

Seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de una nueva vacuna de polisacáridos meningocócicos en adultos jóvenes cubanos

Rossana Estruch-de la Guardia,^{1*} Belkis Aracely Barrera-Suarez,² Mayelín Mirabal-Sosa,¹ Marlene Armesto-del Río,¹ Hilda María García-Sánchez,¹ Bárbara Cedré-Marrero¹

¹ Instituto Finlay. Ave 27 No. 19805 entre 198 y 202 La Lisa, La Habana, Cuba.

² Policlínico Ernesto Che Guevara. UCI. La Lisa. La Habana. Cuba.

email: restruch@finlay.edu.cu

Se realizó un estudio aleatorizado, controlado y a doble ciegas, en 352 adultos jóvenes cubanos entre 18 y 35 años de edad, con el objetivo de evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad de una nueva vacuna de polisacáridos de *Neisseria meningitidis* serogrupos A, C y W₁₃₅, producida por el Instituto Finlay de Vacunas (La Habana, Cuba), con respecto a su similar comercial Mencevax® ACW de Glaxo Smith Kline. Se tomaron muestras de suero antes y 28 días después de la vacunación. La reactogenicidad de ambas vacunas fue similar. Los síntomas y signos, tanto locales como generales fueron leves y aparecieron principalmente durante las primeras 48 h después de la vacunación. Ningún sujeto presentó eventos adversos graves durante los 28 días del período de vigilancia. La vacuna en estudio mostró ser segura y poco reactogénica; sus porcentajes de seroconversión a los 28 días posteriores a la vacunación fueron de: 92,19 % para el serogrupo A, 88,89 % para C y 90,06 % para W₁₃₅. No se detectaron diferencias con respecto a la seroconversión. La seroprotección alcanzada con la vacuna en estudio fue de 98,44 %, 91,81 % y 95,32 % para los serogrupos A, C y W₁₃₅ respectivamente y no fue inferior con respecto a la vacuna control para los tres serogrupos estudiados.

Palabras clave: vacuna de polisacáridos, meningococo, ensayos clínicos, reactogenicidad, inmunogenicidad.

Introducción

La enfermedad meningocócica (EM) constituye aún un problema de salud pública en muchas regiones del mundo, de los 13 serogrupos en los que se clasifica *Neisseria meningitidis*, cinco causan más del 90 % de los casos; los serogrupos A, B, C, Y y W₁₃₅. En determinadas regiones y países, las tasas de incidencia pueden alcanzar cifras de 1000 casos por 100000 habitantes o el 1 % de la población y la letalidad puede llegar al 10-20 % (1).

El meningococo del serogrupo A es de todos ellos el más propenso a causar grandes epidemias cuyas cifras llegan a ser enormes, por solo citar un ejemplo, durante 1996 la epidemia en el África Subsahariana abarcó 200000 casos (y de seguro hay un subregistro), de ellos más de 20000 muertos. Este serogrupo está presente también en China, India, Mongolia, Nepal y Rusia.

Por primera vez se observaron en el cinturón de la meningitis en África casos esporádicos de meningitis causados por el serogrupo W₁₃₅ en 1981 (2). Los viajes internacionales y la migración facilitan la rápida propagación intercontinental de la EM. El serogrupo W₁₃₅ es la causa de brotes sobre todo en Asia y África,

asociados con las peregrinaciones durante la Hajj en Arabia Saudita (3). Desde el 2000, se observaron cambios en el predominio de este serogrupo. Durante el período 2001-2003, ocurrió la mayor epidemia en Burkina Faso (4-6). A partir de estos lugares se diseminó por diferentes países. En el año 2000 se registraron brotes causados por el serogrupo W₁₃₅ en varios países europeos (Inglaterra, Francia, Alemania, Bélgica, Suiza, Noruega, Finlandia, Holanda y Suecia), luego de una peregrinación islámica (7-9).

