

Reunión conjunta de la
SPAO y la SPAOYEX
25 - 26 Noviembre
Jerez



Actualización en Vacunas.

Vacunas Antimeningocócicas: ¿Estamos llegando a la meta?

Sebastián Quintero Otero

Pediatra. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Hospital Universitario Puerta del Mar
Cádiz

Potenciales Conflictos de Intereses.

El autor de la ponencia ha colaborado en actividades docentes con los laboratorios: Pfizer, Sanofi- Pasteur MSD.



ENFERMEDAD MENINGOCOCCICA

IMPREDECIBLE, DINÁMICA Y AGRESIVA

Niños:	Serogrupos C y B
Ancianos	Serogrupos W135 e Y
Africa:	Serogrupo A

VACUNA N .MENINGITIDIS B: *“The long and winding road”*





El diagnóstico de la sepsis grave es difícil, lo que hace que se retrase el tratamiento precoz

Ondas Epidémicas **DE CICLO LARGO**

2014: 231 casos tasa 0,5/100.000
8,01/100.000 < 1 años
2,18/100.000 1-4 años

1997: 2.142 casos tasa 5,45/100.000

Décadas 1970-1980: 17,87/100.00
6.618 casos 1978
Galicia 1975-1985 30/100.000

Mortalidad 10-15 %

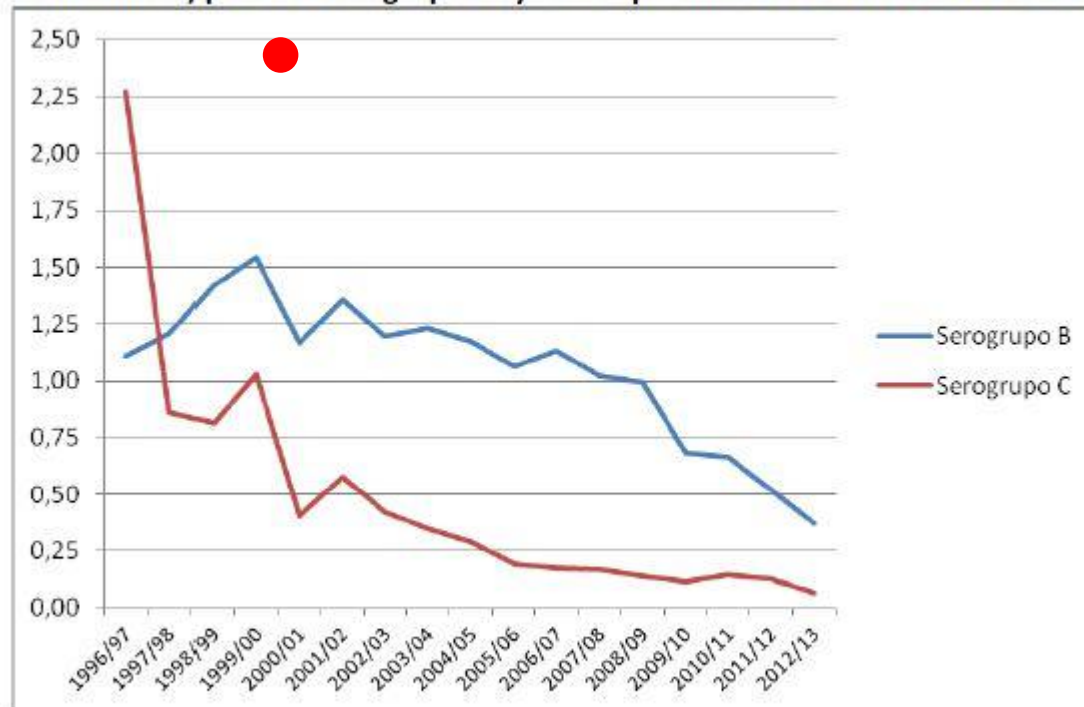
Mayor en menores de 1 año y adolescentes

Secuelas 10-30 %





Figura 1. Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) para los serogrupos B y C. Temporadas 1999-2000 a 2012-2013



Red Nacional Vigilancia Epidemiológica

Enfermedad meningocócica 2012-2013

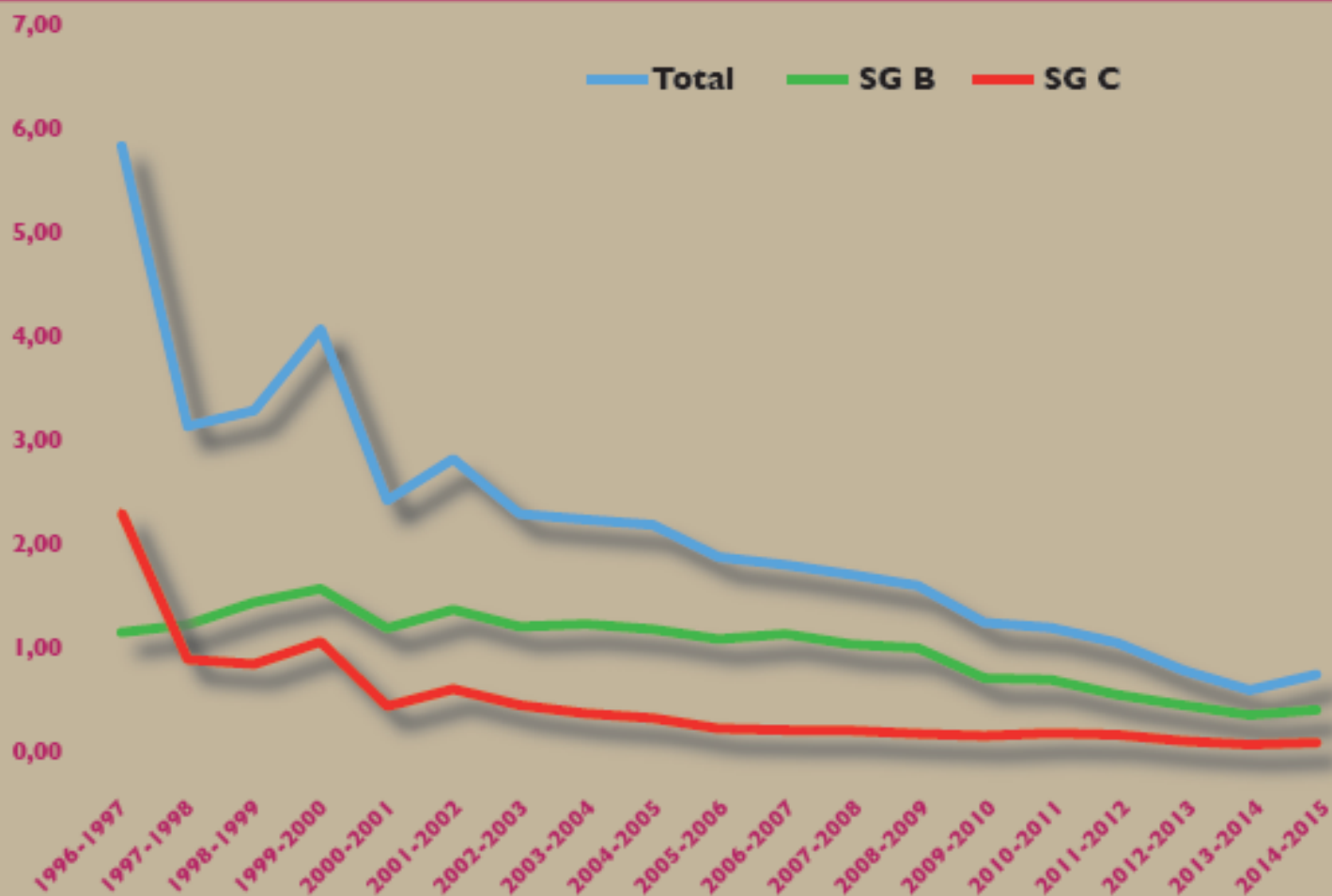
ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA. ANÁLISIS DE LA TEMPORADA 2012-2013

Macarena Garrido Estepa^{1,2}, Mirtha Maguina Guzman², Rosa Cano Portero¹

1. Área de análisis de datos de vigilancia epidemiológica. Centro Nacional Epidemiología. ISCIII.

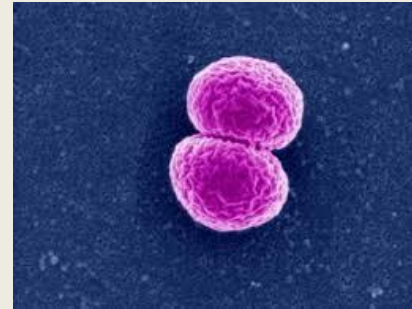
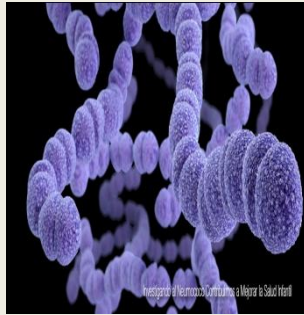
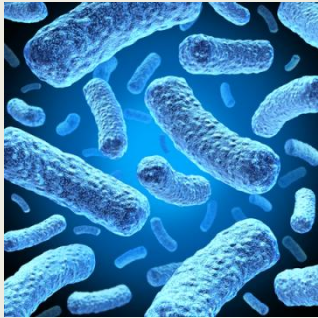
2. Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC)

Figura 1. Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia (casos por 100.000 habitantes) para el total de casos y los serogrupos B y C. Temporadas 1996-1997 a 2014-2015.



* En la temporada 2014-2015 no se han incluido los datos de Cataluña por no estar disponibles

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria. Red Nacional Vigilancia de Epidemiología. Centro Nacional de Epidemiología



H. Influenzae

S: Pneumoniae

N. Meningitidis

1 tipo

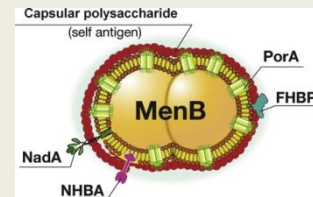
13 serotipos

A C W135 Y

Vacuna conjugada

vacuna conjugada

vacuna conjugada
polisacárido capsular



C
2000

A C W135 Y

2005

¿Por qué ha sido tan difícil tener una vacuna EFICAZ y SEGURA Frente al Meningococo B?

La gran facilidad del NMB para “engañar” nuestro sistema inmune

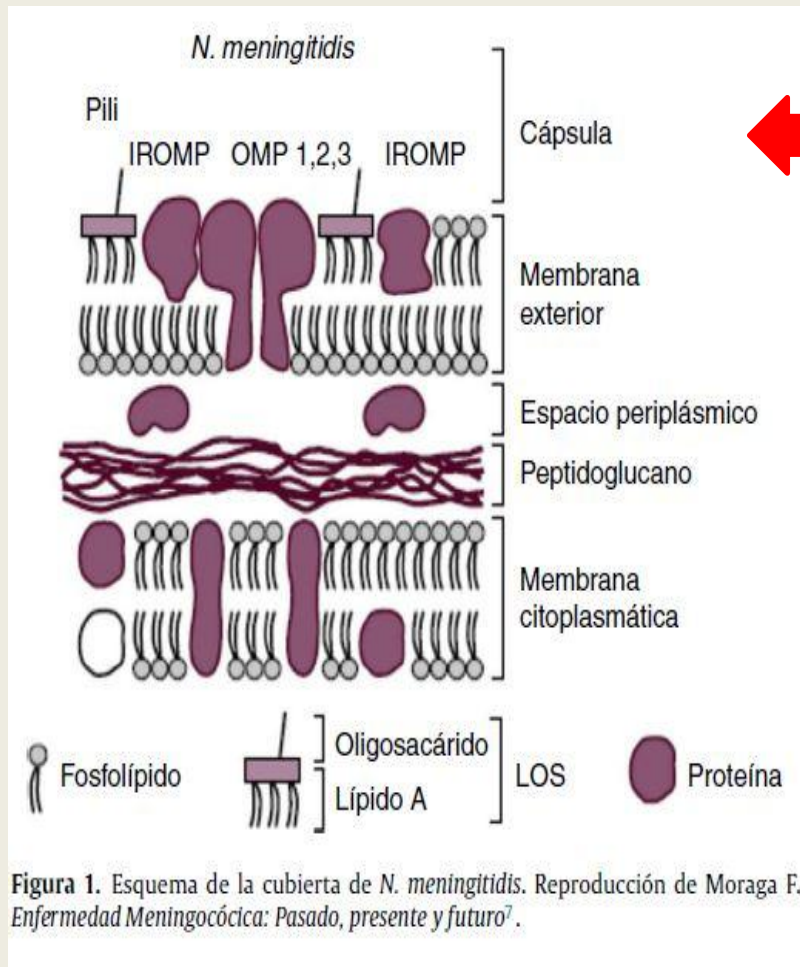




EL CAMINO HACIA UNA VACUNA EFECTIVA:

PRIMEROS PASOS

1972: VACUNAS DE POLISACARIDOS CAPSULARES



ácido 5-N-acetilnuraminico (NANA),
“camuflaje”

Polisacárido de membrana del MenB:

Figura 1. Esquema de la cubierta de *N. meningitidis*. Reproducción de Moraga F. *Enfermedad Meningocócica: Pasado, presente y futuro*⁷.

