



**Universidad
de La Laguna**



TRABAJO FIN DE GRADO (TFG)

COBERTURA VACUNAL FRENTE MENINGOCOCO B
Meningococcal B vaccination coverage

Autoras:

Yasmina Muñoz Gallardo

Noemi Ortega Hernández

Directoras:

Dra. Carmen Luz Marrero Pérez

Dra. Beatriz Carrero Clemente

Departamento Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva
y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología
Servicio Pediatría

Complejo Hospitalario Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Centro Periférico San Miguel de Geneto

Santa Cruz de Tenerife, 13 mayo de 2020

RESUMEN

Introducción: La enfermedad meningocócica invasiva, es una enfermedad infecciosa grave que asocia secuelas importantes a largo plazo y una letalidad que ronda el 10%. Son seis serogrupos (A, B, C, W¹³⁵, X e Y) los responsables de la mayoría de los casos de enfermedad meningocócica invasiva en todo el mundo, siendo el serogrupo B (MenB) el más frecuente en Europa y España. Para este patógeno se desarrollaron dos tipos de vacunas: MenB-fHbp (Trumenba[®]) y 4CMenB (Bexsero[®]). Siendo esta última incluida en el calendario vacunal español.

Objetivos: Analizar las características de la administración, la cobertura vacunal frente meningococo B y las incidencias post-vacunación. Así mismo, analizar el calendario vacunal no financiado, en el Centro Periférico de Salud San Miguel de Geneto, San Cristóbal de La Laguna (Tenerife).

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo de 901 pacientes pediátricos nacidos entre el 01 de enero de 2005 y el 30 de junio de 2019, niños de edades comprendidas entre 0-14 años. Se realizó la revisión de historias clínicas.

Resultados: La cobertura vacunal frente meningococo B de la población a estudio es 50,6% (N=456), con una pauta media de dos dosis y baja reactogenicidad 7,5% (N=34), ninguna de ellas grave. Las otras vacunas no financiadas tienen una cobertura vacunal de: Neumococo 58,5%, Rotavirus 49,5%, Varicela 36,7%, Papilomavirus hombres 2,6% y Men ACW¹³⁵Y 2,3%.

Conclusiones: La cobertura vacunal está por encima de la media mundial, así mismo el 85,8% de la población estudiada decide hacer uso de alguna vacuna no financiada.

Palabras clave: Vacuna, MenB, 4CMenB, Calendario vacunal, Enfermedad meningocócica invasiva

SUMMARY

Introduction: The invasive meningococcal disease, a serious infectious disease associated with serious long-term repercussions and fatalily case of around 10%. There are six serogroups (A, B, C, W¹³⁵, X and Y) which cause nearly all meningococcal cases worldwide, and serogroup B (MenB) is the most prevalent in Europe and Spain. Two types of vaccines were developed for this pathogen: MenB-fHbp (Trumenba[®]) and 4CMenB (Bexsero[®]). The 4CMenB vaccine is the one is accepted in the Spanish vaccination calendar.

Objectives: To analyze the characteristics of the administration, Meningococcal B vaccination coverage and post-vaccination incidents. Also, to analyze the non-financed vaccination schedule, in the San Miguel de Geneto Peripheral Health Center, San Cristóbal de La Laguna (Tenerife).

Methodology: Observational, descriptive, cross-sectional, retrospective study of 901 pediatric patients born from January 1, 2005 to June 30, 2019, children aged 0-14 years. Review of medical records.

Results: In the studied population Meningococcal B vaccine coverage in the study population is 50.6% (N = 456), with a regimen of two vaccines and low reactogenicity 7.5% (N = 34). None of them severe. The other unfunded vaccines have a vaccine coverage of: Pneumococcus 58.5%, Rotavirus 49.5%, Chicken-pox 36.7%, Papillomavirus men 2.6% and Men ACW¹³⁵Y 2.3%.

Conclusions: Vaccine coverage of our population is above the world average. Also 85,8% of the studied population decide to use an unfunded vaccine.

Keywords: Vaccine, MenB, 4CMenB, Immunization registry, invasive meningococcal disease

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1 VACUNAS	6
1.2 ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA.....	7
Enfermedad meningocócica: transmisión, patogenia y características clínicas.....	7
Clasificación filogenética y serogrupos	7
Epidemiología	8
Prevención.....	8
Calendario vacunal.....	10
Situación actual en las islas.....	10
2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....	11
3. HIPÓTESIS	11
3.1 Pregunta de investigación.....	11
4. OBJETIVOS	12
4.1 Objetivo principal.....	12
4.2 Objetivos secundarios	12
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	12
5.1 Diseño del estudio	12
5.2 Sujetos del estudio.....	12
5.3 Criterios de inclusión y exclusión	12
5.4 Justificación del tamaño muestral	13
5.5 Variables del estudio	14
5.6 Recogida y manejo de datos.....	14
5.7 Análisis estadístico de los datos.....	15
5.8 Plan de trabajo.....	15
5.9 Aspectos éticos y confidencialidad	16
4. RESULTADOS.....	17
5. DISCUSIÓN.....	22
6. CONCLUSIONES.....	26
7. ¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?	26
8. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	27
9. CONFLICTO DE INTERESES.....	27

10. BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXOS	31

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación de casos por temporada epidemiológica. Fuente: Casos: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)	8
Figura 2. Población pediátrica por grupos de edad.	13
Figura 3. Distribución población por edades.....	17
Figura 4. Dosis por edades	19
Figura 5. Incidencias por grupo de edad	20

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Cronograma de trabajo	16
Tabla 2. Vacunación Bexsero [®]	18
Tabla 3. Número dosis Bexsero [®]	18
Tabla 4. Incidencias en la vacunación	19
Tabla 5. Incidencias por número de dosis	21
Tabla 6. Vacunas no financiadas	21
Tabla 7. Relación Bexsero [®] y no financiadas	22

1. INTRODUCCIÓN

La Medicina ha estado marcada por diversos hitos que han revolucionado el mundo, uno de ellos es la vacunación, una de las medidas más eficaces, y que causó gran impacto por sus resultados en la prevención de enfermedades infecciosas, por detrás de la potabilización del agua. Ni los tratamientos antibióticos han logrado tal reducción en la mortalidad por este tipo de enfermedades⁽¹⁾. Las vacunas han logrado disminuir la propagación de enfermedades mortales causadas por ciertos agentes infecciosos como el sarampión, las paperas, la rubéola, la difteria, el tétanos, la poliomielitis o la rabia, además de erradicar la viruela⁽²⁾. Actualmente existen determinados agentes patógenos que se pueden prevenir con vacunas pero que siguen siendo un desafío mundial, entre ellos encontramos el meningococo (*Neisseria meningitidis*)⁽³⁾.

1.1 VACUNAS

Se entiende por vacuna, aquella sustancia biológica elaborada para crear inmunidad. El principio de la vacunación es inducir protección contra un patógeno imitando su interacción natural con el sistema inmune humano⁽⁴⁾. Así mismo, reduce el riesgo de complicaciones y mortalidad después de la exposición posterior a un agente infeccioso. Las vacunas se clasifican dependiendo del tipo de microorganismo usado, pudiendo ser; vacunas vivas atenuadas, vacunas inactivadas, vacunas con toxoides o vacunas de subunidades, recombinantes, polisacáridas y combinadas, éstas últimas corresponden al tipo usado frente al meningococo B.

A lo largo de la historia se postularon diversas personas como creadores de la inmunogenicidad¹, pero no fue hasta 1796 cuando se consigue por Edward Jenner. Desde entonces ha habido grandes avances en dicho campo, teniendo actualmente una tasa de inmunización global del 86%, estos datos corresponden a las principales enfermedades infecciosas, siendo las tasas de inmunización individual en 2018 las que siguen^(5,6):

- Haemophilus influenzae tipo b, cobertura mundial 72%. Mientras las regiones de Asia Sudoriental, América, se calcula que la cobertura es del 87%
- Difteria, tétanos y tos ferina (DTP1): 90%

¹ Inmunogenicidad: es la cualidad de inmunogénico, es decir, la propensión de un medicamento a inducir una respuesta inmunitaria frente a él mismo.

