

Efectividad de la vacuna VA-MENGOC-BC[®] contra cepas heterólogas de meningococo B

Rolando Ochoa-Azze,^{1,2*} Luis García-Imia²

¹ Departamento de Inmunología. Universidad Médica de La Habana. Ave. 31 y 146, Playa, La Habana, Cuba.

² Instituto Finlay. Ave 27 No. 19805 entre 198 y 202 La Lisa, La Habana, Cuba.

email: ochoa@finlay.edu.cu

La efectividad de las vacunas de vesículas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* serogrupo B ha sido cuestionada por algunos investigadores, limitándola a la cepa vacunal. VA-MENGOC-BC[®] es una vacuna antimeningocócica basada en dicha tecnología. Presentamos un metaanálisis de estudios realizados en diferentes contextos epidemiológicos, evaluando su efectividad contra cepas heterólogas de meningococo B en varios grupos de edades. Se demuestra que la vacuna es efectiva contra cepas homólogas, heterólogas y de diferentes complejos clonales.

Palabras claves: *Neisseria meningitidis*, enfermedad meningocócica, vacunas, serogrupo B.

Introducción

En diferentes foros científicos se ha discutido la protección inducida por vacunas de vesículas de membrana externa de meningococo B. Muchos investigadores consideran que están limitadas a las cepas vacunales y que por ello se requiere de vacunas de nueva generación que garanticen una amplia reactividad cruzada, como son aquellas que incluyen proteínas recombinantes de membrana externa (1).

En este contexto tenemos la vacuna VA-MENGOC-BC[®], basada en vesículas de membrana externa de la cepa B:4:P1.19,15: L3,7,9. En su carácter de vacuna bivalente, incluye polisacárido capsular de meningococo C (2). En este trabajo nos proponemos analizar su efectividad contra diversas cepas de meningococo B en varios grupos de edades.

Métodos

Se realiza un metaanálisis con los resultados de ensayos clínicos y otros estudios en los que se evaluó el impacto de la aplicación de VA-MENGOC-BC[®] en diferentes contextos epidemiológicos, en Cuba, Brasil, Uruguay y Colombia. Se evalúa su efectividad en distintos grupos de edades contra cepas de meningococo B diferentes a la vacunal. Además, se analiza el impacto de la vacunación en la distribución de cepas de *Neisseria meningitidis* en enfermos y portadores cubanos, durante los períodos pre y posvacunación.

Resultados y Discusión

Para analizar la efectividad de VA-MENGOC-BC[®], hay que conocer, ante todo, su composición. Debemos destacar que sus vesículas de membrana externa han sido obtenidas a partir de una cepa hipervirulenta, causante del gran brote epidémico surgido en Cuba a finales de la década de los años 80 del pasado siglo. Conceptualmente pudiera considerarse una vacuna “hecha a la medida” (del inglés tailor-made) atendiendo a que la mayor parte de los casos correspondían a la cepa B:4:P1.19,15. Sin embargo, desde su concepción, se tuvo en cuenta la necesidad de que expresara proteínas presentes en diversas cepas de meningococo B y que potencialmente fuera capaz de inducir protección, no solo contra cepas homólogas, sino heterólogas, requisitos considerados en la selección de la cepa vacunal y el desarrollo del know-how productivo.

Esta vacuna contiene al menos 31 diferentes proteínas de meningococo B. Incluye: PorA, PorB, Opa, Opc, Tbp, NspA, NadA, FbpA, ATP-sintetasas, bacterioferritinas, proteínas de shock térmico, proteínas ribosomales, entre otros constituyentes, muchos de ellos presentes en diversas cepas de meningococo (3). Por otra parte, un estudio publicado durante el año 2014 por investigadores de la Universidad de Southampton (Reino Unido) y de la compañía farmacéutica multinacional GlaxoSmithKline, identificó en las vesículas de membrana externa novedosos antígenos, tales como:

* Dr. en Medicina. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor e Investigador Titular.

exopolifosfatasa, gamma-glutamyltranspeptidasa y de particular interés una proteína con capacidad de unión a las superficies celulares. Además, demostraron que VA-MENGOC-BC® induce anticuerpos bactericidas con amplia reactividad cruzada (4).