PRIMEROS PASOS

Estructura similar al tejido neural fetal

Poco inmunogenica

Ac inducidos sin actividad funcional

PROBLEMAS POTENCIALES DE AUTOINMUNIDAD

VESICULAS DE MEMBRANA EXTERNA: OMV.

Porina A: Mayor capacidad Antigénica

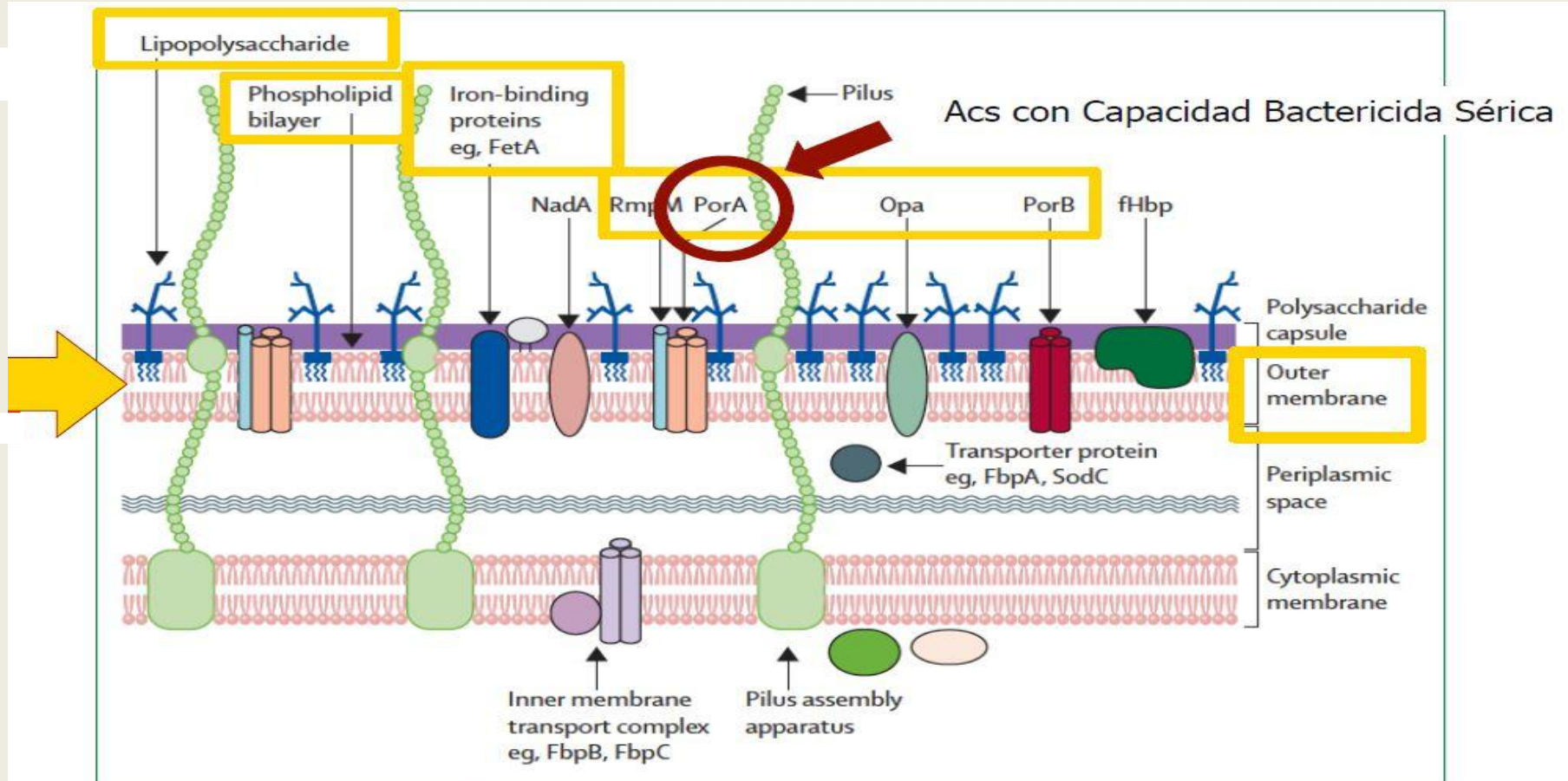


Figure 1: Surface structures of *Neisseria meningitidis*

Serological classification of *N meningitidis* is based on capsule (serogroup), the outer membrane proteins PorB (serotype) and PorA (serosubtype), and lipopolysaccharide (immunotype). Other major outer membrane components include the new vaccine candidates fHbp and NadA.

EL CAMINO HACIA UNA VACUNA EFECTIVA: OMV

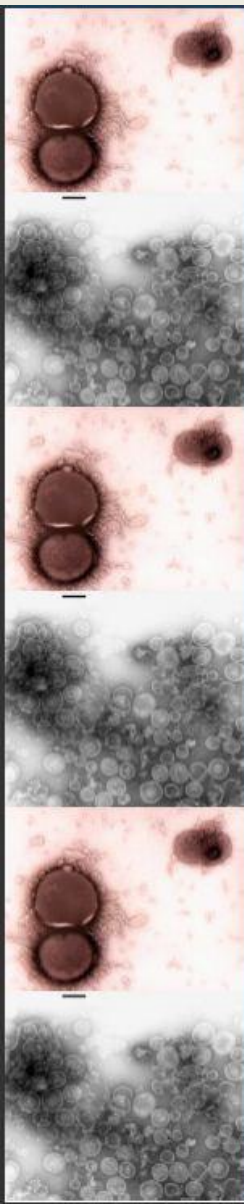
Muchos tipos de PorA con capacidad Antigénica ESPECIFICA

- *.- MenB Gran diversidad de cepas
- *.- Poco inmunogénicas en lactantes
- *.- Meningococo modifica PorA con gran eficacia, evadiendo la respuesta inmune
- *.- Protección a corto plazo

Las vacunas OMVS ofrecen protección frente a las cepas homologas y no frente a las cepas heterologas:

“Solo sirven para la cepa que han sido diseñadas”

SON VACUNAS PARA SER UTILIZADAS EN EPIDEMIAS PROVOCADAS POR UNA CEPA ESPECIFICA



Año	Grupo	Vacuna	Eficacia estimada
1987-89	10 - 14 años	4:P1.15+C	83%
1989-91	3 meses - 6 años	4:P1.15+C	47-74%
1989-91	11 - 16 años	15:P1.16	57%
1987-89	1 - 21 años	15:P1.3+C	51%



Puerto de
Lunada 1350 m

¿HABREMOS LLEGADO A LA META?

“.... tu nunca sabrás la cantidad de caminos que he intentado tomar”. Lennon-McCartney

- Proteína de la membrana externa LP2086
(Proteína de unión del Factor H humano: fHBP)

Trumenba[®] Pfizer

- Vacuna de 4 Componentes – Vacunología Inversa



Bexsero[®] gsk



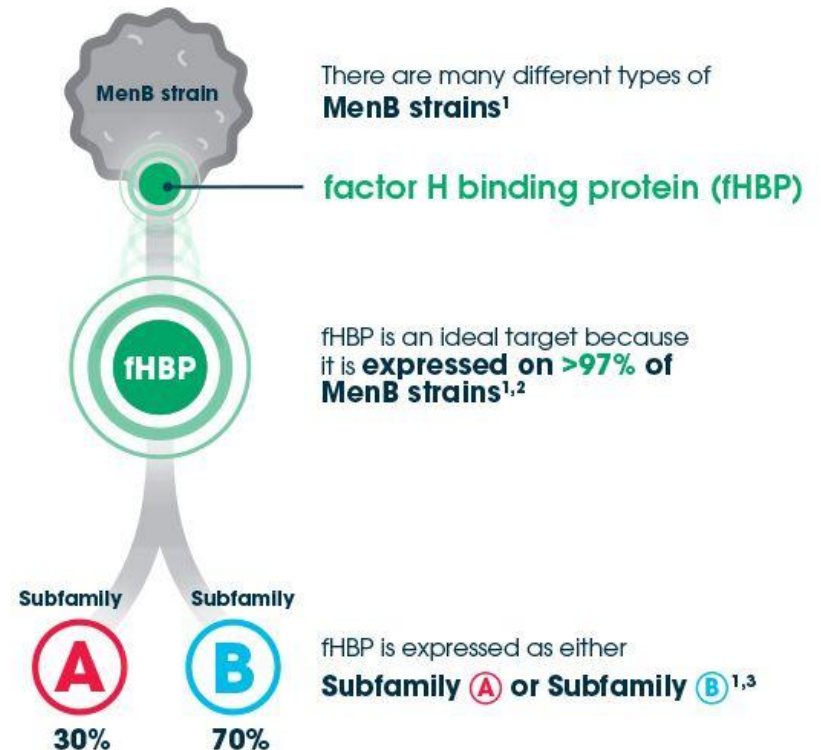
EL CAMINO HACIA UNA VACUNA EFECTIVA: Técnica de ADN recombinante