- Sarampión: 86%
- Rubéola: 69%
- Poliomielitis: 85%
- Hepatitis B: 84%
- Neumococo: 47%
- Rotavirus: 35%

1.2 ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

Enfermedad meningocócica: transmisión, patogenia y características clínicas

La enfermedad meningocócica invasiva (EMI) es una enfermedad infecciosa aguda causada por *Neisseria meningitidis* (N. meningitidis), una bacteria que se transmite de persona a persona por secreciones respiratorias⁽⁷⁾ tras contacto prolongado, además posee la capacidad de colonizar la nasofaringe de individuos sanos⁽⁸⁾, pasar al torrente sanguíneo y franquear la barrera hematoencefálica, produciendo así bacteriemia y meningitis. Clínicamente la EMI se puede presentar con manifestaciones muy variadas, pero se caracteriza por la aparición aguda de cefalea intensa, náuseas, fiebre y, a menudo, vómitos, rigidez de nuca y fotofobia, en general acompañados de una erupción petequeal característica⁽⁹⁾. Dicha enfermedad tiene una rápida evolución pudiendo desencadenar secuelas a largo plazo, en torno al 11-19% de los casos y presentando una letalidad que ronda del 3 al 10%^(10,11). En España esta enfermedad es de declaración obligatoria desde 1901 y deberá notificarse con carácter urgente a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)⁽¹²⁾.

Clasificación filogenética y serogrupos

El agente causal, N. meningitidis o meningococo, es un diplococo Gram negativo, aerobio inmóvil capsulado. La cápsula constituye el principal factor de virulencia y, en función de su composición, se han descrito 12 serogrupos, aunque la mayoría de los casos de EMI en el mundo están causados por los serogrupos A, B, C, W¹³⁵, X e Y, que son los únicos que pueden afectar al ser humano⁽¹³⁾.

Epidemiología

Desde hace años la incidencia de la EMI presenta una tendencia descendente, ya que los serogrupos C y A han disminuido gracias al uso global de vacunas conjugadas contra el meningococo. Por otro lado, la EMI procedente del serogrupo B pese a situarse con una incidencia baja, su tasa no ha disminuido⁽³⁾. La incidencia de dicha enfermedad procedente del serogrupo B varía con la edad, presentando dos picos; uno en lactantes y niños menores de cinco años y otro en adolescentes y adultos jóvenes (de 15 a 24 años)⁽¹⁴⁾. Según datos de la RENAVE en la temporada 2018-19, el serogrupo B supuso el 41% de los casos confirmados, con una incidencia elevada (153 casos y tasa de 0,33) (*Figura 1*), manteniéndose estable pero sufriendo cambios con respecto a la incidencia por grupos de edad, disminuyó en menores de 1 año y aumentó en personas de 65 o mayores^(15,16).

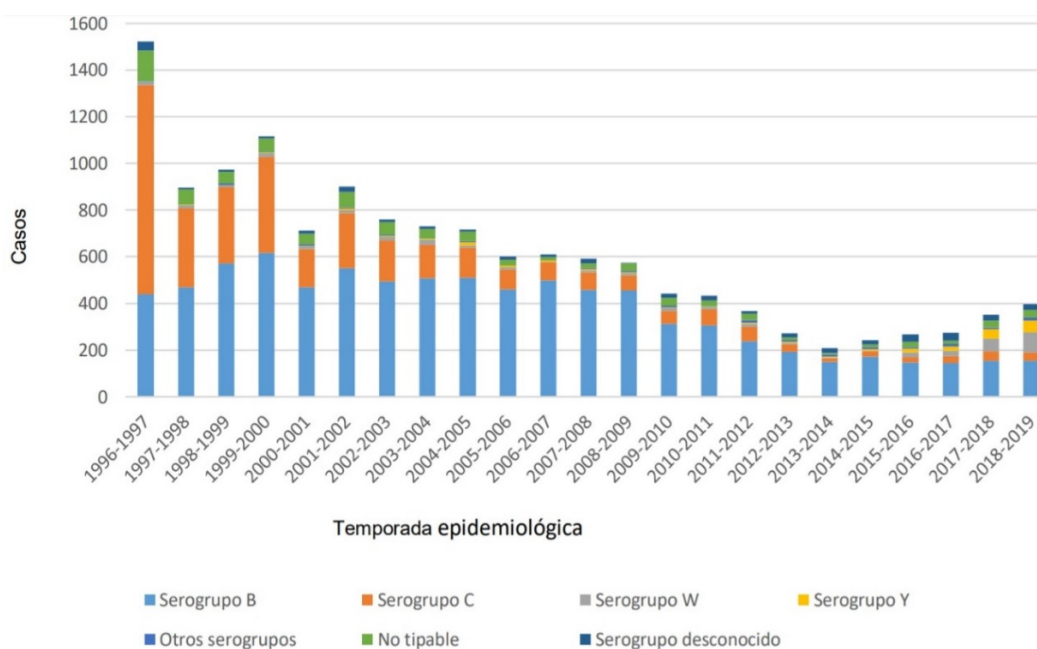


Figura 1. Relación de casos por temporada epidemiológica. Fuente: Casos: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII)

Prevención

Dentro de las estrategias de la prevención primaria de la EMI que se han desarrollado, existen dos vacunas conjugadas: por un lado, Bexsero[®] (4CMenB, GSK[®]), aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en un primer momento para uso hospitalario, para posteriormente en 2015, modificar su clasificación a medicamento de prescripción médica no restringida. Esta vacuna tetravalente está recomendada para la inmunización activa en niños a partir de dos meses de edad. Su

objetivo reside en estimular la producción de anticuerpos bactericidas. Dada la variabilidad entre las cepas de meningococo B, se ha desarrollado un método internacional denominado MATS (Meningococcal Antigen Typing System) capaz de relacionar los diversos antígenos que presentan las cepas con la actividad bactericida inducida por la vacuna, con lo que se ha logrado, tal y como especifica su ficha técnica, proteger frente al 73-87% de las cepas aisladas dependiendo del país de origen. En España ronda el 70%^(17,18).

En segundo lugar, se encuentra Trumenba[®] (rLP2086, Pfizer[®]) una vacuna bivalente autorizada por la AEMPS en 2017, y comercializada en abril de 2018 cuyo uso solo ha sido aprobado para mayores de 10 años con una pauta inicial de 3 dosis (0-1,2 y 6 meses), o una pauta posteriormente aprobada de 2 dosis (0 y 6 meses). Para evaluar la posible cobertura de inmunización que podría dar lugar esta vacuna se ha implementado el sistema MEASURE (The Meningococcal Antigen Surface Expression Assay), un método que valora si las cepas expresan la cantidad suficiente de fHbp (antígeno común en la mayoría de las cepas) para que la actividad bactericida sea eficiente y con el que se obtuvo que Trumenba[®] tenía la capacidad de inmunizar frente al 91% de las cepas aisladas^(19,20). Estas vacunas no son intercambiables, es decir, la pauta debe realizarse siempre con el mismo producto⁽¹⁸⁾.

La vacuna meningocócica del serogrupo B más usada en España, es la vacuna recombinante de cuatro componentes (4CMenB, *Bexsero*[®], GSK[®]). Ésta contiene tres antígenos proteicos recombinantes (proteína de unión al factor de H del complemento humano (fHbp), adhesina A de *Neisseria (NadA)* y el antígeno de unión a heparina (NHBA=GNA 2132)) y las vesículas de la membrana externa de la cepa del brote de Nueva Zelanda (NZ 98/254)^(13,17). Ha demostrado ser inmunógena y bien tolerada en todos los grupos de edad, incluyendo lactantes, niños y adolescentes. La vacuna 4CmenB está aprobada para su uso en lactantes en 39 países, incluyendo a España, país en el que se comenzó a recomendar desde 2015 por la Asociación Española de Pediatría en su calendario como una pauta de 3 dosis + 1 dosis de refuerzo, administrada a los 4 y 12 meses y a los 12 años o 2 dosis + 1 de refuerzo si se iniciaba tardíamente. Así mismo, la efectividad de la vacuna se estima en torno al 90%⁽²¹⁾. Actualmente (mayo 2020), la pauta ha sido actualizada, siendo consideradas válidas y equivalentes en efectividad, la vacunación iniciada a los dos meses de edad con una pauta de 2 dosis + 1 de refuerzo⁽²²⁾.