Las altas tasas, la persistencia, la amplia difusión de este organismo, la emergencia del serogrupo W₁₃₅ y la posibilidad de futuras epidemias, generaron preocupación y un importante desafío a la comunidad internacional, al dirigir los esfuerzos mundiales a desarrollar vacunas trivalentes ACW₁₃₅ (GSK) y tetravalente ACYW₁₃₅ (Sanofi Pasteur) (10).

Existen vacunas de polisacáridos capsulares no conjugadas, específicas para estos serogrupos, tanto monovalentes (A), bivalentes (A y C), trivalentes (A, C, W₁₃₅) y tetravalentes (A, C, W₁₃₅, Y). Estas vacunas se utilizan extensivamente para el control de epidemias en numerosos países; demostraron ser seguras, con eventos

* Especialista en Higiene y Epidemiología, MSc en Salud Ambiental.

adversos locales leves, y efectivas en adultos y en niños mayores de 2 años. Además contribuyen a salvar muchas vidas, al reportarse tasas de seroconversión globales entre el 85-95 %. Cuando se introduce rápidamente, una campaña de vacunación reactiva en masa puede prevenir hasta un 70 % de los casos. Su uso extensivo para el control de epidemias de meningitis meningocócica se justifica por el elevado costo de las vacunas conjugadas, que no se encuentran disponibles en numerosos países con poblaciones de alto riesgo y condiciones de extrema pobreza (11).

El Instituto Finlay de Vacunas (La Habana, Cuba), produce los ingredientes farmacéuticos activos de la vacuna de polisacárido meningocócica ACW₁₃₅ no conjugados. Dicha vacuna se destina para países del África Subsahariana y otras regiones con emergencia sanitaria con el propósito de garantizar la inmunización en grupos susceptibles o de riesgo.

Este estudio tuvo el objetivo de evaluar la seguridad, reactogenicidad y la no inferioridad inmunogénica de la nueva vacuna de *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, W₁₃₅ con respecto a su similar comercial Mencevax® ACW en adultos jóvenes sanos de ambos sexos.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio aleatorizado, controlado, a doble ciegas, en adultos jóvenes cubanos aparentemente sanos de 18 a 35 años de edad, entre mayo y junio del 2011. Se reclutaron individuos de la Universidad de Ciencias Informáticas (UCI) del municipio La Lisa, La Habana, con el objetivo de evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad de una nueva vacuna de polisacáridos, producida por el Instituto Finlay de Vacunas (Lotes 113 VMH 001Z, 113 VMH 002Z, 113 VMH 003Z), con respecto a su similar comercial Mencevax® ACW (Lote AMENAO22AA) de Glaxo SmithKline, empleada como control.

El estudio se realizó siguiendo los principios éticos que se recogen en la declaración de Helsinki. La aprobación y el control del cumplimiento de estos requisitos se realizaron por el Comité ético para las investigaciones en humanos del Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Se brindó la información previa y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los voluntarios.

Como criterios de exclusión se establecieron: presentar alguna enfermedad aguda o crónica, estar bajo tratamiento

inmunomodulador, haber recibido alguna vacuna u otro medicamento experimental 30 días antes de comenzar el ensayo o durante su desarrollo, embarazo o lactancia, temperatura axilar mayor que 37,5 °C al inicio del estudio.

Se distribuyeron los sujetos aleatoriamente en dos grupos y se inmunizaron con una dosis de 0,5 mL por vía subcutánea de la vacuna experimental o la vacuna control. Se tomaron muestras de suero antes y 28 días después de la vacunación y se almacenaron a -20 °C hasta su procesamiento.

Este ensayo clínico se registró en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos que está incluido en la Plataforma del Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Número de identificación único: RPCEC00000203.

Evaluación de la seguridad

Se evaluó la ocurrencia o no de eventos adversos graves, mediante una vigilancia activa durante 96 h, en los primeros 50 voluntarios que se incluyeron en el estudio. Una vez transcurridos los 4 días establecidos, se terminó de incluir el total de voluntarios en los cuales se evaluó la seguridad durante los 28 días que duró el estudio.