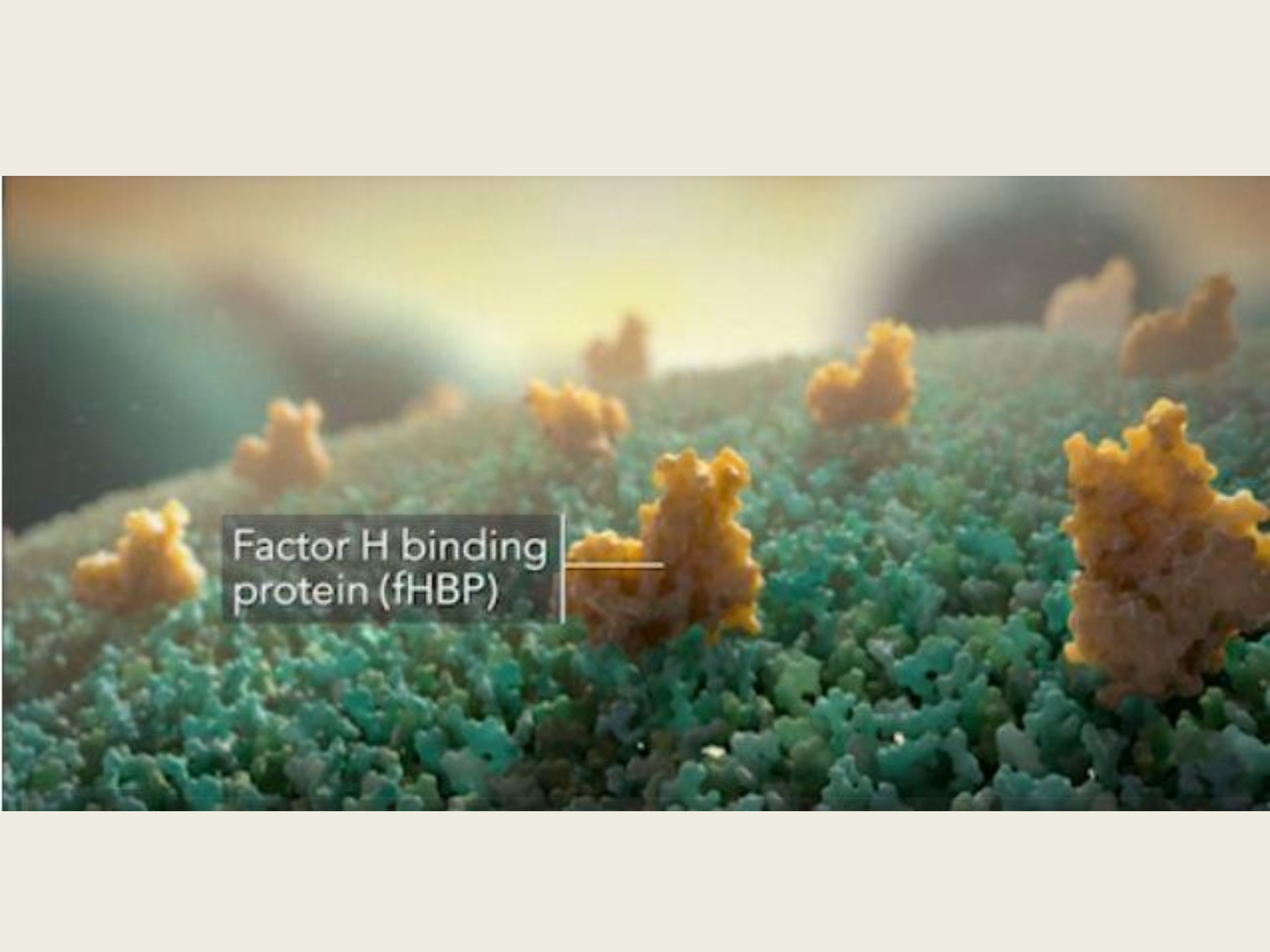
Proteína de la membrana externa LP2086
Proteína de unión del Factor H humano (fHBP)

Lipoproteína de superficie que se expresa en “casi todas” las cepas aisladas de MenB.

Capaz de generar anticuerpos.

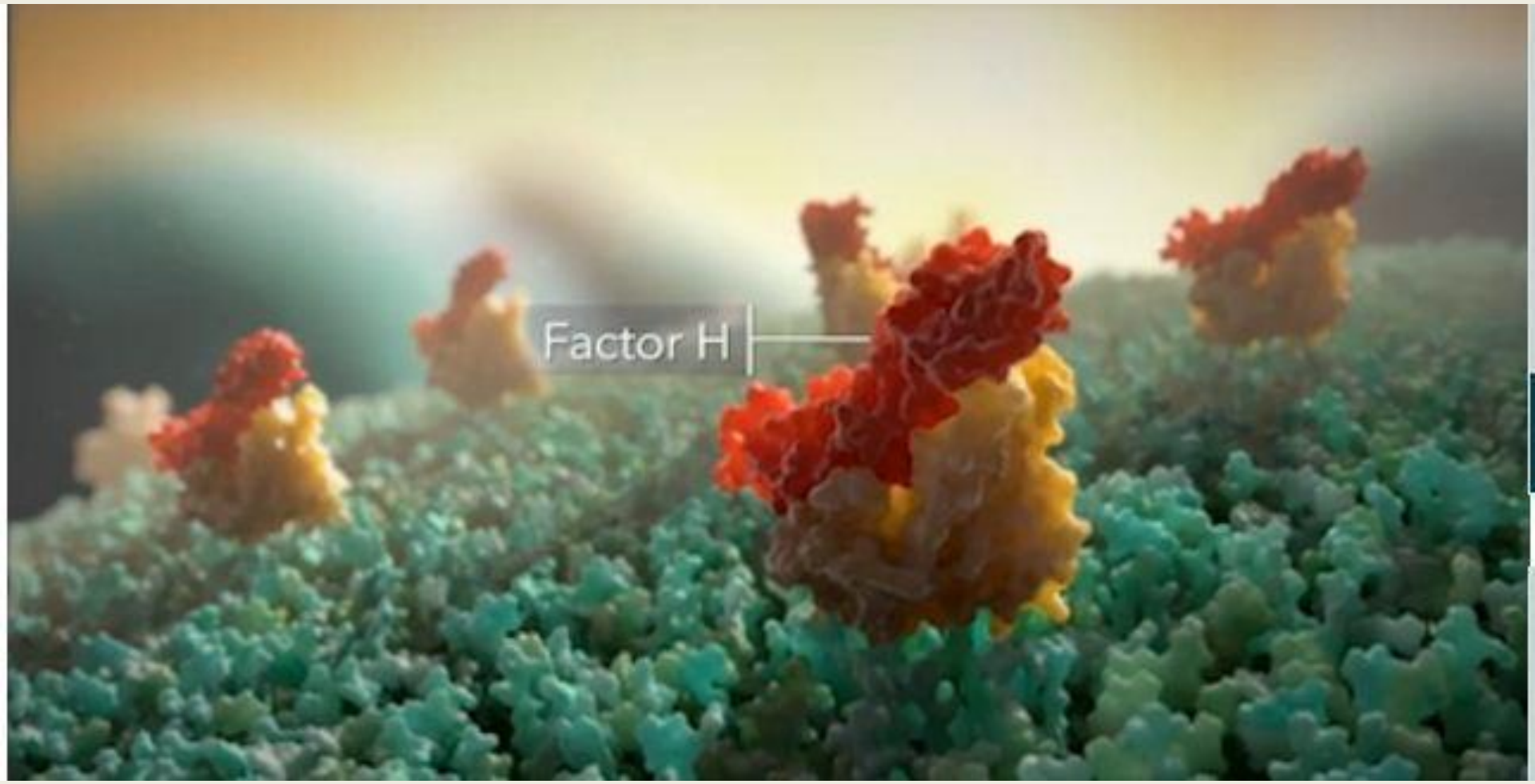
LP2086: Dos subfamilias: A y B.



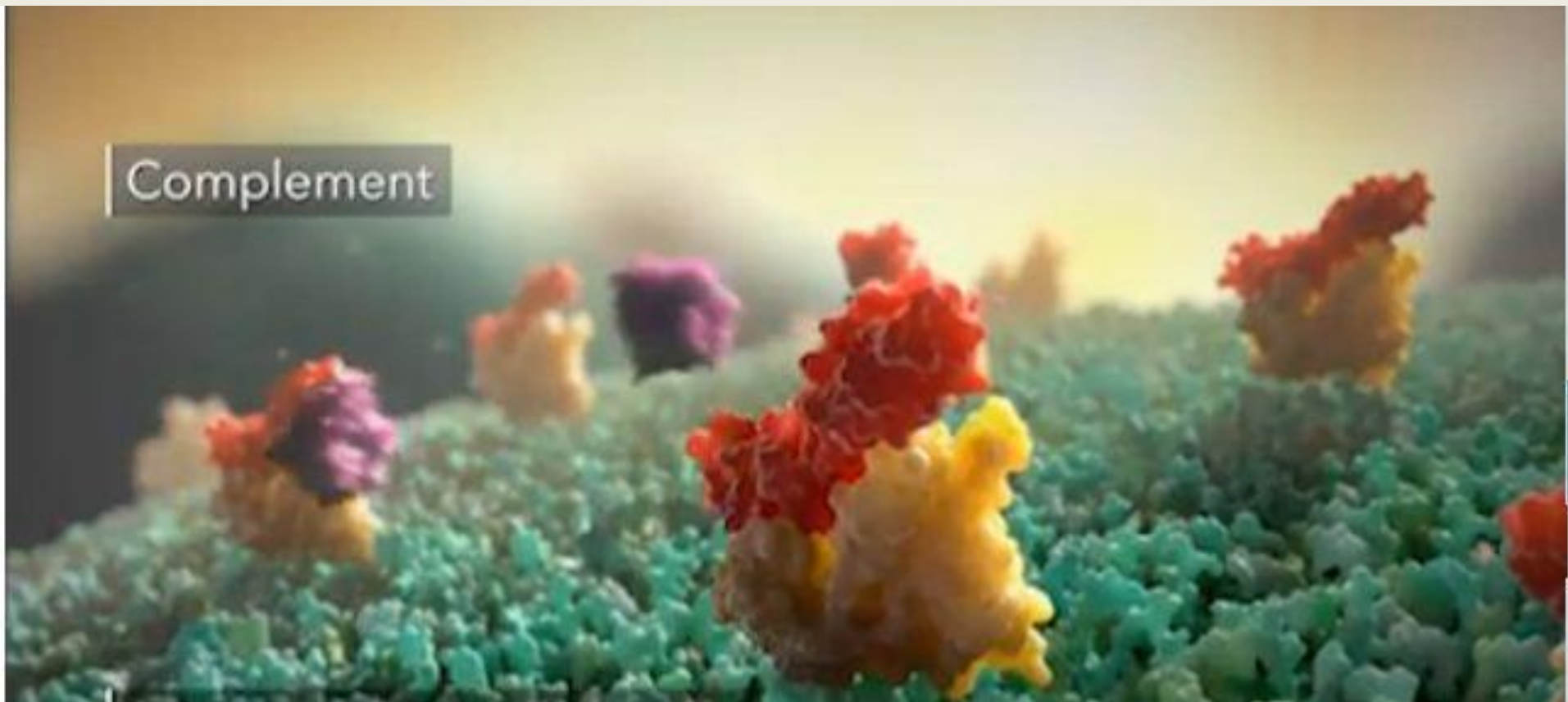
A 3D molecular model showing a dense layer of small, teal-colored protein subunits on a surface. Several larger, yellowish-orange protein clusters are bound to the surface. A text box with a white line points to one of these clusters.