Discutiremos sus resultados en la práctica médica, evaluando el impacto sobre la enfermedad. En este sentido, VA-MENGOC-BC® es la vacuna contra el meningococo B con mayor experiencia de uso en diversos escenarios.

Alcanzó una eficacia de 83% en el ensayo clínico fase III realizado en niños y adolescentes cubanos entre 10 y 16 años de edad. Un resultado similar se alcanzó en un estudio de casos y controles en niños menores de 4 años de edad.

Luego de su aplicación masiva y ser incluida en el esquema cubano de vacunación, las tasas de morbilidad descendieron, desde 14,4 x 100.000 habitantes durante el período epidémico hasta <0,1 x 100.000 habitantes. En los menores de 6 años de edad las tasas de morbilidad eran extremadamente elevadas, entre 48 y 120 x 100.000 habitantes, alcanzándose también una reducción significativa (2).

Asimismo, VA-MENGOC-BC® se ha usado ampliamente en diversos países. Los escenarios epidemiológicos difieren, por supuesto, del cubano, en muchos casos con una amplia circulación de cepas heterólogas.

Discutiremos, a continuación, algunos resultados clínicos de VA-MENGOC-BC® en diferentes contextos:

En Sao Paulo, Brasil, Cassio de Moraes y colaboradores, analizaron la efectividad de VA-MENGOC-BC® en la prevención de la enfermedad meningocócica, mediante un estudio de casos y controles ambispectivo en niños entre 3 meses y 6 años de edad, realizado a inicios de la década del 90 del pasado siglo.

La efectividad reportada fue de 73% en los niños mayores de 4 años de edad, del 53% en los niños entre 2 y 4 años de edad e inferior al 50% en los menores de 2 años. Aunque los autores identificaron en su investigación sesgos en la selección de los casos y los controles que pudieran subestimar el grado de protección, sobre todo en la rama retrospectiva de la investigación. Así, al limitar el análisis al estudio prospectivo, la efectividad en los niños más pequeños superó el 55%.

Las cepas de meningococo diferentes a la vacunal fueron responsables de alrededor del 60% de los casos

de enfermedad meningocócica en todos los grupos de edad.

La efectividad, al menos en los niños mayores de 4 años de edad, fue muy superior al porcentaje de cepas homólogas, de ahí que concluyeran que la vacuna es capaz de proteger contra diversas cepas heterólogas: “The finding suggest that the vaccine can provide protection against some serogroup B meningococcal strains other than the vaccine type-strain” (5). En la Tabla 1 puede observarse la gran diversidad de cepas causantes de enfermedad en el grupo control no vacunado.

Sin embargo, otros estudios realizados en Brasil durante esos años con VA-MENGOC-BC®, demostraron una mayor efectividad en la prevención de enfermedad meningocócica (Tabla 2).

En la Ciudad de Rio de Janeiro, un estudio de casos y controles retrospectivo, llevado a cabo por Noronha y colaboradores en niños entre 6 meses y 9 años de edad, demostró una elevada efectividad en los niños mayores de 2 años, siendo ligeramente inferior en los menores, aunque superior a lo reportado por Cassio de Moraes.

Por otra parte, la protección inducida por la vacuna se incrementó significativamente en los niños menores de 2 años de edad con cuadros clínicos severos (67%). Debemos destacar que la definición de caso usada, incluye aquellos con cuadro clínico compatible, aún y cuando

Tabla 1. Clasificación en serotipo y subtipo de cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B aisladas en pacientes. Sao Paulo, Brasil, junio 1990-junio 1991.