Evaluación de la reactogenicidad

Se realizó por vigilancia activa durante los primeros 7 días mediante el registro de síntomas y signos esperados y no esperados, en el cuaderno de recogida de datos, previamente diseñado. También se realizó vigilancia pasiva durante los 28 días siguientes a la vacunación. Los eventos adversos locales previstos en el estudio fueron el dolor, enrojecimiento e induración en el sitio de la inyección. Los generales incluyeron la fiebre, cefalea, somnolencia y fatiga.

Evaluación de la inmunogenicidad

Se empleó el ensayo bactericida en suero, una microtécnica basada en la reacción antígeno-anticuerpo mediada por el complemento, considerada la prueba de oro para evaluar la capacidad de las vacunas antimeningocócicas, de inducir anticuerpos con actividad lítica sobre *N. meningitidis* (12,13) y es el correlato serológico primario en el desarrollo de la vacunas antimeningocócicas (14,15).

A los voluntarios seleccionados se les extrajo sangre antes y 28 días después de la administración de una única dosis de vacuna para la determinación del título de anticuerpos. La seroconversión se definió como el incremento de

4 veces o más del título de anticuerpos bactericidas a los 28 días después de la vacunación con relación al título inicial (T0).

Se emplearon como cepas blanco la F8238 (serogrupo A), la C11 (serogrupo C) y la S4383 (serogrupo W₁₃₅).

Métodos estadísticos

Se estimó un tamaño muestral de 352 adultos jóvenes, con una relación 1:1 entre el grupo tratado con la vacuna experimental y el grupo control (176 en cada grupo). Se determinó la frecuencia de síntomas locales y generales, tanto esperados como no esperados, y su relación según su causalidad. El total de la muestra fue utilizada para evaluar la no inferioridad de la vacuna en estudio con respecto a la comercial para los serogrupos C y W. Una submuestra de 132 voluntarios (66 en cada grupo) fue utilizada para evaluar la no inferioridad de la vacuna en estudio con respecto a la comercial para el serogrupo A. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la instrucción Proc Power del programa SAS (Statistical Analysis System), versión 9.1.3 para Windows y se asumió que después de la inmunización al menos el 85 % de los voluntarios superarían los niveles de anticuerpos relacionados con protección (títulos $\geq 1:8$) para los serogrupos C y W₁₃₅ y al menos un 95 % para el serogrupo A, con una potencia del 80 %, un nivel de significación del 5 %, un límite de no inferioridad del 10 % y un 10 % de pérdidas.

Se calcularon los títulos medios geométricos (TMG) antes y 28 días después de la vacunación con sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95 %.

El análisis principal estuvo basado en una prueba unilateral que permitió evaluar la no inferioridad de la vacuna en estudio con respecto a la vacuna comercial de acuerdo a los objetivos del estudio ($\alpha=0,05$). Se computaron intervalos de confianza al 95 % que permitieron estimar

las diferencias entre los porcentajes de seroprotección entre grupos para cada serogrupo.

Para cada grupo en estudio (vacuna en estudio o comercial), cada serogrupo y en cada tiempo, se tabularon los porcentajes de individuos que estuvieron seroprottegidos y que seroconvirtieron. Se calcularon las medias geométricas de los títulos de anticuerpos e intervalos de confianza del 95 % para estas.

Se realizaron comparaciones entre los logaritmos de los títulos de anticuerpos usando ANOVA de un factor entre grupos de estudio y la prueba de los rangos de Wilcoxon para comparaciones entre muestras pareadas y la prueba U de Mann Whitney para muestras no pareadas ($\alpha=0,05$).

Resultados

Las pérdidas de voluntarios o del número de muestras de suero útiles no sobrepasaron el 20 % planificado. La reactividad se estudió en los 352 adultos reclutados. Los eventos adversos esperados (EAE) y no esperados (EANE) fueron seguidos en los 352 sujetos durante los 28 días previstos en el protocolo. Fue mayor el porcentaje de voluntarios sin síntomas. Se detectaron diferencias entre grupos con respecto a estos porcentajes ($p=0,0007$).