Factor H binding
protein (fHBP)

Factor H

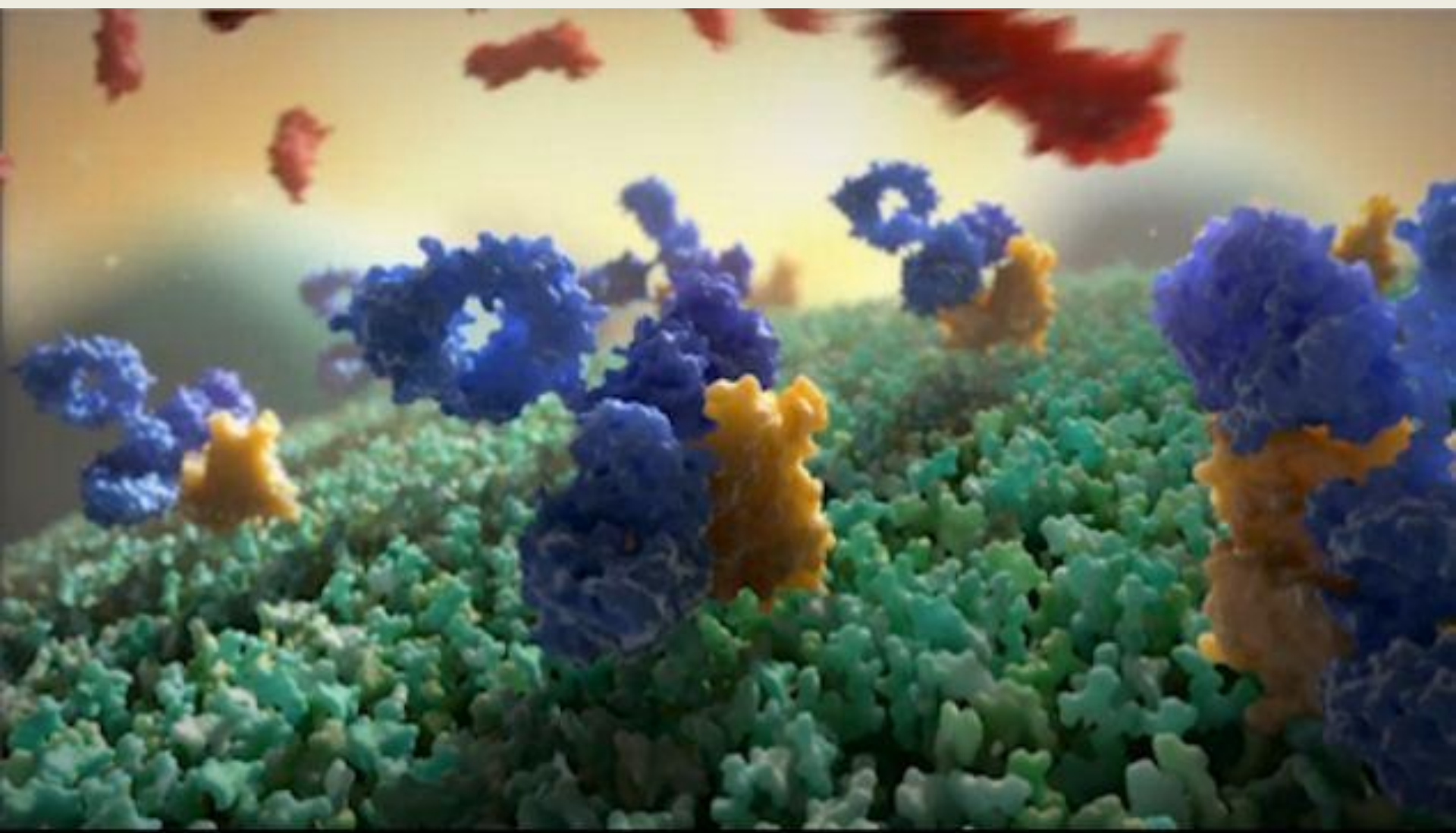


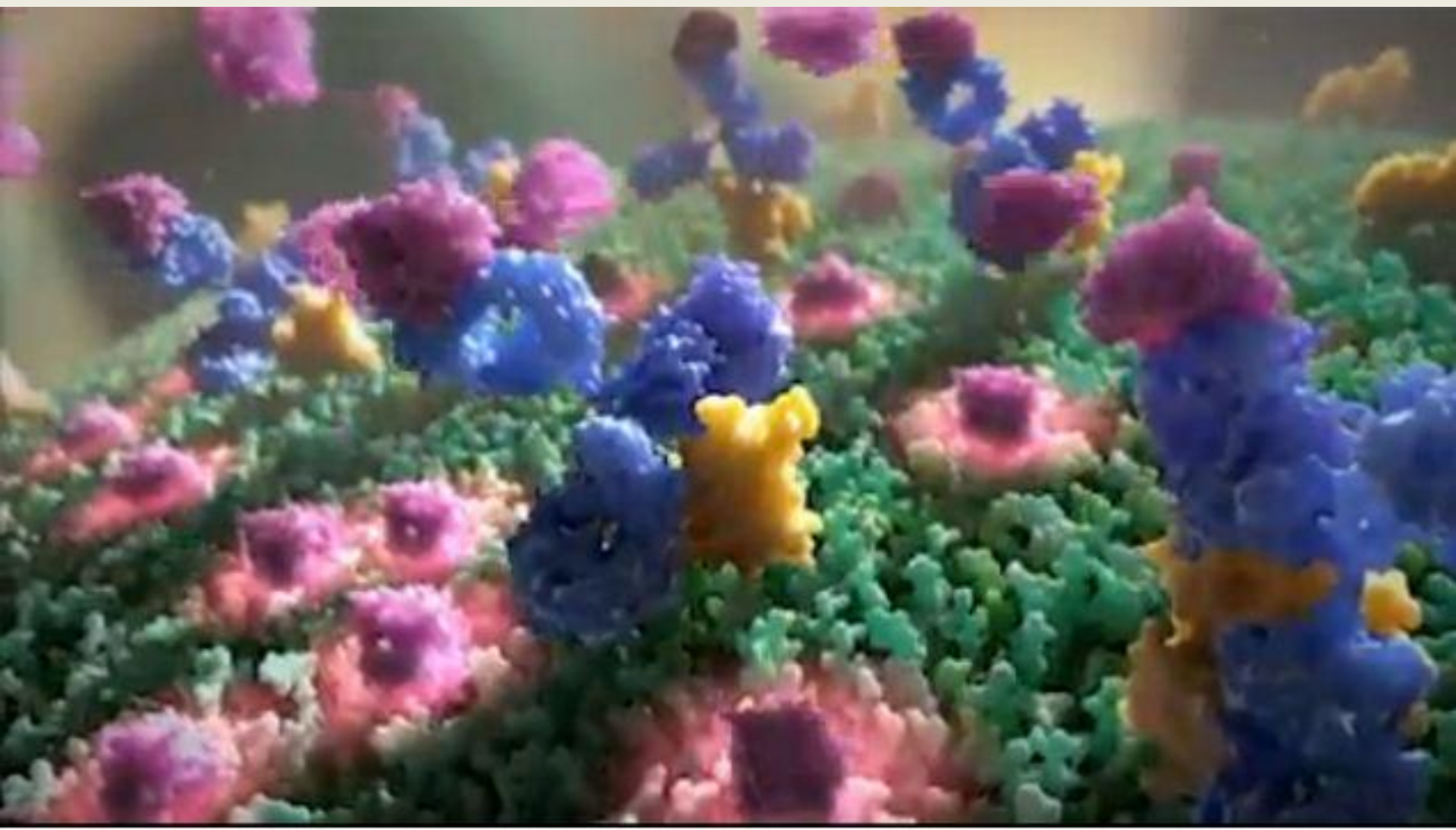
Complement



A microscopic view showing numerous green, spherical particles (antibodies) clustered together and binding to a surface. The background is a light, textured surface, possibly a cell membrane. The green particles are densely packed in some areas, particularly on the left side, and more sparsely distributed in others. The overall scene illustrates the process of antibody-antigen interaction.

Antibodies





Efectividad

Testada mediante Actividad Bactericida de Suero (SBA)
es efectiva frente a las 4 cepas prevalentes en EEUU.

ELEVADA REACTOGENICIDAD EN NIÑOS

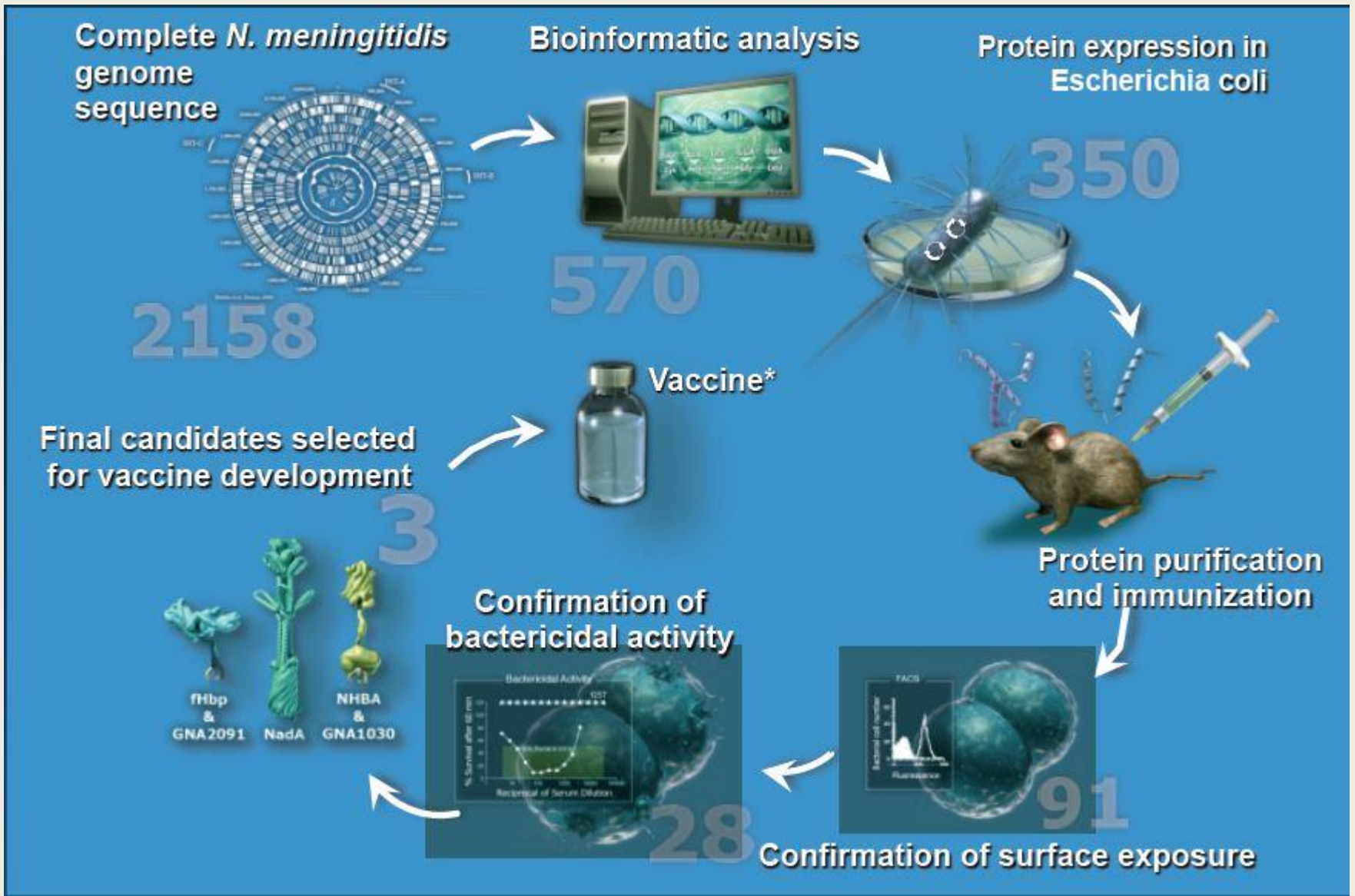
AUTORIZADAS A PARTIR DE 10 AÑOS EEUU

EL CAMINO HACIA UNA VACUNA EFECTIVA:

VACUNOLOGIA INVERSA

OBJETIVO: encontrar proteínas con potencial inmunológico comunes a todas (o la mayoría) de cepas del NMB para desarrollar una vacuna eficaz con una amplia cobertura frente a la mayoría (todas) las cepas.

Primer paso: CONOCER AL “ENEMIGO”.