Calendario vacunal

En España es el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) quién elabora un calendario vacunal, aconsejando a todo el país. Realiza las modificaciones oportunas a favor de las recomendaciones del calendario que propone anualmente la Asociación Española de Pediatría (AEP). Sin embargo, es cada Comunidad Autónoma la que decide finalmente sobre la instauración, ejecución y evaluación de un calendario único para su territorio. Ahora bien, no todas las vacunas que propone la AEP las costea el Estado. En el último calendario propuesto, correspondiente al año 2020, se elimina la distinción entre vacunas financiadas y no financiadas, por la consideración de que todas son vacunas sistemáticas que deberían aplicarse a niños y adolescentes⁽²³⁾. Así se deja a decisión de los progenitores o tutores legales la posibilidad de incluir o no estas vacunas no costeadas.

En España, el primer calendario vacunal se incorporó en el año 1975 en el que únicamente se incluían vacunas frente a siete enfermedades, aunque la vacunación masiva y sistemática ya había comenzado años antes, en 1963 frente a la poliomielitis⁽²⁾. A lo largo de este tiempo el calendario original ha sufrido numerosas modificaciones, con el consecuente aumento paulatino en la cantidad de vacunas proporcionadas por cada Comunidad Autónoma.

Situación actual en las islas

Canarias, ha realizado considerables modificaciones en los últimos años. Nuestra Comunidad Autónoma incluyó la vacuna frente al neumococo y frente a la varicela en 2015, la vacuna contra el meningococo B (Bexsero[®]) y la tetravalente ACW^{135Y} en 2019⁽²⁴⁾. En la actualidad, únicamente excluye de las financiadas la vacuna contra el rotavirus y el papiloma en adolescentes varones.

Sin embargo, en el camino hasta este logro, son numerosos los padres y/o tutores que han decidido aumentar el número de vacunas administradas a sus hijos asumiendo su coste, llegando al punto de desabastecimiento de Bexsero[®] tras su aprobación en España. Así, el dato de ventas en millones en 2015 fue de 8,1, ascendiendo a 208,2 millones en 2017, lo que supuso el 22% de las ventas mundiales, convirtiéndose España, en ese año, en el segundo país con más ventas, por detrás de Reino Unido⁽²⁵⁾.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En la Orden de 28 de junio de 2019 en el Boletín Oficial de Canarias se incluye en el calendario de inmunización la vacuna para el meningococo B (Bexsero[®])⁽²⁴⁾, siendo así de las primeras comunidades de España en asumir su coste⁽²⁶⁾.

Sin embargo, previo a esta acción del Gobierno Canario, ya se había observado en ésta y en otras Comunidades una tendencia a la compra de este producto, a pesar de su elevado coste (106,1 € cada dosis, sumando un total de 424,6 € con la pauta completa⁽²⁷⁾) llegando incluso al desabastecimiento en las farmacias⁽²⁵⁾. Dadas las consideraciones anteriores, es importante conocer el impacto de dicho cambio en nuestra Comunidad, ya que Canarias se sitúa como la segunda región más pobre de España⁽²⁸⁾, con lo cual esta medida supone un alivio económico sustancial para las familias isleñas.

La introducción de la vacuna en el calendario de inmunización provocará una alteración en la dinámica de la enfermedad. Es importante evaluar ciertos factores previos a la inclusión como la carga de la enfermedad en la población⁽¹⁶⁾, la eficacia protectora de la propia vacuna⁽¹⁷⁾ y el beneficio. Este último no solo a nivel individual (cuantificando la duración de la protección, la seguridad y el costo), sino también a nivel poblacional, ya que al implantarla se produciría un efecto protector, si la cobertura es suficiente, desencadenándose la inmunidad colectiva⁽²⁷⁾.

Por ello, es interesante conocer cuál es el estado actual de vacunación en nuestra población pediátrica, así como cuál es la tendencia en nuestro entorno, con relación a si las familias se costean las vacunas no financiadas o, por el contrario, se abstienen.

3. HIPÓTESIS

Las personas que vacunan Bexsero[®] también tienen mayor tendencia a vacunar con otras no financiadas.

3.1 Pregunta de investigación

- ¿Cuál es la tasa de vacunación frente al meningococo en nuestra muestra?
- ¿Es comparable a la de otras vacunas no financiadas?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo principal

Establecer la tasa de vacunación de la vacuna anti-meningococo B en la población pediátrica de San Miguel de Geneto, en San Cristóbal de La Laguna, previa a su financiación (junio 2019).

4.2 Objetivos secundarios

- Evaluar si la introducción en la población pediátrica ha sido similar a la de otras vacunas no financiadas
- Analizar la pauta de dosificación
- Conocer la relación de consumo entre las vacunas no financiadas
- Realizar una estratificación por las distintas variables y comparación entre ellas
- Identificación de incidencias post-vacunación y/o reacciones adversas medicamentosas (RAM), clasificándolas por grupos de edad

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Estudio observacional de tipo descriptivo, transversal y retrospectivo con la finalidad de conocer la tasa de vacunación frente al meningococo B de la población del Centro Periférico de San Miguel de Geneto, San Cristóbal de La Laguna.

5.2 Sujetos del estudio

Fueron sujeto de estudio los niños nacidos entre 01/enero/2005 hasta el 30/junio/2019 (niños de 0 a 14 años a 31/dic/2019) pertenecientes al cupo de la Dra. Carrero (pediatra de Atención Primaria del Centro Periférico de San Miguel de Geneto), compuesto por un total de 901 individuos.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión:
 - Niños nacidos entre 01/enero/2005 hasta el 30/junio/2019 (niños de 0 a 15 años a 30/dic/2019)

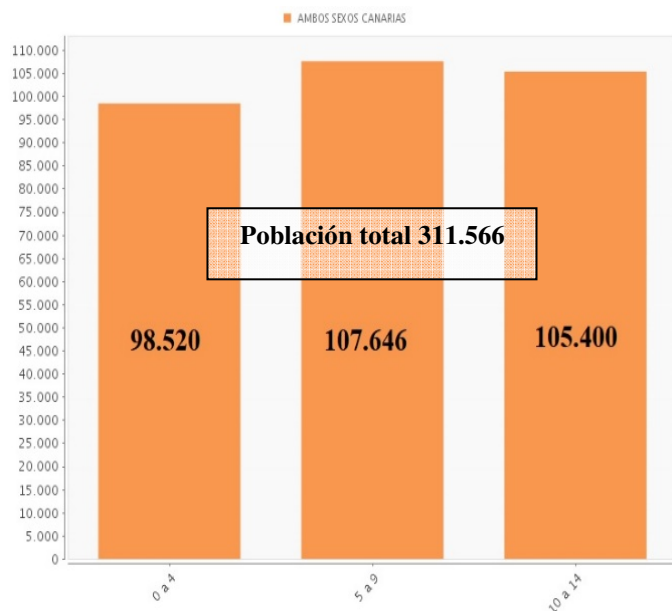
- Que pertenezcan al Centro Periférico San Miguel de Geneto
 - Que pertenezcan al cupo de la cotutora del estudio
 - Que sus padres/tutores legales acepten de forma voluntaria participar en el estudio
- Criterios de exclusión:
- Niños mayores de 15 años a fecha del 31 de diciembre de 2019
 - Niños no vacunados acorde al calendario vacunal español, es decir, niños con vacunación procedente de otros países

A los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión se solicitó el consentimiento informado (ANEXO I) por escrito, al tratarse de menores se recogió el de sus padres y/o tutores legales.

5.4 Justificación del tamaño muestral

El estudio se diseñó para una población circunscrita, usando los criterios de inclusión y exclusión referidos, pero se planteó si era representativa para nuestra Comunidad Autónoma.