De los 352 voluntarios incluidos en la cohorte de reactividad, el 77,56 % no presentaron eventos adversos (Tabla 1).

Los síntomas y signos esperados, tanto locales como generales fueron leves. Todos los síntomas locales aparecieron en las primeras 24 h y terminaron antes de las 48 h.

El síntoma local que se observó con mayor frecuencia fue el dolor, el síntoma enrojecimiento se presentó solo en 11 voluntarios vacunados con ACW₁₃₅ en

Tabla 1. Incidencia de los eventos adversos esperados y no esperados.

Grupo	N	Sin síntomas		Con EAE-síntomas locales		Con EAE-síntomas generales		Con EANE	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Mencevax® ACW	175	149	85,14	19	10,86	3	1,71	5	2,86
ACW ₁₃₅	177	124	70,06	35	19,77	11	6,21	8	4,52
Total	352	273	77,56	54	15,34	14	3,98	13	3,69

Sin Síntomas: Se detectan diferencias entre grupos, $p=0,000693632$.

Con EAE-Síntomas Locales: Se detectan diferencias entre grupos, $p=0,02028419$.

Con EAE-Síntomas Generales: No se detectan diferencias entre grupos, $p=0,05259737$.

Con EANE: No se detectan diferencias entre grupos, $p=0,4082415$.

Tabla 2. Incidencia de los eventos adversos esperados locales los primeros 7 días después de la vacunación.

Eventos adversos	Grupos				p-valor
	Mencevax® ACW N=175		ACW ₁₃₅ N=177		
	n	%	n	%	
Enrojecimiento	0	0	11	6,21	0,0023
Induración	1	0,57	5	2,82	0,2148
Dolor	19	10,86	29	16,38	0,1753

Tabla 3. Incidencia de los eventos adversos esperados generales los primeros 7 días después de la vacunación.

Eventos adversos	Grupos				p-valor
	Mencevax® ACW N=175		ACW ₁₃₅ N=177		
	n	%	n	%	
Fiebre	0	0	1	0,56	1
Cefalea	3	1,71	9	5,08	0,1392
Somnolencia	0	0	1	0,56	1

Tabla 4. Seroprotección posvacunal por serogrupos.

Serogrupo	Grupo de estudio	N	Seroprotección		Prueba de no inferioridad (p)
			n	%	
A	Mencevax® ACW	62	62	100	2,62412e-08
	ACW ₁₃₅	64	63	98,44	
C	Mencevax® ACW	171	147	85,96	1,41223e-06
	ACW ₁₃₅	171	157	91,81	
W	Mencevax® ACW	171	160	93,57	1,025026e-06
	ACW ₁₃₅	171	163	95,32	

el grupo que recibió la vacuna control no se presentó enrojecimiento detectándose diferencias entre los dos grupos ($p=0,0023$) (Tabla 2).

Todos los eventos adversos generales fueron de carácter transitorio y remitieron espontáneamente. La incidencia de síntomas generales fue baja en los grupos de estudio. El síntoma que más se reportó fue la cefalea (Tabla 3).

Los síntomas generales que siguieron a la vacunación no se prolongaron más de 48 h. Los síntomas y signos no esperados fueron escasos, los más frecuentes correspondieron a infecciones respiratorias agudas, no relacionados con las vacunas que se utilizaron. No se reportaron eventos adversos graves.

Se evaluó la inmunogenicidad en las 347 muestras útiles para el laboratorio, de ellas 175 pertenecían a

voluntarios vacunados con la vacuna producida por el Instituto Finlay de Vacunas y 172 procedentes de voluntarios vacunados con Mencevax® ACW. Ambos grupos presentaron niveles prevacunales homogéneos para cada serogrupo ($p>0,05$).

Los porcentajes de seroconversión de la vacuna en estudio a los 28 días posteriores a la vacunación fueron de: 92,19 % para el serogrupo A, 88,89 % para C y 90,06 % para W₁₃₅. No se detectaron diferencias entre los grupos de estudio con respecto a la seroconversión ($p>0,05$).