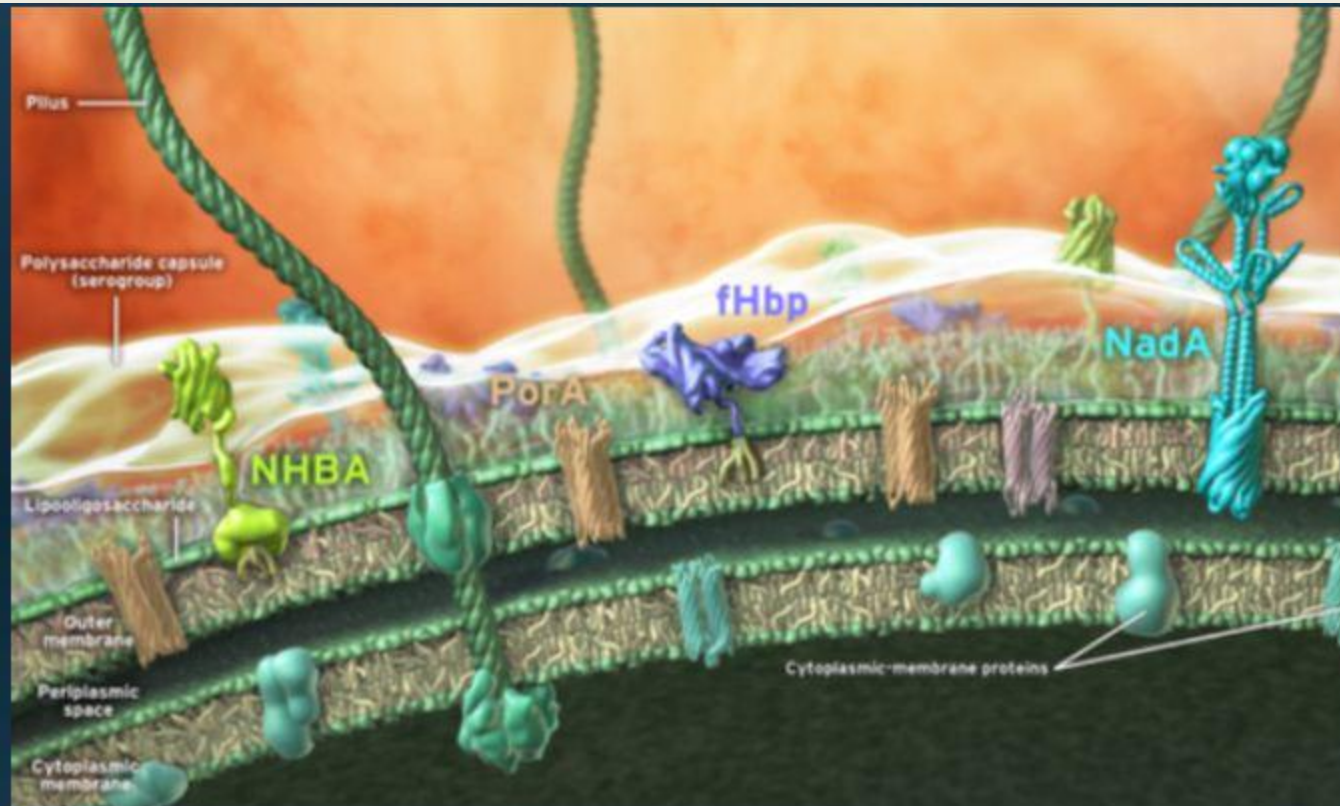
*Final candidates selected through reverse vaccinology were combined with PorA 1.4 to yield the 4CMenB vaccine.
Tettelin H, et al. *Science*. 2000;287:1809-1815; Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688-2691; Pizza M, et al. *Science*. 2000;287:1816-1820.

¿POR QUÉ ESTAS TRES PROTEÍNAS?

1. Expresión superficie bacteriana
2. Secuencia nucleotida del gen común a distintas cepas
3. Inducen Ac bactericidas en presencia de Complemento Humano

Se incluye PorA1.4 para mejorar:

- la cobertura (30% de las cepas Europeas portan esta proteína)
- su inmunogenicidad



1. Comanducci M, et al. *J Exp Med.* 2002;195:1445-1454; 2. Capecchi B, et al. *Mol Microbiol.* 2005;55:687-698; 3. Mazzon C, et al. *J Immunol.* 2007;179:3904-3916; 4. Veggi D, et al. Presented at IPNC. Banff, Canada. September 11-16, 2010; 5. Madico G, et al. *J Immunol.* 2006;177:501-510; 6. Schneider MC, et al.; *J Immunol.* 2006;176:7566-7575; 7. Serruto D, et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:3770-3775; 8. Welsch JA, et al. *J Infect Dis.* 2003;188:1730-1740; 9. Plested, et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15:799-804.

fHbp (factor H binding protein):

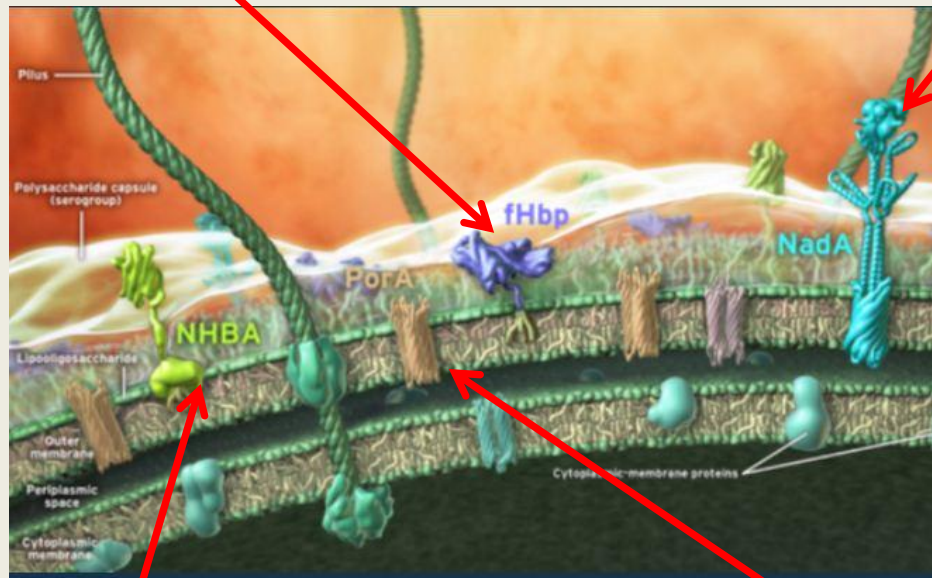
Proteína de unión al factor H

Protege de la acción del Complemento al unirse al Factor H.

NadA (neisseria adhesin A)

Adhesina A de Neisseria:

Facilita la adhesión e invasión del huésped
Facilita la colonización



NHBA (neisserial heparin-binding antigen)

Antígeno de Neisseria de unión a la Heparina:

Mejora supervivencia bacteriana y facilita su unión al huésped.

OMVnz:

Vesícula de membrana externa

OMV procedente de NZ98/254

Una vacuna que genere respuesta frente a:



fHbp: Permite la acción del Complemento + GNA2091



NadA: Evita/disminuye la colonización



NHBA: Facilita la acción del sistema inmune + GAN 1030
Disminuye el estado de portador.



OMVnz: Aumenta inmunogenicidad NZ 98/254
Protección a cepas que expresen PorA P1.4

Usando múltiples antígenos:

- *.- Obtenemos una amplia cobertura
- *.- Mantenemos la cobertura ante la aparición de potenciales mutantes

Además de ser segura la vacuna debe demostrar:

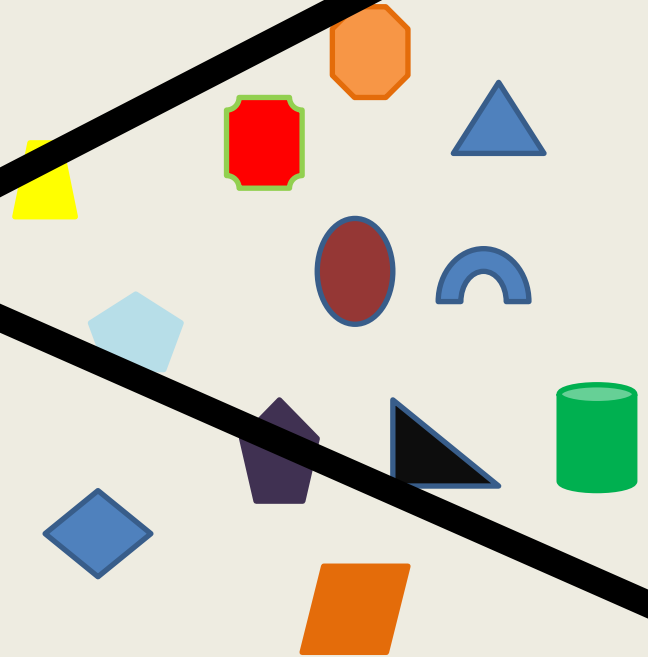
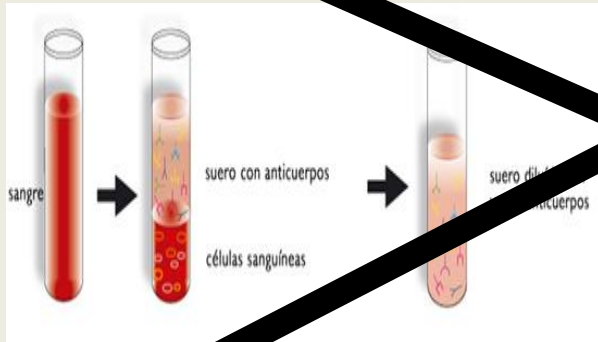
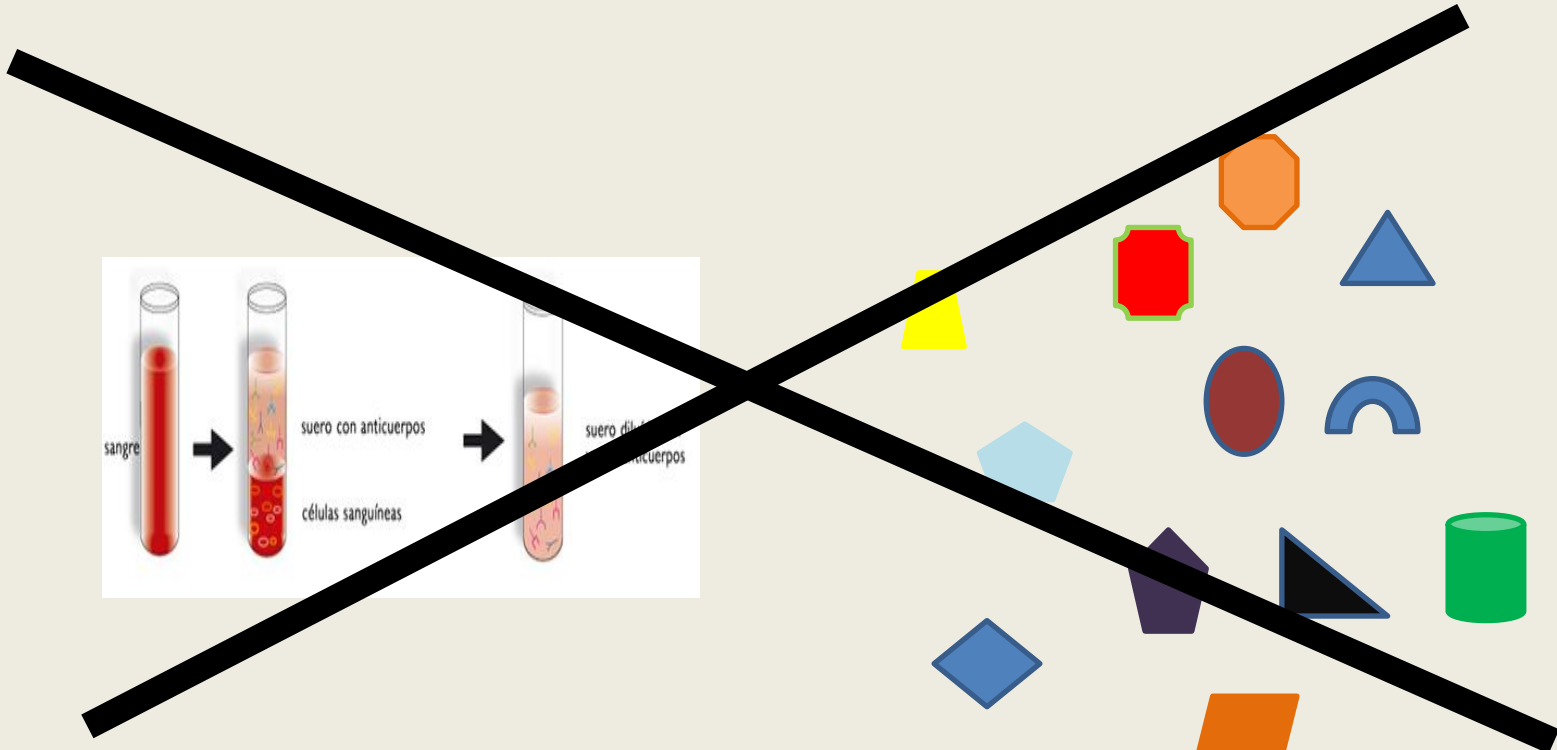
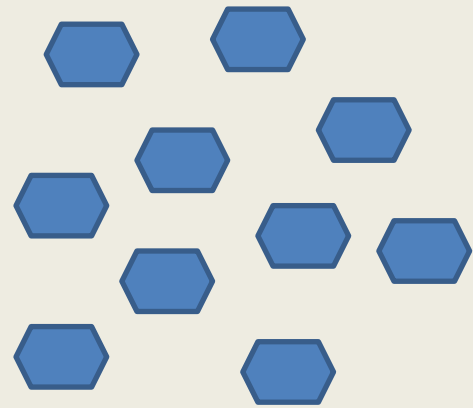
1º.- Que es inmunogénica

2º.- Que el NMB expresa de manera “sólida” esos antígenos

3º.- Que las cepas circulantes en el área donde se utilice expresen estos antígenos

1º.- INMUNOGENICA: SBA (subrogado de inmunidad protectora).