Para ello se analizó la situación demográfica. Los últimos datos oficiales (ISTAC)⁽²⁹⁾ respecto a la población canaria pediátrica datan de 2011. Usando estos datos de referencia se realizaron los cálculos para establecer si el tamaño muestral (n=901) era representativo. Tras su evaluación, se llega a la conclusión de que dicha muestra era representativa para el resto de Las Islas.



*Figura 2. Población pediátrica por grupos de edad.
Fuente: Instituto Canario de Estadística a partir de datos del Instituto Nacional de Estadística*

Para calcular el tamaño de la muestra se ha utilizado la calculadora online disponible en https://www.fisterra.com/gestor/upload/guias/tamano_muestral.xls que utiliza la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q} = 385$$

Donde:

- N = 311.566 personas (*Figura 2*)
- $Z_a^2 = 1.96^2$ (confianza del 95 %)
- p = proporción esperada (error 5 % = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95)
- d = precisión (3%)

5.5 Variables del estudio

- Variables cuantitativas:
 - Edad
 - Fecha de nacimiento
 - Número de dosis
 - Edad al vacunarse 1ª, 2ª, 3ª y 4ª dosis
- Variables cualitativas:
 - Género
 - Fecha de la 1ª, 2ª, 3ª y 4ª vacuna
 - Incidencias en la vacunación
 - Registro de otras vacunas no financiadas

5.6 Recogida y manejo de datos

La muestra se recogió partir de la revisión de las historias clínicas del cupo de Pediatría en cuestión, seleccionándose aquellos individuos que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Los datos fueron recogidos y codificados por la cotutora, siendo ella la persona autorizada para el tratamiento de estos. Posteriormente se introdujeron en una base de datos codificada en el sistema estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciencies) versión 24.0 Windows para su análisis.

La investigadora a cargo del cupo (Dra. Beatriz Carrero Clemente) entrego y recogió el consentimiento informado (ANEXO I) de los padres y/o tutores legales de los menores durante las visitas que éstos realizaron al centro de Salud.

5.7 Análisis estadístico de los datos

Las variables mencionadas con anterioridad fueron analizadas mediante el programa estadístico SPSS versión 24.0 para Windows. Aquellas variables cuantitativas se describieron mediante métodos estadísticos de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar) dependiendo de su homogeneidad.

En las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias relativas de cada una de ellas. Para la comparación de las variables categóricas se utilizó el test de la Chi-cuadrado, y en el caso de tablas de dos x dos con valor esperado en alguna casilla menor a cinco el test de exacto de Fisher. Después de comprobar que la edad en la que se recibían las diferentes dosis no se distribuía como una normal (test de Kolmogorov-Smirnov) se utilizó para su descripción la mediana y el intervalo intercuartílico, se usó test no paramétrico de Kruskal-Wallis para comprobar si existían diferencias en función de los grupos definidos de la edad actual. En el análisis multivariante para el control de variables que pueden inducir confusión en el análisis de vacunas no financiadas se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Por último, se consideró estadísticamente significativo un p valor <0.05.

5.8 Plan de trabajo

Distribución de las tareas en el equipo investigador:

- Investigador Principal. Diseño y dirección del estudio. Análisis de resultados.
- Investigadores colaboradores: Búsqueda bibliográfica. Recogida de datos. Análisis de resultados. Redacción de la publicación.

5.8.1 Etapas:

FASE 1: Planificación (Duración: dos meses)

- Elaboración del proyecto
- Revisión sistemática de la bibliografía
- Elaboración del modelo de base de datos

FASE 2: Organización (mes y medio)

- Trámite documentación en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

- Entrega del proyecto a los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm); CEIm CHUC y CEIm CHUNSC
- Aceptación de los permisos (ANEXOS II-IV)

FASE 3: Ejecución (mes y medio)

- Reclutamiento e inclusión de los pacientes
- Realización de la base de datos
- Análisis preliminar de los datos
- Discusión de los datos con el equipo investigador

FASE 4: Análisis de datos (dos meses)

- Análisis definitivo de los datos
- Elaboración de las conclusiones
- Elaboración del informe y memoria final
- Publicación de los resultados y comunicación de estos durante la defensa del TFG

Duración total prevista: siete meses

Cronograma	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
FASE 1							
FASE 2							
FASE 3							
FASE 4							

Tabla 1. Cronograma de trabajo

5.9 Aspectos éticos y confidencialidad

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki⁽³⁰⁾ y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

Se entregó la hoja de información a los sujetos participantes. El investigador explicó a los padres/tutores legales del paciente los objetivos y procedimientos del estudio, y solicitó la firma del formulario del consentimiento informado. Una vez obtenido dicho

consentimiento, se inició las exploraciones y recogida de datos necesarios para el estudio. El investigador no promovió ninguna investigación correspondiente al estudio hasta que haya obtenido el consentimiento del padre y/o tutor paciente.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y al Reglamento general europeo de protección de datos 2016/679. Por ello, los datos manejados fueron incluidos en una base de datos codificada, donde no será posible identificar a los individuos menores de edad.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tuvieron acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, y en el caso de una auditoría, el auditor, el CEIm y las Autoridades Sanitarias.

4. RESULTADOS

Características demográficas de la población a estudio

El estudio se ha realizado en una población de 901 niños donde el 51,3 % corresponde a varones y un 48,7 % a mujeres. La media de edad de la población se situó entre $7,6 \pm 4,1$ años, así mismo, el intervalo de edad de 1-2 años con (101 individuos lactantes/preescolares) representó el rango de edad con mayor proporción (11,2 %) respecto a toda la población (Figura 3).

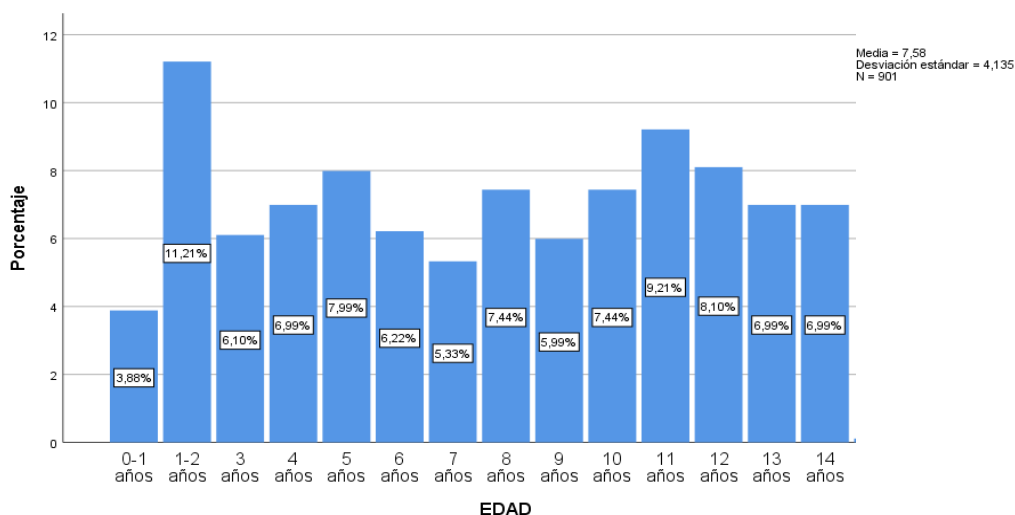


Figura 3. Distribución población por edades

Vacunación Bexsero®

La cobertura vacunal del meningococo B en nuestra población fue del 50,6 %, lo que correspondía a 456 niños vacunados de Bexsero® (Tabla 2).

	Frecuencia	Porcentaje
No vacunado	445	49,4
Vacunado	456	50,6
Total	901	100,0

Tabla 2. Vacunación Bexsero®

Pauta general Bexsero®

En cuanto a la pauta media aplicada en los 456 niños, correspondía a dos dosis. Por otro lado, el número de dosis que recibían en general; una dosis correspondía al 5 % de la población total, dos dosis al 65,3 %, tres dosis al 19,7 % y cuatro dosis 9,9 % (Tabla 3).