Después de la vacunación el por ciento de voluntarios que recibieron la vacuna en estudio alcanzó títulos protectores $\geq 1:8$ en el 98,44 %, 91,81 % y 95,32 % para A, C y W₁₃₅ respectivamente. Se demostró la no

Tabla 5. Títulos de anticuerpos 28 días después de la vacunación por serogrupos de estudio.

Serogrupo	Grupo de estudio	N	Media			p
			Geométrica	Mínimo/	Máximo	
A	Mencevax® ACW	62	541,44	16	4096	0,03530
	ACW ₁₃₅	64	833,55	2	4096	
C	Mencevax® ACW	171	103,25	2	2048	0,09883
	ACW ₁₃₅	171	147,50	2	2048	
W	Mencevax® ACW	171	552,99	2	4096	0,3379
	ACW ₁₃₅	171	477,91	4	2048	

inferioridad de la vacuna en estudio con respecto a la vacuna control para cada serogrupo ($p < 0,0001$) (Tabla 4).

Se incrementaron además los títulos de anticuerpos para todos los serogrupos, además se debe destacar que los títulos alcanzados con la nueva vacuna fueron significativamente superiores a la vacuna control para el serogrupo A (Tabla 5).

Discusión

La epidemiología de la EM causada por los serogrupos de mayor incidencia varía: el grupo A es el responsable de grandes epidemias en África, la incidencia se aproxima a 1000 casos por cada 100000 habitantes (puede involucrar factores ambientales), mientras que los grupos B y C son los de mayor incidencia en los países industrializados y de reciente industrialización. Recientemente, los grupos W₁₃₅ y X (principalmente en África) y el grupo Y (en los Estados Unidos y otros países) emergen como importantes patógenos aislados (11-12).

En los países en desarrollo, como Gambia, se estima que el 2 % de todos los niños se mueren de meningitis antes de llegar a los 5 años de edad (13). Incluso con las unidades de cuidados intensivos con alta tecnología y la terapia con antibióticos, las tasas de mortalidad siguen siendo entre el 5-10 % en los países industrializados y alcanza hasta un 20 % en los países en desarrollo.

Entre el 10 % y el 20 % de las personas que sobreviven desarrollan secuelas neurológicas permanentes, como la epilepsia, retraso mental o sordera neurosensorial.

La estrategia actual de la OMS para el control de las epidemias de meningitis en el cinturón de la meningitis de África enfatiza en la vacunación masiva con vacunas de polisacáridos de meningococos y la interrupción de la cadena de transmisión.

La prevención de estas enfermedades se apoya en esquemas de vacunación con vacunas polivalentes que incluyen dos o más serogrupos, dirigidos a toda la población de riesgo.

Las vacunas del polisacárido contra los grupos A y C, y A, C, W₁₃₅ o A, C, Y, W₁₃₅, están disponibles y se comercializan. Las primeras vacunas capsulares acertadas del polisacárido contra los grupos A y C se desarrollaron hace 30 años en respuesta a epidemias de la meningitis entre reclutas militares en los Estados Unidos de América y fueron probadas extensamente en Europa, América Latina y África. Estas demostraron ser seguras y eficaces en la prevención de enfermedad del grupo C en los reclutas militares de Estados Unidos y en epidemias del grupo A durante campañas en África. Desde 2002, el serogrupo W₁₃₅, tiene en tensión epidémica algunos países de África. Esta situación alienta al desarrollo de vacunas trivalentes ACW₁₃₅ (14).

Estas vacunas planas no inducen memoria inmunológica y son muy poco inmunogénicas en niños menores de 2 años de edad por lo que no se utilizan en programas rutinarios de inmunización; sin embargo son vacunas seguras con poca reactogenicidad. Después de una dosis única se obtiene una seroconversión para cada serogrupo en más del 90 % de los individuos vacunados y títulos de anticuerpos protectores en el 90 % de los sujetos vacunados.