- Baja incidencia y alta variabilidad cepas: ¿estudios de eficacia?
- Validación de SBA: Poco suero y muchas cepas
- Gran variabilidad regional



The MATS Collaborators Team

Novartis V&D

Bill Andrews
Stefania Bambini
Alessia Biolchi
Giuseppe Boccadifuoco
Phil Boucher
Brunella Brunelli
Jie Chen
Maurizio Comanducci
John J. Donnelly
Giacomo Frosi
Marzia Giuliani
Annett Kleinschmidt
Duccio Medini
Alessandro Muzzi
Philipp Oster
Mariagrazia Pizza
Laura Santini
Davide Serruto
Maria Stella
Rino Rappuoli

Health Protection Agency

Ray Borrow
Jamie Findlow
Stephanie Gilchrist
Jay Lucidarme

Institut Pasteur

Eva Hong
Morgan Ledroit
Mohamed Taha

Instituto de Salud Carlos III

Julio Vazquez
Raquel Abad

Istituto Superiore di Sanita

Anna Carannante
Cecilia Fazio
Paola Mastrantonio
Paola Stefanelli

National Microbiology Laboratory and Canadian Paediatric Society (IMPACT)

Raymond Tsang
Julie Bettinger
David Scheifele
Wendy Vaudry
Scott Halperin

Centers for Disease Control and Prevention

George Carlone
Ellie Kim
Gowrisankar Rajam

Norway Institute for Public Health

Dominique Caugant
Elizbeth Fritzsønn
Johann Holst
Anne Marie Klem
Jan Oksnes

University of Wüerzburg

Heike Claus
Angelika Kuelsheimer
Matthias Frosch
Ulrich Vogel

Consultants

Carl Frasch
Richard Moxon
Joel Ward

MATS: Meningococcal Antigen Typing System

Calcula la cobertura potencial

1º.- ELISA detecta cualitativa y cuantitativamente los Ag contenidos en la vacuna de un gran numero de cepas (1366)

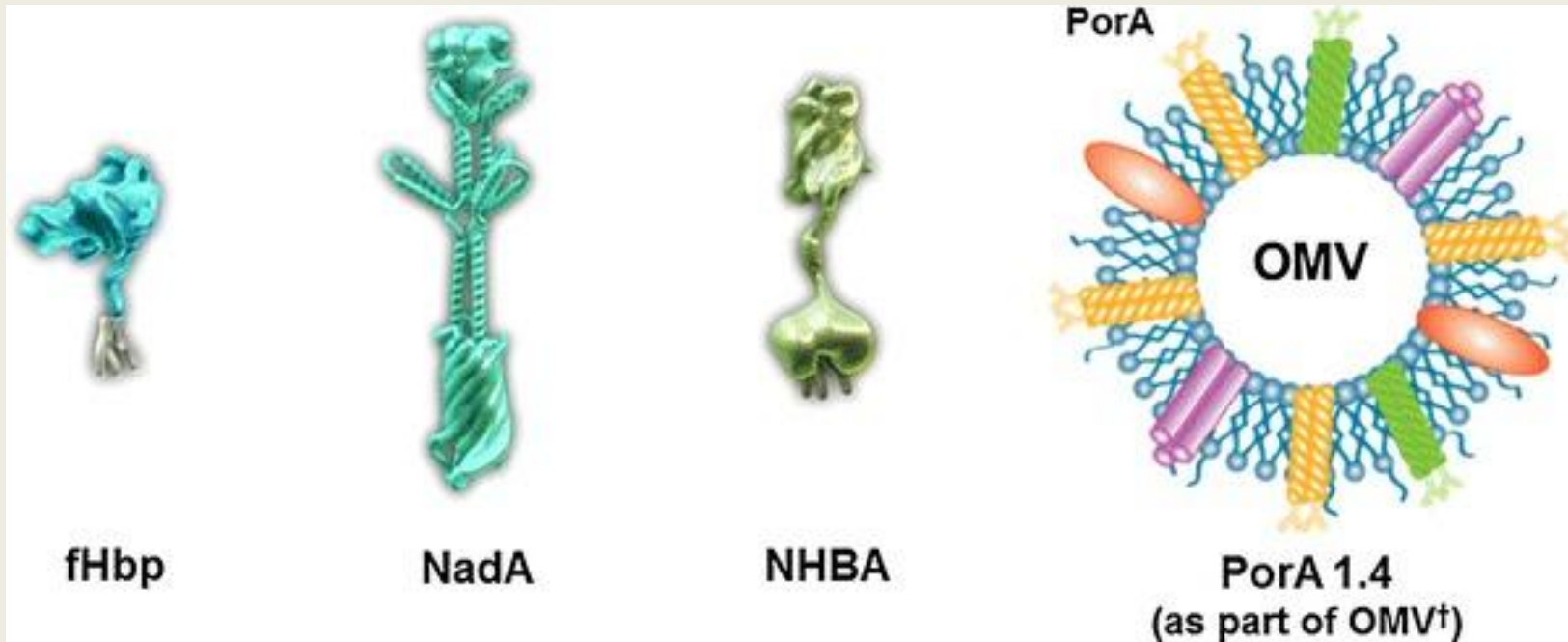


2º.- Establece un valor umbral a partir del cual la cepa es susceptible a la vacuna
PBT: (Positive Bacterial Threshold)

Cepas con 2 o mas Ag incluidos en la vacuna: son lisadas el 96% en contacto con suero inmune

MATS permite analizar grandes paneles de cepas y predecir la cobertura.

MATS: Meningococcal Antigen Typing System



COBERTURA: Proporción de cepas circulantes que superan el PBT para al menos un Ag de la vacuna en el MATS, o que se corresponde con el serotipo Por AP1.4

España: 69 % Europa. 73-87 %

SEGURIDAD

14 ensayos clínicos
4 de ellos de extensión

A 8776 personas (a partir de los 2 meses de edad) se les administró por lo menos 1 dosis de la vacuna



Lactantes y niños entre 2 meses y <2 años de edad

A 5849 se administró por lo menos 1 dosis de 4CMenB

A 3285 se administró una dosis de recuerdo en el segundo año de vida



Niños entre 2 y 10 años de edad

Fueron incluidos 250 sujetos



Adolescentes y adultos ≥ 11 años de edad

Fueron incluidos 2677 sujetos

SEGURIDAD

En menores de 24 meses de edad, se comprobó que las reacciones adversas locales y sistémicas más comúnmente observadas fueron el dolor y eritema en el lugar de la inyección, fiebre e irritabilidad.

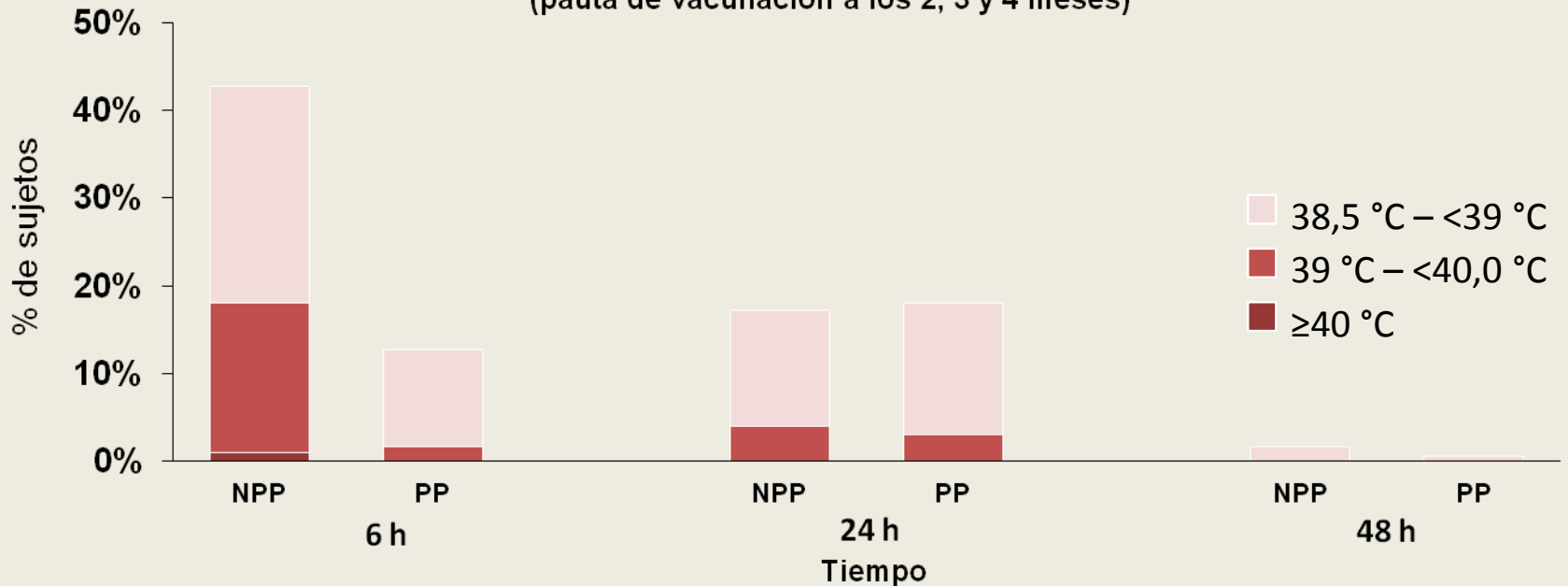
La fiebre apare más frecuentemente cuando la vacuna 4 CMenB se coadministraba con las vacunas sistemáticas (61%), que cuando se aplicaba sola (38%) o comparada con las vacunas rutinarias solas (33%)

Uso de paracetamol profiláctico

4CMenB coadministrada con Infanrix hexa y Prevenar 7[®]

FIEBRE tras la dosis 1*

(pauta de vacunación a los 2, 3 y 4 meses)