Serotipo:subtipo	No (%)
B:4:P1.15	39 (41,9)
B:4:P1.NST	16 (17,2)
B:NT:P1.NST	7 (7,5)
B:8:P1.NST	4 (4,3)
B:NT:P1.15	3 (3,2)
B:2b:P1.NST	2 (2,15)
B:15:P1.15	2 (2,15)
B:2b:P1.2	1 (1,1)
B:4:P1.2	1 (1,1)
B:8:P1.15	1 (1,1)
B:15:P1.NST	1 (1,1)
Desconocido	16 (17,2)
Total	93 (100)

NT = No tipable

NST = No subtipable

Tabla 2. Efectividad de VA-MENGOC-BC® en la prevención de casos de enfermedad meningocócica en diferentes escenarios epidemiológicos.

Lugar/Fecha	Lugar/Fecha	Lugar/Fecha	Lugar/Fecha
7 Provincias/Cuba (1987-1989)	10 – 16 años	Prospectivo, doble ciego, controlado	83%
14 Provincias/Cuba (1989-1994)	3 meses – 4 años	Casos y Controles	81%
Santa Catarina/Brasil (1990-1992) *	3 meses – 7 años	Cohorte	<2 años 55% 2-4 años 62% >4 años 78%
Rio de Janeiro/Brasil (1990-1992) **	6 meses – 9 años	Casos y Controles	<2 años 53% 2-4 años 77% >4 años 80%
Antioquia/Colombia (1991-1994)	3 meses – 4 años	Cohorte	98%

* Efectividad estimada teniendo en cuenta los casos de enfermedad meningocócica con criterio clínico y de laboratorio. Una pequeña proporción de los casos fue seroagrupada; en ellos, la efectividad contra el serogrupo B en los menores de 4 años de edad fue del 66% y de 88% en los mayores de 4 años.

** Efectividad estimada según la definición de caso de enfermedad meningocócica: criterio bacteriológico, inmunológico o solamente clínico sin confirmar por el laboratorio. La efectividad ajustada a los cuadros clínicos más severos fue del 67% en los niños menores de 2 años de edad.

no estén confirmados por pruebas microbiológicas o inmunológicas (6).

En el estado de Santa Catarina, Costa y colaboradores realizaron un estudio de cohorte retrospectivo; la efectividad reportada fue similar, aunque aumenta cuando se limita el análisis a los casos que pudieron ser clasificados como *Neisseria meningitidis* serogrupo B: 66% en los niños entre 3 meses y 4 años de edad y 88% en los mayores de 4 años. Si se evaluara en base a las tasas de mortalidad, la efectividad ascendería al 76% en los grupos de edades evaluados (7).

Debemos destacar que en Rio de Janeiro, el 57% de los casos de enfermedad meningocócica correspondió al serogrupo B, pero solo el 6% se tipificó. El estudio realizado en Santa Catarina tenía muy pocos casos seroagrupados. Aunque en estas investigaciones no se precisan con exactitud las cepas circulantes, es altamente probable que sean semejantes a las aisladas en Sao Paulo, con amplia circulación de cepas heterólogas de meningococo B.

Por otra parte, el Ministerio de Salud de Brasil evaluó el impacto de la vacunación con VA-MENGOC-BC® en seis estados, incluyendo a los que hacíamos referencia, reportando una eficacia contra el serogrupo B del 72% en niños entre los 6 y 83 meses de edad (8).

La efectividad reportada en Brasil es significativa, máxime teniendo en cuenta las características geográficas y epidemiológicas de este país, que reproduce a escala nacional todo el subcontinente. La gran diversidad de serosubtipos de meningococo apoya la protección

cruzada inducida por VA-MENGOC-BC® en los grupos de edades evaluados.

VA-MENGOC-BC® se empleó en Colombia durante la epidemia en Itagüí, Antioquia, en niños entre 3 meses y 4 años de edad. La efectividad calculada por diferentes métodos fue mayor del 98%, cifra superior a la reportada por investigadores cubanos y brasileños. Este resultado es muy importante, atendiendo a que este grupo de edad es el más vulnerable y no completamente maduro desde el punto de vista inmunológico (9). Si bien en este estudio no pueden precisarse las cepas responsables del brote, durante el mismo se aislaron tanto la cepa vacunal, como la cepa heteróloga B:8:P1.NST (10).