La eficacia de la aplicación masiva segura durante campañas desde el 2002 y la vigilancia de eventos adversos después de la inmunización y de la meningitis demostraron que estas vacunas son seguras y efectivas (15-16).

Los eventos adversos más comúnmente encontrados para vacunas polisacáridicas meningocócicas no conjugadas (incluyendo ACWY tetravalente y bivalentes AC de diferentes fabricantes) son leves o moderados. Las reacciones locales reportadas incluyen eritema,

induración, sensibilidad, dolor y linfadenopatía, en cambio las generales son reacciones febriles ($> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$), malestar general y dolor de cabeza.

Las reacciones locales tales como el dolor y el enrojecimiento en el sitio de la inoculación van desde el 4 al 56 % de los vacunados en algunos estudios (17). Las reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas (anafilaxis, sibilancias urticaria, angioedema) y neurológicas (convulsiones, parestesias y anestesia), se han reportado en raras veces (18).

En este estudio, no hubo eventos adversos graves durante los 28 días de seguimiento. Todos los síntomas fueron transitorios y desaparecieron antes del día 7.

La proporción de participantes con eventos adversos estuvo en el rango reportado para adultos (17). Los resultados de este estudio indican que la vacuna ACW₁₃₅ del Instituto Finlay de Vacunas es segura y poco reactogénica en adultos jóvenes.

Los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos muestran tasas de seroconversión similares para los polisacáridos A y C (99 % para A y C) así como para las vacunas bivalentes AC (97,9 % y 94,8 %, respectivamente), al adicionarle los serogrupos Y y W₁₃₅ las tasas de seroconversión para estos son del 89-97 %.

En un ensayo clínico que se realizó en Ghana con una vacuna ACW₁₃₅ se obtuvieron 28 días después de la vacunación, títulos de anticuerpos bactericidas protectores $\geq 1:8$, con valores del 99 % para el serogrupo A, 98 % para C y 91 % para W₁₃₅ (17).

En Burkina Faso a partir del 2003 se introdujo una vacuna antimeningocócica polisacáridica trivalente ACW₁₃₅.

En un estudio de tipo caso-control que se realizó para evaluar la efectividad de este candidato vacunal, se obtuvo un 83,6 % (IC 95 %: 31,8-97,0; $p=0,01$) de protección en las personas, luego de que se verificó la vacunación (19). Desde el 2003, la vacuna trivalente se utiliza con efectividad en África para el control de epidemias de enfermedades meningocócicas.

Conclusiones

Los resultados de este estudio demuestran que la vacuna ACW₁₃₅ producida en el Instituto Finlay de Vacunas, tal y como era de esperar por su similar composición, es segura, poco reactogénica y su inmunogenicidad no es inferior a la vacuna control Mencevax® ACW.