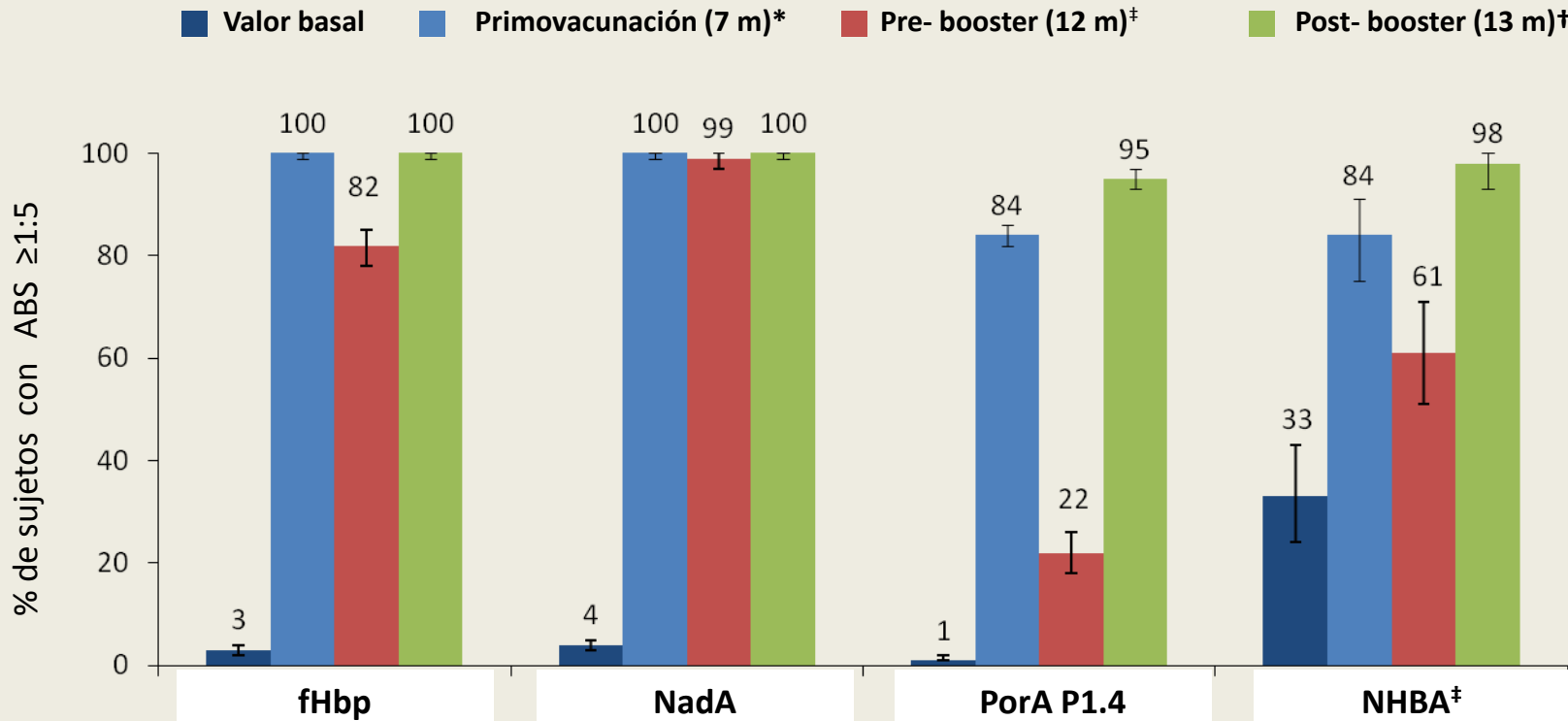
***Se observaron unos resultados similares con las dosis posteriores de la pauta de vacunación.**

NPP: sin paracetamol profiláctico (N = 182); **PP:** con paracetamol profiláctico (N = 178-179).

Inmunogenicidad en lactantes

Pauta 2, 4, 6 y 12 meses

(4CMenB coadministrada con *Infanrix hexa*® + *Prevenar 7* THE LANCET



*Extracción de sangre a los 7 meses, N = 1149–1152.

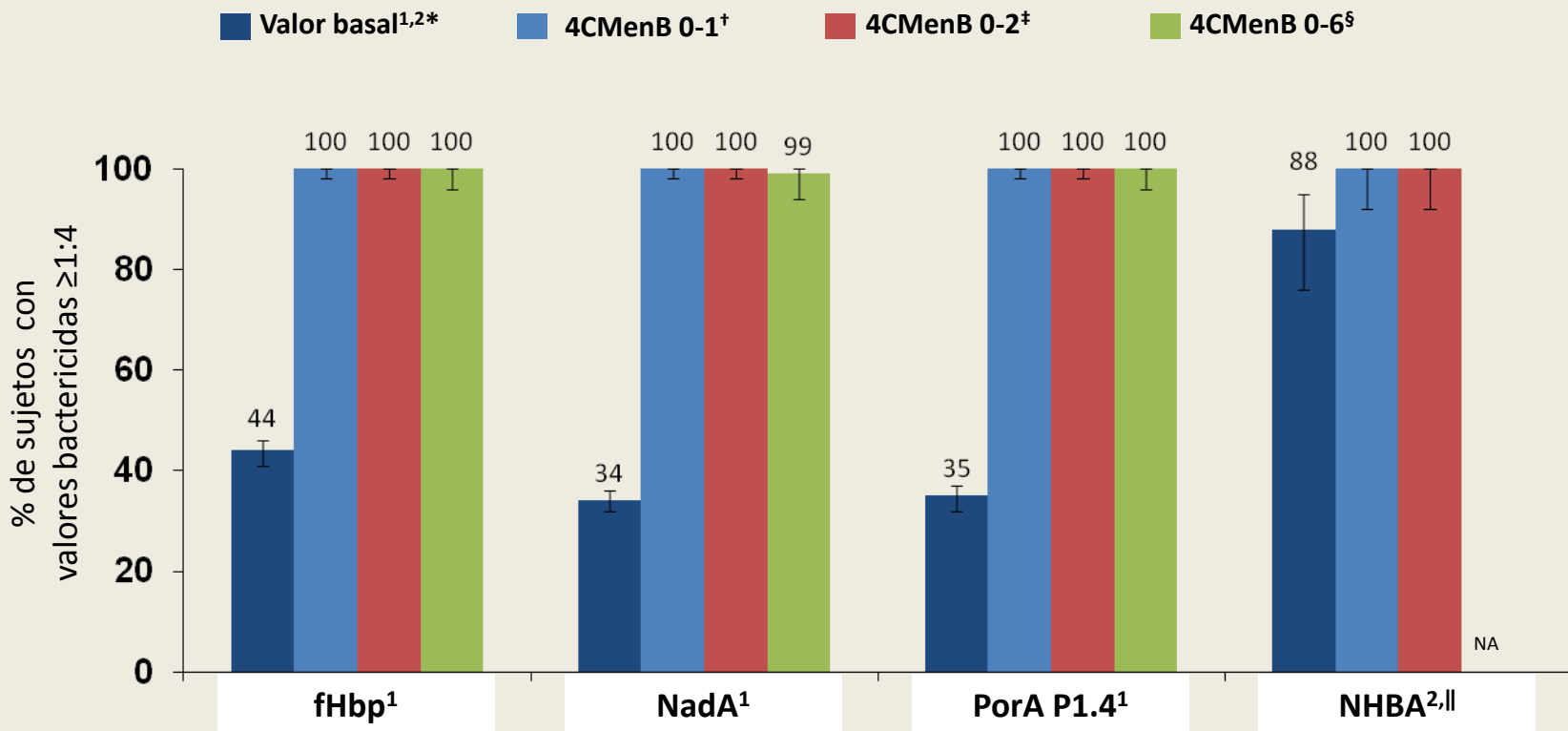
‡Extracción de sangre a los 13 meses, N = 421–424.

‡N=100.

Bexsero® indujo una robusta respuesta inmune protectora frente a los cuatro componentes antigénicos de la vacuna

Inmunogenicidad en Adolescentes

Pautas 0-1, 0-2, 0-6 meses



*N=1470–1471, fHpb, NadA, PorA P1.4 nivel base de títulos prevacunación m=0; N=92, datos de NHBA del nivel base representados para los grupos 0-1 y 0-2; †N=222; ‡N=215; §N=86; ||N=46.

-Datos un mes post primovacunación

-Títulos sugestivos de portación nasofaríngea

Fase IIb/III en adolescentes
Estudio V72P10 en Chile

Adaptado de:

1. Santolaya ME, et al. Lancet. 2012;379:617-624

2. Ficha Técnica de Bexsero®. 11/2015. GSK

Experiencia post-comercialización: Canadá

Impacto en Saguenay---Lac St-Jean (Quebec):

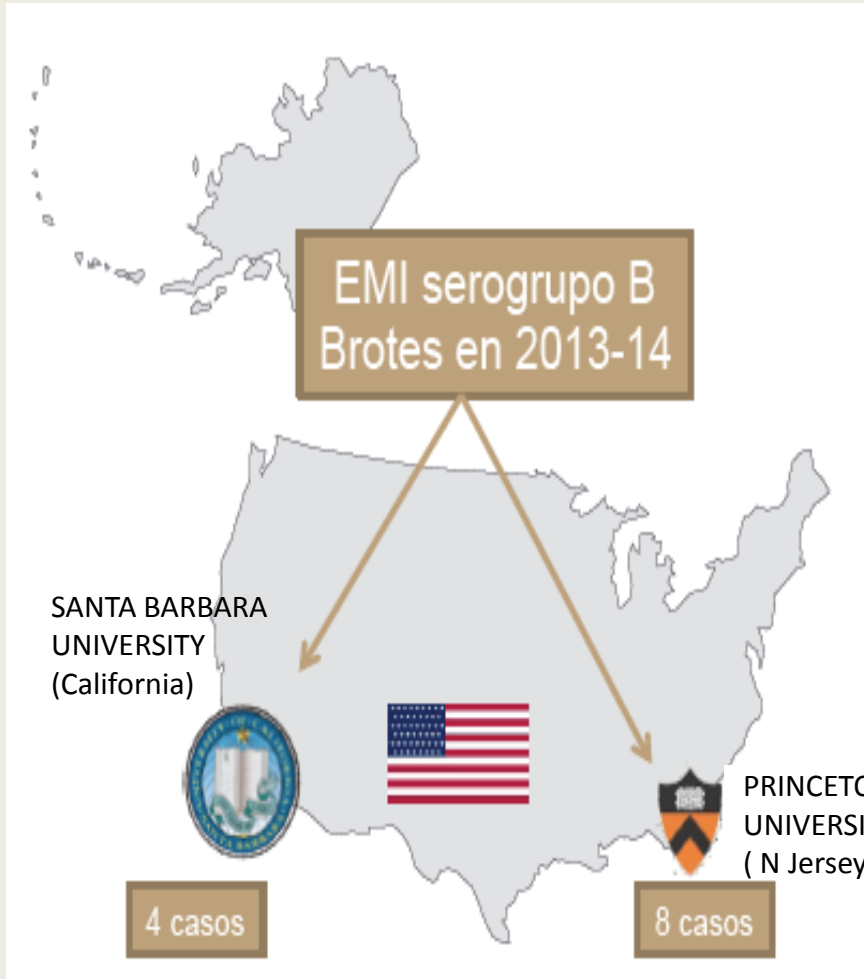


*Vacunación sistemática de 2 m a 20 años (90% cobertura)
Inicio mayo 2014*



- Región con tasa de Men B 10 veces más alta que media de Canadá (≈ 10 casos/año)
- 0 casos de Men B en 2014
- Ningún caso en vacunados
- 1 solo caso en 2015 en adulto no vacunado
- **Región actualmente con la menor incidencia de todo Canadá**

Experiencia post-comercialización: EEUU



- En 2013 se declaran 12 casos de EMI – B en dos Universidades EEUU

- En 2014 CDC implementa una campaña de vacunación en estas dos Universidades

- Se vacunan 15.346 estudiantes

- Tasa de RAGs 2,0 / 1000 con la primera dosis
0,1 / 1000 con la segunda dosis

Ningún caso secundario en vacunados

Pauta vacunal



Grupo de edad



Inmunización
primaria



Intervalo entre
dosis primarias



Dosis de recuerdo

Grupo de edad	Inmunización primaria	Intervalo entre dosis primarias	Dosis de recuerdo
2–5 meses	3 Dosis	≥1 mes	1 Dosis 12–15 meses de edad*
6–11 meses	2 Dosis	≥2 meses	1 Dosis en 2º año de vida ≥2 meses tras la primovacunación
12–23 meses			1 Dosis a 12-23 meses Post-primovacunación
2–10 años			No se ha establecido
≥ 11 años		≥1 mes	

* En caso de retraso en la administración, la dosis de recuerdo no se debe administrar más tarde de los 24 meses.