Número de dosis	Individuos vacunados
	23 (5 %)
	298 (65,3 %)
	90 (19,7 %)
	45 (9,9 %)

Tabla 3. Número dosis Bexsero®

Pauta desglosada Bexsero®

Se ha estudiado el número de dosis que se han administrado por cada rango de edad. Donde se plasmó que los niños comprendidos entre 0-5 años siguen una pauta mayor, siendo principalmente usada la dosis de 3 - 4 vacunas, dependiendo de la edad que se examine. En contraposición, los niños con edades incluidas entre 6 -14 años se registró principalmente la pauta de dos dosis. (Figura 4)

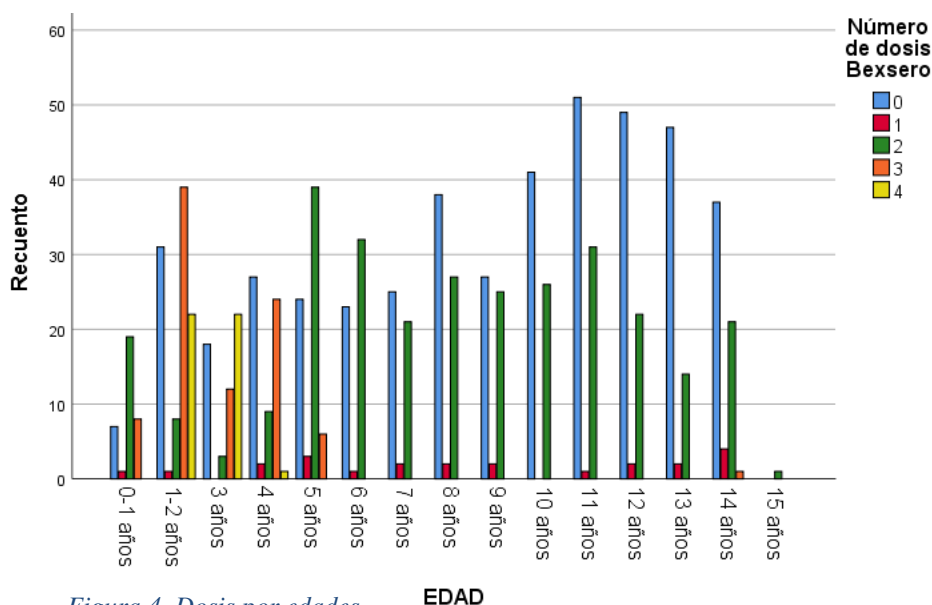


Figura 4. Dosis por edades

Incidencias en la vacunación

Se estudiaron como posibles efectos colaterales de esta vacuna la fiebre, el dolor local, anafilaxia, alteraciones neurológicas y otras. De los 456 vacunados (92,5 %), 422 niños no refirieron ningún tipo de reacción frente a la vacuna, mientras que 34 niños vacunados presentaron alguna incidencia, ninguna de ellas grave (Tabla 4).

En las incidencias registradas como otras corresponden a:

- 5 niños presentaron diarrea o deposiciones blandas
- 2 niños presentaron adenopatías
- 2 niños presentaron astenia
- 2 niños presentaron laringitis

Por otro lado, las alteraciones neurológicas referidas fue la irritabilidad, que se presentó siempre acompañada de fiebre con una incidencia muy baja (0,7 %).

	Frecuencia	Porcentaje
No	422	92,5
Fiebre	13	2,9
Dolor local	6	1,3
Otras	11	2,4
Fiebre y NRL	3	0,7
Fiebre y diarrea	1	0,2
Total	456	100,0

Tabla 4. Incidencias en la vacunación

Incidencias en la vacunación por grupo de edad

En cuanto a las incidencias post-vacunación categorizadas por grupos de edad, reflejó que los niños comprendidos entre 0-4 años eran más susceptibles de padecer alguna reacción leve tras la inoculación de Bexsero® (Figura 5). Siendo el intervalo de 1-2 años donde más se concentraban los acontecimientos. Registró:

- 0-1 años: 4 incidencias
- 1-2 años: 14 incidencias
- 3 años: 4 incidencias
- 4 años: 6 incidencias

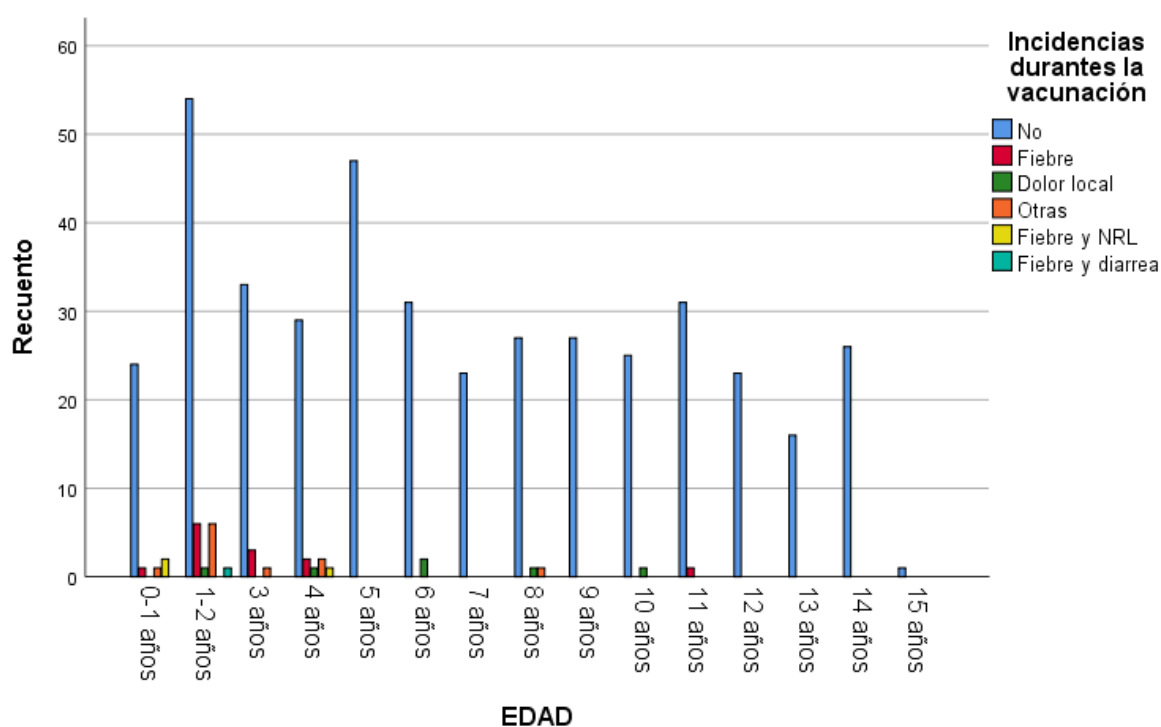


Figura 5. Incidencias por grupo de edad

Incidencias en la vacunación por número de dosis

Se estudió las incidencias por número de dosis vacunadas (Tabla 5), se observó:

- Una dosis, una incidencia (4,4 %)
- Dos dosis, 11 incidencias (3,7 %)
- Tres dosis, 15 incidencias (16,7 %)
- Cuatro dosis, 7 incidencias (15,6 %)

Número de dosis	1	2	3	4
Fiebre	1	3	4	5
Dolor local	0	4	1	1
Otras	0	2	8	1
Fiebre y NRL	0	2	1	0
Fiebre y diarrea	0	0	1	0
Niños vacunados	23	298	90	45
Total incidencias	1	11	15	7
%	4,4%	3,7%	16,7%	15,6%
% ponderado a total incidencias (N=34)	2,9%	32,4%	44,1%	15,6%

Tabla 5. Incidencias por número de dosis

Otras vacunas no financiadas

En cuanto al estudio de la tasa de vacunación de vacunas no financiadas como la del neumococo, varicela, virus del papiloma humano (HPV) en varones, rotavirus, meningococo ACW¹³⁵Y encontramos un resultado bastante dispar (Tabla 6).