En Uruguay, la vacuna fue usada para controlar un brote epidémico entre los 4 y 19 años de edad, grupo de edad más afectado. Las tasas de morbilidad y mortalidad cayeron dramáticamente después de la vacunación en el departamento de Canelones. La morbilidad descendió de 7,4 x 100.000 habitantes en el período epidémico, hasta 0 en el posvacunal. Si bien el serosubtipo vacunal predominó en los casos más severos, se detectaron otras cepas causantes de enfermedad meningocócica (Tabla 3). Si alrededor de la mitad de las cepas aisladas en pacientes son heterólogas, entonces debemos considerar que la vacuna no se encuentra restringida estrictamente a la cepa vacunal (11).

La tasa de morbilidad en Montevideo, en el grupo de 4 a 19 años de edad, descendió ligeramente: de 4,6 x 100.000 habitantes en el período epidémico, hasta 3,4 x 100.000 habitantes en el posvacunal. La gran mayoría

de los casos (84%) correspondieron a cepas heterólogas (11).

Vale la pena aclarar que los autores de este estudio no pudieron calcular la efectividad de la vacuna por deficiencias en el registro individual de los niños vacunados, así como la ausencia de registros de los vacunados previamente a la campaña. Atendiendo al número de dosis aplicadas, se estima que la cobertura vacunal fue del 81% en Canelones y ligeramente inferior (73%) en Montevideo.

En el departamento de Canelones no se presentaron casos en los vacunados, lo que permite suponer que la efectividad fue muy alta en esta población, presumiblemente del 100%. En Montevideo, el 75% de los casos se detectaron en individuos que no recibieron las dos dosis planificadas de VA-MENGOC-BC®. Por otra parte, se logró reducir significativamente los casos fatales en el grupo vacunado, lo que también ha sido observado en otros estudios.

La incidencia de la enfermedad aumentó en el período posvacunal en los adultos mayores de 20 años, grupo de edad no vacunado, lo que indica que las cepas causantes del brote continuaban circulando.

Para evaluar la efectividad de VA-MENGOC-BC® contra cepas heterólogas de meningococo B, es necesario analizar integralmente los resultados de los estudios clínicos, sobre todo los realizados en Brasil en diferentes grupos de edades. Observamos que su efectividad fue de alrededor del 80% en los individuos que rebasan los 4 años de edad, entre el 60 y el 80% en los niños de 2 hasta 4 años y entre el 50 y el 70% en los niños menores de 2 años de edad. No obstante, los resultados reportados en Colombia y Uruguay, sugieren que pudieran ser mayores.

La superior efectividad en los grupos de mayor edad, pudiera estar relacionado con la maduración del sistema inmune, pero hay que considerar que aumenta la exposición a *Neisseria meningitidis*, o bien por adquirir el estado de portador o contacto cercano con portadores, bien en el hogar o la escuela (y el trabajo en el caso de los adultos). En este escenario, se incrementaría el efecto de refuerzo inducido contra componentes de la vesícula de membrana externa, comunes a diferentes cepas. Sin embargo, no se deben menospreciar los niveles de protección alcanzados por debajo de los 4 años de edad.

Debe tenerse en cuenta que el esquema de inmunización empleado fue de dos dosis, separadas por un intervalo

Tabla 3. Clasificación en serotipo y subtipo de cepas de *Neisseria meningitidis* serogrupo B aisladas en pacientes. Canelones, Uruguay, abril 2000-marzo 2003.

Serotipo:subtipo	Período preepidémico	Período epidémico	Total prevacunal	Período posvacunal *
	No (%)	No (%)	No (%)	No (%)
B:4,7:P1.15,19	3 (42,8)	7 (46,6)	10 (45,5)	3 (37,5)
B:4,7:P1.NST		1 (6,7)	1 (4,5)	
B:4:P1.14				1 (12,5)
B:19:P1.NST		1 (6,7)	1 (4,5)	
B:19:P1.14	1 (14,3)		1 (4,5)	
B:19,14:P1.17,1	1 (14,3)	1 (6,7)	2 (9,1)	
B:15:P1.16		2 (13,3)	2 (9,1)	
B:15:P1.7,16				1 (12,5)
B:2b:P1.10	1 (14,3)		1 (4,5)	
B:NT:P1.5,2				1 (12,5)
B:1:P1.NST				1 (12,5)
B:1:P1.9	1 (14,3)		1 (4,5)	
No clasificado		3 (20)	3 (13,6)	1 (12,5)
Total	7 (100)	15 (100)	22 (100)	8 (100)