Programa de vacunación



Public Health
England

Implementación

Comienza el 1 de septiembre 2015

Sujetos

Todos los lactantes nacidos a partir 1 de julio 2015

Pauta

2 + 1 (2m, 4m + booster a los 12m)

Lugar de administración

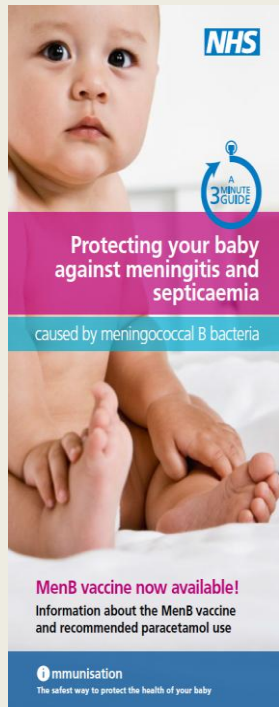
Se recomienda administrar todas las dosis de 4CMenB en el muslo izquierdo, de forma aislada, para poder monitorizar mejor las reacciones adversas locales.

Paracetamol

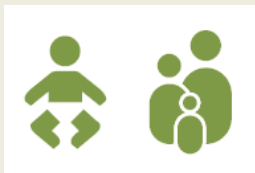
Se recomienda administrar paracetamol profiláctico, **una dosis** de 2.5ml de paracetamol oral en suspensión, **en el momento de administración de la vacuna, o poco tiempo después**, seguido de **dos dosis más** a las 4-6 horas si fuese necesario. Sólo para primovacunación, no con la dosis de recuerdo

Catch up

Lactantes que reciban sus vacunas a los 3 o 4 meses.



Pauta de rescate para la vacuna 4CMenB (Bexsero®) en función de la edad y las dosis previas recibidas



Grupo de edad

Dosis previas recibidas

1 dosis antes de los 6 meses

1 dosis después de los 6 meses

2 dosis, 1 o ambas antes de los 6 meses

2 dosis, ambas después de los 6 meses

Necesidad de dosis de refuerzo

Nº de dosis a administrar para completar la primovacuna

6–11 meses

+ 1 dosis en el 2.º año de vida

12–23 meses

+ 1 dosis entre 12 y 23 meses desde la anterior

≥ 24 meses

2 Dosis

1 Dosis

1 Dosis

0 Dosis

+ 1 dosis entre 12 y 23 meses desde la anterior.
- **Ninguna** si se han recibido 2 dosis después de los 24 meses de edad

- Intervalos entre dosis o con la dosis previa: al menos 2 meses
- En los niños con 2-5 meses de edad en el momento de la consulta, completar las 3 dosis de primovacuna con intervalo entre dosis de, al menos, 1 mes

Home Journals Specialties The Lancet Clinic Global Health Multimedia Campaigns M

THE LANCET


Online First Current Issue All Issues Special Issues Multimedia Information for Authors

All Content [Advanced Search](#)

[< Previous Article](#) [Online First](#) [Next Article >](#)


Articles

Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study


Sydel R Parikh, MSc, Prof Nick J Andrews, PhD, Kazim Beebeejaun, MSc, Helen Campbell, MSc, Sonia Ribeiro, BA, Charlotte Ward, MSc, Joanne M White, FFPH, Prof Ray Borrow, PhD, Mary E Ramsay, FFPHM, Dr Shamez N Ladhani, MRCPCH  

Published: 27 October 2016

 58

DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31921-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31921-3) |  CrossMark



 **Article Info**
This article can be found in the following collections: [Immunisation & vaccination](#); [Neurological infections](#); [Public Health](#)

Pauta 2+1 Protección calculada 73-88 %
Septiembre 2015-Junio 2016
Reducción del 50 %
37/74 (media de los 5 años anteriores)



4CMenB vaccine effectiveness: reasons for optimism

Nicole E Basta , Hannah Christensen

Published: 27 October 2016



DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32061-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32061-X)



 Article Info

Summary

Full Text

Tables and Figures

References

Preventing invasive meningococcal disease caused by the bacterial pathogen *Neisseria meningitidis* is of crucial public health importance in view of the sudden onset of symptoms, rapid progression to serious disease, and high risk of mortality even among previously healthy individuals.^{1,2} The burden of invasive meningococcal disease has been reduced in many parts of the world through extensive public health efforts—most notably the introduction of conjugate group C vaccines in the UK in 1999,³ and conjugate group A vaccines in the African meningitis belt beginning in 2010.

La probabilidad de sufrir una infección por NMB es:

Menores de un año 1 de cada 12.200 niños de esta edad

1 a 4 años 1 de cada 45.871 niños de esa edad

¿Mucho?, ¿Poco?

Vamos a hacer un estudio detallado de cada una de las probabilidades de las distintas loterías nacionales:

-  La Primitiva y la Bono Loto » **1 entre 13.983.816**
-  El Gordo de la Primitiva » **1 entre 31.625.100**
-  Euromillones » **1 entre 76.275.360**
-  Lotería Nacional » **1 entre 600.000**(Jueves) **1 entre 85.000**(Navidad)
-  La Quiniela y el Quinigol » **1 entre 4.782.969**
-  **Lototurf** **Quintuple Plus** Hípica nacional » **1 entre 8.835.372** (Lototurf)
1 entre 60.080.000 (Quintuple Plus)
-  **ONCE** Cupón Once » **1 entre 15 millones**
-  **El Combo** El Combo de la Once » **1 entre 15 millones**

VACUNACIÓN EN PERSONAS CON RIESGO ALTO DE PADECER ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA INVASIVA

- Personas con deficiencia de properdina o con deficiencias de factores terminales del complemento (incluyendo las que reciben o van a recibir eculizumab).
- Personas con asplenia o disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) y en aquellos con resección quirúrgica programada.
- Personas que han sufrido un episodio de EMI, independientemente del estado previo de vacunación*.
- Personal de laboratorio (técnicos de laboratorio y microbiólogos) que trabaje con muestras que potencialmente puedan contener *N. meningitidis*.

* Modificación del Ministerio en enero de 2015.

VACUNACIÓN DE CASOS Y CONTACTOS EN BROTES

- **Agrupaciones de casos o brotes**, definidos por la aparición de dos o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B, que cumplan además las dos características siguientes:
 - En la misma institución, organización o grupo social.
 - En un periodo de tiempo ≤ 4 semanas.
- **Brotos comunitarios**, definidos como aparición de tres o más casos confirmados de enfermedad meningocócica por serogrupo B, que cumplan además las dos características siguientes:
 - En un ámbito comunitario definido.
 - En un período de tiempo ≤ 3 meses.
- **Situaciones de hiperendemia**, definida por la aparición gradual y potencialmente duradera de un clon cubierto por la vacuna en un área geográfica.
- Otras situaciones particulares en las que la autoridad sanitaria establezca la necesidad de vacunación.

Ante la aparición de casos esporádicos se recomienda la vacunación de los casos pero no de sus contactos sanos.

Desde el punto de vista CLINICO: ERRORES MAS FRECUENTES

1. No reconocer los síntomas de alarma: Retrasar el diagnóstico
2. No explorar de rutina los signos de hipoperfusión
3. Activar el traslado sin actuar: Retrasar el tratamiento
4. No derivar a las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos

IDEAS FUNDAMENTALES

**EL CÓDIGO SEPSIS IMPLICA LA
RESUCITACIÓN INICIAL Y ANTIBIOTERAPIA
ESTEMOS DONDE ESTEMOS**

**POR PRIMERA VEZ DISPONEMOS DE UNA
VACUNA EFICAZ Y SEGURA CON UNA BUENA
COBERTURA FRENTE AL MENINGOCOCCO B**

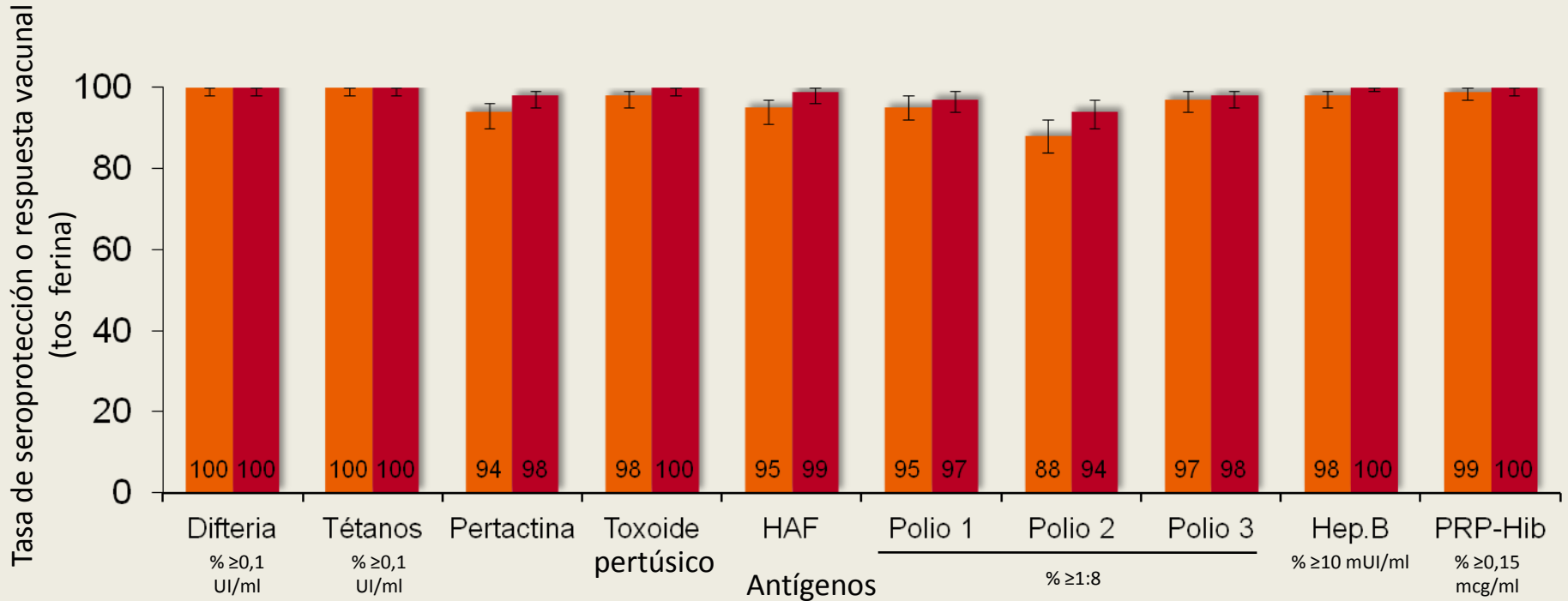


Inmunogenicidad en lactantes

Pauta 2, 4, 6 y 12 meses (4CMenB coadministrada con Infanrix hexa[®] + Prevenar 7[®])

4CMenB+ Infanrix hexa + Prevenar 7[†]

Infanrix hexa + Prevenar 7[†]



[†]N = 238–248.

Bexsero[®] puede coadministrarse con difteria, tétanos, tos ferina, hepatitis B, polio inactivada y *H. influenzae* tipo b monoaléntes o combinadas