Las tasas más altas las obtuvo la vacuna frente al neumococo (previa financiación) y al rotavirus, con un 58,5 % y un 49,5 % de niños vacunados respectivamente, seguidos en tercer lugar por la vacuna de la varicela con un 36,7 %. Las vacunas frente al meningococo ACW¹³⁵Y y la del HPV en varones lograron unas tasas bastante más bajas con resultados de un 2,3 % y un 2,6 % respectivamente.

De los 901 niños estudiados se observó que 773 individuos reciben al menos una de estas vacunas, lo que se tradujo a un 85,8 % de cobertura vacunal en no financiadas. Existen 128 casos que no han sido vacunados de otras vacunas no financiadas

Vacuna	Niños	Porcentaje
No vacunado	128	14,2%
Neumococo	529	58,5%
Varicela	330	36,7%
HPV hombres	12	2,6%
Rotavirus	445	49,5%
Nimenrix	21	2,3%

Tabla 6. Vacunas no financiadas

Relación Bexsero® con otras vacunas no financiadas

En la población a estudio, se observó el uso de las diferentes vacunas no financiadas en función de si se han vacunado o no de Bexsero® (Tabla 7). Se obtuvo que el porcentaje de aquellos que no utilizan ninguna vacuna no financiada ni siquiera Bexsero®, 14%, era superior de forma significativa ($p < 0,001$) al 4,4 % que únicamente administra ésta última.

Dentro de los niños que no han recibido Bexsero® se obtuvo que un 60% se han vacunado del neumococo, resultado similar ($p = 0,711$) al porcentaje del 58%, del grupo de vacunados. En el caso de la varicela, tampoco se apreciaron diferencias significativas ($p = 0,335$), con un 37 % de utilización de esta vacuna. Tanto en la vacuna del papilomavirus, rotavirus y Men ACW^{135Y}, se apreciaron diferencias significativas entre el grupo de no vacunados y el que recibió al menos una dosis. En particular en el caso del rotavirus, un 32 % la recibió en el grupo no vacunados, mientras llegó a un 66% en el grupo que recibió al menos una dosis Bexsero®.

Vacunas no financiadas	Nada	VCN	VVZ	VPH varones	ROT	Men ACW ^{135Y}
No vacunado	108	265	156	2	143	1
Porcentaje	12,0 %	59,6%	35%	0,9%	32,1%	0,1%
Vacunado Bexsero	20	264	174	10	302	20
Porcentaje	4,4 %	57,9%	38,2%	4,3%	66,2%	4,4%
p-valor	<0,001	0,711	0,335	0,037	<0,001	<0,001

Tabla 7. Relación Bexsero® y no financiadas

5. DISCUSIÓN

Como se comentó anteriormente, la importancia de las vacunas se refleja en los resultados obtenidos por las mismas en las últimas décadas, convirtiéndose así en una de las estrategias de prevención indispensable en el mundo actual. Mediante este método se ha logrado el control de numerosas enfermedades y con ello la disminución de muertes y secuelas asociadas. Por ello, es importante insistir en la inversión de vacunas, ya que se traduce, a largo plazo en bienestar para el Estado.

En el caso de Bexsero[®], y, a pesar de su coste, muchos distribuidores quedaron exentos por el desabastecimiento de esta, debido a un gran movimiento de padres y/o tutores, que decidieron añadir más vacunas de las establecidas en su Comunidad, con el fin de ampliar la protección de sus pequeños.

El principal objeto de investigación era conocer la “Cobertura vacunal frente al meningococo B”, llevó a su vez a identificar posibles efectos colaterales achacables a dicha vacunación, así como identificar la cobertura de las vacunas no financiadas en relación con Bexsero[®], en los pacientes pediátricos del Centro de salud Periférico San Miguel de Geneto, Tenerife. Así mismo, se comprobó la hipótesis principal del estudio, “Las personas que vacunan Bexsero[®] también tienen mayor tendencia a vacunar con otras vacunas no financiadas”.

Tasa vacunación

El pasado año 2019, Canarias decidió incluir Bexsero[®] para los nacidos a partir de julio de ese mismo año⁽²⁴⁾, sin embargo, previo a esta inclusión ya se obtenían datos que sugerían una alta demanda⁽²⁵⁾. A partir de los datos de la población estudiada se pretende inferir la tasa de vacunación de la población pediátrica canaria, y valorar si en nuestra comunidad se había reproducido este patrón de alta demanda. Por consiguiente, se obtuvo que la tasa de inmunización frente al meningococo B es del 50,6 %, siendo un dato relevante, visto que su administración supuso un alto desembolso por parte de los padres⁽²⁷⁾. En consecuencia, al analizar la tendencia en las distintas generaciones se observó un aumento gradual en el porcentaje de vacunados en los pacientes más jóvenes.

Pauta

En cuanto a la pauta de administración, los resultados demuestran que en nuestra muestra se llevó a cabo un adecuado seguimiento y cumplimiento de la vacunación (*Figura 4*), es decir, se siguieron las recomendaciones que Bexsero[®] establece en su ficha técnica⁽¹⁷⁾; 3+1 para los lactantes de dos a cinco meses de edad, 2+1 para lactantes/pre-escolares de 3 a 23 meses y para el resto dos dosis de inmunización primaria. Si bien es cierto, se encontró un grupo minoritario (5 %) vacunado con una sola dosis, en este sentido, podrían ser niños que estén iniciando la vacunación o por el contrario, abandonado su inmunización. **Pauta actualizada a mayo 2020⁽²²⁾, no aplicable ya que el estudio es previo.**

Incidencias

Acerca de las incidencias post-vacunación, según la evidencia científica⁽³¹⁾ Bexsero[®] es una vacuna con moderada reactogenicidad², sobre todo si se administra con otras vacunas sistemáticas. Comparativamente, en nuestra población, se ha observado que la capacidad para desarrollar algún tipo de reacción era baja, afectando únicamente al 7,5 % del total de vacunados. De los efectos adversos más observados fueron: el dolor y/o eritema en el lugar de inyección, fiebre y deposiciones blandas/diarrea, ninguno de ellos se asoció a criterios de gravedad. Así mismo, la fiebre siguiendo el patrón de otros estudios, se presentó de manera autolimitada y siendo clínicamente poco significativa.

Es reseñable, que los niños vacunados en el grupo de edad de 1-2 años mostraron más incidencias post-vacunación. Igualmente, de todas las incidencias registradas se observó, que un aumento en la dosificación obedecía a un incremento en la frecuencia de incidencia, siendo; una dosis 4,4 %, dos dosis 3,7 %, tres dosis 16,7 % y cuatro dosis 15,6%, si hablamos de porcentaje ponderado a incidencias totales sería: 2,9%, 32,4%, 44,1% y 20,6% respectivamente (*Tabla 5*). No se registró incidencias por coadministración de vacunas, ya que Bexsero[®] se inocula de forma independiente a otras. Por último, no se registró ningún caso de reacción adversa medicamentosa.

Otras vacunas

En este estudio se han incluido otras vacunas para evaluar si su inclusión en población pediátrica ha sido similar a la de Bexsero[®]. Algunas de estas vacunas (neumococo, varicela, HPV en varones, rotavirus y meningococo ACW^{135Y}) han sido incorporadas en el calendario de inmunización de Canarias de manera gradual, no obstante, se observó un elevado porcentaje de pacientes inmunizados previo a la introducción y financiación por parte de la administración. Un 85,8 % de los progenitores incluyeron una o más vacunas no costeadas.

Simultáneamente se estableció la comparativa entre los padres y/o tutores que decidieron hacer uso de vacunas financiadas o no, frente a Bexsero[®]. Los resultados obtenidos reflejaron que aquellos padres y/o tutores que optaron por administrar Bexsero[®] a sus hijos, lo hicieron también por vacunas no financiadas (*Tabla 7*). Los resultados mostraron comportamientos diferentes dependiendo de la vacuna a estudio. En el caso de la vacuna contra el HPV para varones y Men ACW^{135Y} existían

² Reactogenicidad: reacciones adversas provocadas por las vacunas.

diferencias significativas entre aquellos que no vacunan de éstas y de Bexsero® en comparación a aquellos que sí lo hicieron, siendo mayor el último grupo. De tal forma que, aquellos que optaron por incluir HPV en varones y Men ACW¹³⁵Y también incluyeron Bexsero®. Sin embargo, en vacunas como el neumococo, el rotavirus y la varicela no se apreciaron diferencias significativas que indicasen una tendencia que aumentara sus respectivas coberturas por el hecho de estar vacunados de Bexsero®, aunque, en ciertos casos se han obtenido tasas de vacunación similares, como ocurre con el neumococo (57,9 %) y el rotavirus (66,2 %).

