- [11] Vacuna Meningococo B. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunasaep.org [internet] 2014 [citado 8 nov 2020]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-meningococo-b>

- [12] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (MSCBS). Profesionales. Vacunación meningococo- vacunaciones. Madrid: MSCBS; 2017.
- [13] Delgado M, Domínguez A. Pros y contras de la vacunación frente a la enfermedad por meningococo B. *Med Clin (Barc)*. 2018; 150(3):109-13. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.07.018>
- [14] Isaacs D. Meningococcal B vaccine efficacy. *J. Paediatr. Child Health*. 2017; 102:881-215. Doi: <https://doi.org/10.1111/jpc.13577>
- [15] De Serres G, Billard MN, Gariépy MC, Rouleau I, Toth E, Landry M, et al. Short-term safety of 4CMenB vaccine during a mass meningococcal B vaccination campaign in Quebec, Canada. *Vaccine* 2018 Dec 18; 36(52):8039-46. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.095>
- [16] Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Toneatto D, Kohl, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I) Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Human Vaccines & Immunotherapeutic* 1993-2004; July 2014; 10:7. Doi: <http://doi.org/10.4161/hv.28666>
- [17] Sridhar S, Greenwood B, Head C, Plotkin SA, Sáfadi MA, Saha S, et al. Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2015; 17(11):1334-46. Doi: [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00217-0](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00217-0)
- [18] España inicia su propio estudio para comprobar la efectividad de Bexsero. *Redacción Médica* [internet] 2019 [citado 8 nov 2020]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/ministerio-sanidad/bexsero-espana-inicia-un-nuevo-estudio-a-gran-escala-sobre-su-efectividad-2036>