NT = No tipable

NST = No subtipable

*Los casos detectados en el período posvacunal correspondieron a individuos de los grupos de edades no vacunados

de 6 a 8 semanas, y que algunas investigaciones han demostrado que tres dosis de vacunas de vesículas de membrana externa, como VA-MENGOC-BC[®], incrementan su inmunogenicidad contra cepas heterólogas, lo que pudiera ser necesario en los niños menores de 2 años de edad (12). Destacamos el estudio llevado a cabo por especialistas del “Imperial College School of Medicine” de Londres, que demostró la inmunogenicidad de VA-MENGOC-BC[®] contra diversas cepas de meningococo B y C en niños menores de un año de edad (13).

La caracterización fenotípica de las cepas aisladas en portadores durante las etapas epidémicas y posepidémicas, complementa los estudios dirigidos a valorar el papel de la vacunación como medida de intervención. En ese sentido, Martínez y colaboradores, caracterizaron cepas de *Neisseria meningitidis* durante 20 años (14). Demostraron que durante la etapa epidémica en Cuba predominó el serogrupo B (67,62%), el serotipo 4 (70,48%) y el subtipo P1.19,15 (61,91%) y que durante el período posvacunal prevalecieron las cepas no agrupables (NA) (79,65%), no tipables (NT) (70,8%) y no subtipables (NST) (34,36%). De esta forma, el fenotipo predominante durante la epidemia fue: B:4:P1.19,15: L3,7,9, modificándose favorablemente en el período posvacunal hacia el fenotipo NA:NT:P1. NST: L3,7,9.

También es importante examinar, con las nuevas herramientas de biología molecular, el impacto de la aplicación de la vacuna en la distribución de cepas en enfermos y portadores, en el período pre y posvacunación. En ese sentido, en la investigación publicada por Climent y colaboradores, se aislaron en Cuba cepas pertenecientes a 12 complejos clonales. La cepa principal causante del brote epidémico pertenece al complejo ST-32 (58,6% de los aislamientos). Se demostró que VA-MENGOC-BC[®] es efectiva contra: ST-32, ST-41/44, ST-8 y ST-11, entre otros. Asimismo, se modificó significativa y positivamente el estado de portador, disminuyendo los linajes hipervirulentos; predominando el complejo ST-53 común en portadores asintomáticos (15). Una conclusión similar se reporta en otro artículo, con la participación de prestigiosos especialistas de la Universidad de Oxford (Reino Unido) (16).

Consideramos que debe explorarse el impacto que pudiera tener en niños pequeños no vacunados, la modificación del estado de portador en los grupos vacunados de mayor edad.

Con respecto a su efectividad contra cepas de meningococo B, podemos concluir señalando que VA-MENGOC-BC[®] es una vacuna efectiva, tanto contra la cepa vacunal como contra cepas heterólogas y de diferentes complejos clonales, en diversos grupos de edades.

VA-MENGOC-BC[®] tiene más de 25 años de uso ininterrumpido y más de 65 millones de dosis aplicadas en diferentes países, con un excelente perfil de seguridad y eficacia. No hay ninguna otra vacuna contra meningococo B que pueda presumir de tal experiencia.