Finalmente, tras analizar la cobertura vacunal de las vacunas no financiadas, se puede observar cómo nuestra muestra tuvo mayor cobertura vacunal que la cobertura mundial, neumococo 58,5% frente 47% y rotavirus 49,5% frente 35% respectivamente. Desafortunadamente, no existen en la actualidad estudios similares en la población española para poder establecer relaciones en el ámbito nacional.

En definitiva, la inclusión de una vacuna en un calendario de inmunización no es tarea fácil, cada vacuna debe superar una minuciosa evaluación, para determinarse los riesgos y beneficios que podrá aportar tanto individualmente como de forma colectiva en la sociedad. En este sentido surgen controvertidas opiniones sobre la inclusión de Bexsero® en el calendario vacunal pediátrico, ya que tras su aprobación se presentaron varios interrogantes en cuanto a la duración a largo plazo de la inmunización tras su administración, el posible efecto rebaño, y la reactogenicidad que pueda causar, sobre todo si se administra con otras vacunas⁽¹¹⁾. Considerando los supuestos anteriores, en el estudio se evidenció que uno de los interrogantes queda despejado, ya que presentó una baja tasa de reactogenicidad. Por otro lado, si consideramos los datos económicos del modelo de vacunación sistemática de Bexsero®, se cree necesaria la contribución por parte del Sistema nacional de salud^(10,27). Ya que la inversión en prevención primaria disminuye enormemente la posibilidad de desarrollar la enfermedad grave como es la EMI y en consecuencia presentar secuelas a largo plazo. Siendo los gastos ocasionados por el desarrollo de la enfermedad mucho mayores que la vacuna. No es el caso de nuestra Comunidad Autónoma, que al igual que otras comunidades españolas han decidido implantar sistemáticamente la vacunación frente meningococo B como medida de prevención primaria, ya que consideran la vacunación sistemática como medida de promoción y protección de la salud necesarias en la sociedad actual.

6. CONCLUSIONES

Según lo comentado en el presente trabajo, se desglosan las siguientes conclusiones:

1. La tasa de vacunación de nuestra muestra se situó en un 50,6 %, mientras que la tasa de vacunas no financiadas (vacunados antes de su financiación) frente al; Neumococo es del 58,5%; Rotavirus 49,5%; Varicela 36,7%; HPV varones 2,6% y Nimenrix 2,3%
2. El 95% de la muestra cumplía la pauta establecida en la ficha técnica de la vacuna
3. La tasa de incidencias post-vacunación fue baja (7,5%). La reactogenicidad disminuyó a mayor edad y aumentó a mayor número de dosis inoculadas
4. El 85,6% de la población decidió seguir la vacunación no financiada

7. ¿QUÉ HE APRENDIDO REALIZANDO EL TFG?

Realizar el TFG ha sido una experiencia enriquecedora en todos los sentidos, no solo en el ámbito académico/científico sino en el personal. En un principio con la imprescindible búsqueda bibliográfica en bases de datos científicos, su análisis y lectura crítica, para poder plantearnos una hipótesis adecuada, y más adelante, la inmersión total en una verdadera actividad investigadora. Sin pasar por alto los trámites de aceptación oportunos, las largas horas de análisis de datos, el manejo del SPSS y la satisfacción real de ver plasmados los resultados finales.

No podemos obviar la actual situación originada por la crisis sanitaria del SARS-CoV-2. En nuestro caso, la investigación también se ha visto afectada por la imposibilidad de recabar más datos y las consecuentes limitaciones en el estudio, sin embargo, creemos que hemos sabido reinventarnos y suplir esa carencia coyuntural, convirtiendo reuniones presenciales en puestas en común por vía telemática desde el confinamiento.

No obstante, reflejada queda la problemática actual en esta situación de crisis, donde las vacunas vuelven a cobrar relevancia, de tal modo consideramos que la adquisición de cierta ventaja en cuanto a conocimiento de estas y de su proceso, consiguiendo así que nuestro TFG no sea simplemente un mero trámite, sino que lo aprendido sea extrapolable a otras situaciones como la actual.

8. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dicho estudio, refleja ciertas limitaciones:

- Dificultad de analizar los pacientes con seguimiento pediátrico por los centros privados.
- El hecho de que en la actualidad la vacuna ya está financiada, pero el análisis se planteó antes de su financiación y tiene como fundamento analizar los datos previos.
- Inexistencia de estudios similares, restringiendo las posibles comparaciones a nivel estadístico entre comunidades. Sin embargo, servirá de precedente para sugerir o generar hipótesis en otros estudios.
- La declaración del estado de alarma limitó la comunicación con el centro de referencia del estudio, limitando la obtención de datos.

9. CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses. Las aportaciones están basadas en la revisión de la evidencia científica disponible.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editores. Vaccines. Sixth ed. Philadelphia: Elsevier Saunders.2013.p.1550
2. Amela Heras C. Sociedad Española de Epidemiología. Epidemiología de las enfermedades incluidas en un programa de vacunación. Madrid: EMISA.2004
3. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Instituto Nacional de Estadística. Casos notificados de enfermedad meningocócica e incidencia según serogrupo. España, temporadas epidemiológicas: 1996-1997 a 2018-2019. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A-Z/Enfer_Meningoc%20B3cica/Tabla_Enfermedad%20meningoc%20B3cica%20en%20Espa%20B1a_%202020.pdf
4. Canouï E, Launay O. History and principles of vaccination. Respir Dis Mag 2019;36(1):74-81
5. Peck M, Gacic-Dobo M, Diallo MS, Nedelec Y, Sodha SS, Wallace AS. Global Routine Vaccination Coverage, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2019;68(42):937-42
6. Cobertura vacunal. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>
7. Gil A, Barranco D, Batalla J, Bayas JM, Campins M, Gorrotxategi P, et al. Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes. An Pediatr 2014;80(4):259-62
8. Burman C, Alderfer J, Snow VT. A review of the immunogenicity, safety and current recommendations for the meningococcal serogroup B vaccine, MenB FHbp. J Clin Pharm Ther 2020;45(2):270-81
9. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. The Lancet 2006;367(9508):397-403
10. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Vacunación frente al meningococo B. Posicionamiento del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. An Pediatr 2015;82(3):198-201
11. Rivero Calle I, Raguindin PF, Gómez Rial J, Rodríguez Tenreiro C. Meningococcal Group B Vaccine For The Prevention Of Invasive Meningococcal Disease Caused By Neisseria meningitidis Serogroup B. Infect Drug Resist 2019;12(3):3169-88
12. Instituto Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Protocolos de la red nacional de vigilancia epidemiológica. Madrid. 2013

13. Abad R, Martínón Torres F, Santolaya ME, Banzhoff A, González Inchausti C, Graña MG, et al. From a pathogen's genome to an effective vaccine: the four component meningococcal serogroup B vaccine. *Rev Soc Espanola Quimioter* 2019;32(3):208-216
14. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10(12):853-61
15. Invasive meningococcal disease - Annual Epidemiological Report for 2016. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-meningococcal-disease-annual-epidemiological-report-2016>
16. Centro Nacional de Epidemiología, CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la Vigilancia Epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual año 2016. Madrid.2018
17. Fichas Técnicas de Vacunas | Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?diseases=12542>
18. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, Garrote Llanos E, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2020. *An Pediatr* 2020;92(1):52
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica TRUMEMBA®. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trumenba-epar-product-information_es.pdf
20. Nueva vacuna frente al meningococo B, a partir de los 10 años de edad: Trumenba® | Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/nueva-vacuna-frente-al-meningococo-b-partir-de-los-10-anos-de-edad-trumenbar>
21. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *The Lancet* 2016;388:2775-82
22. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Bexsero ya puede administrarse en pauta 2+1 desde los 2 meses de vida. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/meningococo-4CMenB-cambio-FT-pauta2%201-a-los-2m>
23. Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría. Calendario de Vacunaciones de la AEP|Razones y bases de las recomendaciones 2020. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2020#up>