Referencias

- Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Review Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009;27 Suppl 2:B51-63.
- Denis F, Rey JL, Amadou A, Saliou P, Prince-David M, M'Boupp S, et al. Emergence of meningococcal meningitis caused by W135 serogroup in Africa. *Lancet* 1982;2:1335-6.
- Wilder-Smith A, Goh KT, Barkham T, Paton NI. Hajj-associated outbreak strain of *Neisseria meningitidis* serogroup W₁₃₅: estimates of the attack rate in a defined population and the risk of invasive disease developing in carriers. *Clin Infect Dis* 2003;36(6):679-83.
- Wilder-Smith A, Paton NI, Barkham TM, Earnest A. Meningococcal carriage in Umra pilgrims returning from Saudi Arabia. *J Travel Med* 2003;10(3):147-9.
- Mueller JE, Borrow R, Gessner BD. Meningococcal serogroup W₁₃₅ in the African meningitis belt: epidemiology, immunity and vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2006;5(3):319-36.
- Wilder-Smith A, Memish Z. Meningococcal disease and travel. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003;21:102-6.
- Balkhy HH, Memish ZA, Almuneef MA, Osoba AO. *Neisseria meningitidis* W₁₃₅ carriage during the Hajj season 2003. *Scand J Infect Dis* 2004;36(4):264-8.
- Dery M, Hasbun R. Changing epidemiology of bacterial meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2007;9(4):301-7.
- Karima TM, Bukhari SZ, Fatani MI, Yasin KA, Al-Afif KA, Hafiz FH. Clinical and microbiological spectrum of meningococcal disease in adults during Hajj 2000: an implication of quadrivalent vaccination policy. *J Pak Med Assoc* 2003;53(1):3-7.
- Wilder-Smith A. Meningococcal disease in international travel: vaccine strategies. *J Travel Med* 2005;12 Suppl 1:22-9.
- Tan LK, Carlone GM, Borow R. Advances in the Development of Vaccines against *Neisseria meningitidis*. *Engl J Med* 2010;362:1511-20.
- Greenwood B. Maternal immunisation in developing countries. *Vaccine* 2003;21(24):3436-41.
- Adjogble KLS, Lourd Md, Njanpop-Laforce BM, Traoré Y, Hlomaschi AFS, Amegatse AFS, et al. The epidemiology of *Neisseria meningitidis* in Togo during 2003–2005. *Vaccine* 2007;25 Suppl 1:A47-52.
- Outbreak news. Meningococcal disease, Burkina Faso. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(17):141-52.
- Bentsi-Enchill AD, 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 meningococcal A/C/W₁₃₅ polysaccharide vaccine in Burkina Faso. *Vaccine* 2007;25:72-8.
- Rodríguez M de la C, Cuevas IE, Mirabal M, Ruiz L. Monitoreo de eventos adversos de la vacuna polisacárida meningocócica A y C durante una campaña de vacunación en Níger. *VacchiMonitor* 2011;20(2):17-23.

17. 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;25:83-91.
18. Bentsi-Enchill AD, Zongob I, Khamassi S, Pless R, Thombianod R, Ti'endreb'ego S et al. Monitoring of adverse events during the 2003 mass vaccination campaign with a trivalent meningococcal A/C/W₁₃₅ polysaccharide vaccine in Burkina Faso. *Vaccine* 2007;25 Suppl 1:A72-8.
19. Soriano-Gabarro M, Toe L, Tiendrebeogo SRM, Nelson CB, Dabal M, Djingarey MH, et al. Effectiveness of a trivalent serogroup A/C/W₁₃₅ meningococcal polysaccharide vaccine in Burkina Faso, 2003. *Vaccine* 2007; 25 Suppl 1:92-6.

Safety, reactogenicity and immunogenicity of a new meningococcal polysaccharide vaccine in Cuban young adults

Abstract

A randomized, controlled and at double blind study was conducted in 352 young Cuban adults between 18 and 35 years old, with the objective of evaluating the safety, reactogenicity and immunogenicity of a new polysaccharide vaccine of *Neisseria meningitidis* serogroups A, C and W₁₃₅, manufactured by the Finlay Institute of Cuba, with regard to its similar commercial Mencevax® ACW of Glaxo SmithKline. Samples of serum were taken before and 28 days after vaccination. The reactogenicity of both vaccines was similar. The symptoms and signs, as locals as generals were slight and they appeared mainly during the first 48 h after vaccination. No subject showed serious adverse events during the 28 days of the surveillance period. The vaccine in study proved to be safe and little reactogenic; Its seroconversion percentages at the 28 days after vaccination were of: 92.19 % for the serogroup A, 88.89 % for C and 90.06 % for W₁₃₅. Differences regarding the seroconversion were not detected. The seroprotection reached with the vaccine in study was 98.44 %, 91.81 % and 95.32 % for the serogroups A, C and W₁₃₅ respectively and it was not inferior regarding the control vaccine for the three studied serogroups.

Keywords: polysaccharide vaccine, meningococcal, clinical trials, reactogenicity, immunogenicity.

Recibido: Octubre de 2016

Aceptado: Diciembre de 2016