Referencias

1. Mc Neil LK, Zagursky RJ, Lin SH, Murphy E, Zlotnick GW, Hoiseith SR, et al. Role of Factor H Binding Protein in *Neisseria meningitidis* Virulence and Its Potential as a Vaccine Candidate to Broadly Protect against Meningococcal Disease. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 2013;77:234-52.
2. Sotolongo F, Campa C, Casanueva V, Fajardo E, Cuevas I, González N. Cuban Meningococcal BC Vaccine: Experiences & Contributions from 20 Years of Application. *MEDICC Review* 2007;9(1):16-22.
3. Uli L, Castellanos-Serra L, Betancourt L, Domínguez F, Barberá R, Sotolongo F, et al. Outer membrane vesicles of the VA-MENGOC-BC[®] vaccine against serogroup B of *Neisseria meningitidis*: Analysis of protein components by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. *Proteomics* 2006;6:3389-99.
4. Williams JN, Weynants V, Poolman JT, Heckels JE, Christodoulides M. Immuno-proteomic analysis of human immune responses to experimental *Neisseria meningitidis* outer membrane vesicle vaccines identifies potential cross-reactive antigens. *Vaccine* 2014;32(11):1280-6.
5. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *The Lancet* 1992;340:1074-8.
6. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the Direct Effectiveness of BC Meningococcal Vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: A Case-Control Study. *International Journal of Epidemiology* 1995;24(5):1050-7.
7. Costa E, Martins HJ, Klein CH. Avaliação da proteção conferida pela vacina antimeningocócica BC no Estado de Santa Catarina, Brazil, 1990/92. *Rev. Saúde Pública* 1996;30(5):460-70.
8. Costa EA. On the Controversy about the Efficacy of the Antimeningococcal B Vaccine: Methodological Pitfalls. *Cad Saúde Públ* 1995;11(2):332-5.
9. Galeano LA, Echeverry ML. Efectividad de una vacuna antimeningocócica en una cohorte de Itaguí Colombia, 1995. *Boletín Epidemiológico de Antioquia* 1996;20(2):110-8.
10. Echeverry ML, Malberty JA, Galeano LA, Sotolongo FT, Galguera MA, Montoya CM, et al. Respuesta inmune humoral a las proteínas de una vacuna antimeningocócica BC en un ensayo

- realizado en Antioquia, Colombia. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995;118(4):285-94
11. Pirez MC, Picon T, Galazka J, Rubio I, Montano A, Ferrari AM. Control de un brote epidémico de enfermedad meningocócica por *Neisseria meningitidis* serogrupo B. *Rev Med Uruguay* 2004;20:92-101.
 12. Boutriau D, Poolman J, Borrow R, Findlow J, Diez-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. *Clinical and Vaccine Immunology* 2007;14:65-73.
 13. Morley S, Cole M, Ison C, Camaraza MA, Sotolongo F, Anwar N, et al. Immunogenicity of a serogroup B meningococcal vaccine against multiple *Neisseria meningitidis* strains in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1054-61.
 14. Martínez I, Sierra G, Núñez N, Izquierdo L, Climent Y, Mirabal M. Caracterización de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas de portadores en Cuba durante 20 años. *Rev Cubana Med Trop* 2006;58(2):124-33.
 15. Climent Y, Yero D, Martínez I, Martín A, Jolley K, Sotolongo F, et al. Clonal Distribution of Disease-Associated and Healthy Carrier Isolates of *Neisseria meningitidis* between 1983 and 2005 in Cuba. *J Clin Microbiol* 2010;48(3):802-10.
 16. Climent Y, Urwin R, Yero D, Martínez I, Martín A, Sotolongo F, Maiden M, et al. The genetic structure of *Neisseria meningitidis* populations in Cuba before and after the introduction of a serogroup BC vaccine. *Infection, Genetics and Evolution* 2010;10:546-54.

Effectiveness of VA-MENGOC-BC[®] vaccine against heterologous strains of meningococcus B

Abstract

Vaccines based on outer membrane vesicles of *Neisseria meningitidis* serogroup B strains have been questioned by some researchers, who limit its effectiveness to the vaccine strain. VA-MENGOC-BC[®] is a meningococcal vaccine based on this technology. A meta-analysis of independent studies in different epidemiological contexts is used to assess the clinical effectiveness of the vaccine against heterologous serogroup B strains in several age groups. In this paper we provide evidence supporting its effectiveness against homologous and heterologous strains from different clonal complexes.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, meningococcal disease, vaccines, serogroup B.

Recibido: Enero de 2016

Aceptado: Marzo de 2016