24. BOC-2019/126. Miércoles 3 de julio de 2019. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2019/126/001.html>
25. Alberto Vigario. La vacuna de la meningitis «Bexsero» arrasa en España. Disponible en: <https://www.economista.es/sanidad/noticias/9089570/04/18/La-vacuna-de-la-meningitis-arrasa-en-Espana-y-le-da-300-millones-a-GSK.html>
26. Canarias, primera autonomía en incluir Bexsero en su calendario vacunal. Redacción Médica. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/canarias/canarias-primera-autonomia-en-incluir-bexsero-en-su-calendario-vacunal-6866>
27. Ruiz-Montero R, Epstein D, Guzmán Herrador B, Espín Balbino J. Evaluación económica de la inclusión en el calendario vacunal de 4CMenB (Bexsero®) en España Gac Sanit 2019;34(2):101-104
28. Fernández Maillo G, Flores Martos R, Fuentes Rey P, García Goikoetxea I, Monge Sarango G, Sanz Álvarez R, et al. Informe 2018 sobre exclusión y desarrollo social en Canarias: resultados de la Encuesta sobre Integración y Necesidades Sociales. Madrid: Fundación FOESA. 2019
29. ISTAC: Estadísticas de la Comunidad Autónoma de Canarias. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/istac/jaxi-istac/tabla.do>
30. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
31. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. The Lancet 2013;381(9869):825-35

ANEXOS

ANEXO I

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE V.2. – FEBRERO 2020

TÍTULO DEL ESTUDIO: COBERTURA VACUNAL FRENTE MENINGOCOCO B

Proyecto: CLM-BEX-2020-01

Investigador principal: D^a CARMEN LUZ MARRERO PÉREZ, médico adjunto pediatría-neonatología. Lugar de localización: Secretaría Pediatría de 12:30-14h de lunes a jueves. Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación correspondiente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

¿Qué es el meningococo B?

El meningococo es un microbio, más concretamente una bacteria, responsable de infecciones poco frecuentes pero muy graves, como meningitis y sepsis (infección de la sangre), que pueden dejar secuelas importantes e incluso conducir a la muerte en 1 de cada 10 casos. El meningococo vive durante temporadas en la nariz y la garganta de

adolescentes y jóvenes sanos, sin producir daño; son los portadores asintomáticos. Aunque esta bacteria puede infectar a personas de cualquier edad, los casos son más frecuentes en niños pequeños especialmente y en adolescentes(23).

El objetivo principal del estudio es determinar la tasa de vacunación anual desde la salida al mercado de la vacuna anti-meningococo B, así como conocer el estado de la vacunación general en nuestro entorno.

Para la elaboración de dicho estudio se accederá a las historias clínicas de los niños nacidos desde el 1 de enero de 2004 a 31 de junio de 2019. Donde se registrará: número de dosis de Bexsero, intervalo entre dosis, fecha y edad del niño en el momento de la administración de cada una de las dosis, sexo e incidencias post-vacunación. También se recogerá si el niño se encuentra vacunado o no de otras vacunas no financiadas, como las vacunas del Neumococo, Varicela y Virus del Papiloma Humano (incluidos niños) y las vacunas del Rotavirus. Todos los datos se introducirán en una base de datos codificada y **solo serán usados con el fin principal de dicha investigación.**

No presenta ningún tipo de inconveniente, dado que se basa en la revisión de la historia clínica de su hijo/a. Por el contrario, nos ayudarán a conocer mejor las ventajas de dicha vacuna y posibles incidencias asociadas a ella.

Así mismo, se le informa que en el grupo de investigación colaboran dos estudiantes de medicina de la Universidad de La Laguna, que trabajarán en el análisis de datos y elaboración de los informes pertinentes tras recogida de datos.

CONFIDENCIALIDAD

Con la aplicación de la nueva legislación en la UE sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), es importante que conozca la siguiente información:

- Además de los derechos que ya conoce (acceso, modificación, oposición y cancelación de datos) ahora también puede limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de

participar en el estudio para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a.

- Tanto el Centro como el Promotor y el Investigador son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. **Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código**, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, **su identidad no será revelada a ninguna otra persona** salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

El investigador principal de este estudio en este centro es la Dra. Carmen Luz Marrero Pérez y la Dra. Beatriz Carrero Clemente.

Si durante la realización de este estudio le surge alguna cuestión relacionada con el que puede consultar con la Dra. Carmen Luz Marrero Pérez del Servicio de Pediatría-Neonatología del hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria y/o Dra. Beatriz Carrero Clemente en el Centro de Salud San Miguel de Geneto.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Firma del investigador:

Nombre: Nombre:

Fecha:

Fecha:

ANEXO II



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a CARMEN LUZ MARRERO PÉREZ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **9 de enero de 2020**, por D^a **CARMEN LUZ MARRERO PÉREZ**, para la clasificación del estudio titulado “**Cobertura vacunal frente al meningococo B**”, con código **CLM –BEX-2020-01** y cuyo promotores son **CARMEN LUZ MARRERO PÉREZ** y **BEATRIZ CARRERO CLEMENTE**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como “**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**” (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 21/01/2020

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: TL56BFXC26



ANEXO III



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dra. CONSUELO MARIA RODRIGUEZ JIMENEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (Provincia de Santa Cruz de Tenerife),

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión de fecha 30/01/2020 (Acta 01/2020 Ordinaria), ha evaluado la propuesta de los promotores: Dra. CARMEN LUZ MARRERO PÉREZ y Dra. BEATRIZ CARRERO CLEMENTE, para que se realice el Estudio Observacional con código de protocolo del promotor CLM-BEX-2020-01 versión 2, de 5 de enero de 2020, titulado: "Cobertura vacunal frente meningococo B.", considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos, el consentimiento informado y el plan de reclutamiento de sujetos previstos, versión 2, Febrero 2020, son adecuados.

La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Se han evaluado las compensaciones económicas previstas y su posible interferencia con el respeto a los postulados éticos.

Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Por tanto, este CEIm emite dictamen FAVORABLE, para la realización de dicho Estudio Observacional en el siguiente centro:

- Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria: Dra. CARMEN LUZ MARRERO PÉREZ

Secretaria Técnica del CEIm
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

En la dirección https://sede.gobcan.es/sede/verifica_doc puede ser comprobada la autenticidad de esta copia, mediante el número de documento electrónico siguiente:
0pPI__zRCEZYrkJlJAdp_BrHrKcT82j41



ANEXO IV



Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO
NTRA. SRA. DE CANDELARIA



CERTIFICADO DE CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

DÑA. NATACHA SUJANANI AFONSO, DIRECTORA GERENTE DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO NUESTRA SEÑORA DE CANDELARIA, vista la autorización del Comité Ético de Investigación con medicamentos de Santa Cruz de Tenerife

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta realizada por el promotor: **MARRERO PÉREZ, CARMEN LUZ** para que sea realizado en este Centro el Estudio Observacional con código del protocolo: **CLM-BEX-2020-01** y titulado: **Cobertura vacunal frente meningococo B.** Será realizado en este Centro por el Dra **CARMEN LUZ MARRERO PÉREZ**, como investigadora principal.

Que conoce los términos en los que se firmará el contrato entre el Centro y el Promotor en el que se especificarán todos los aspectos económicos de este .

Que acepta la realización de dicho estudio observacional en este Centro, cuando el promotor haya obtenido todas las autorizaciones pertinentes.

Lo que firma en Santa Cruz de Tenerife, a 20 de Febrero de 2020

NATACHA SUJANANI AFONSO



HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA
Ctra. Rosario Nº 145
38010.- Santa Cruz de Tenerife
Tfno: 922 60 20 00 FAX: 922 60 23 62