

## Análisis coste-efectividad de la inmunización frente al meningococo serogrupo C con vacuna conjugada

A. Barricarte<sup>a</sup>, J. A. Navarro<sup>b</sup> y M. Urtiaga<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas y Control de Brotes. Instituto de Salud Pública de Navarra.

<sup>b</sup>Jefe del Servicio de Prevención y Promoción de la Salud. Responsable del Programa Regional de Vacunaciones. Consejería de Sanidad y Consumo.

<sup>c</sup>Sección de Enfermedades Infecciosas y Control de Brotes. Instituto de Salud Pública de Navarra.

### RESUMEN

**Objetivo.** Estudio de coste-efectividad acerca de la introducción de la vacuna conjugada frente al meningococo C de acuerdo con varias estrategias, todas ellas valoradas en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, en el «Acuerdo de Intenciones de la Comisión de Salud Pública sobre la utilización de la vacuna conjugada contra la Meningitis meningocócica C».

**Sujetos y métodos.** Se ha seleccionado la incidencia de Navarra por ser la comunidad con serie más larga de diagnóstico por serogrupo que conocemos en el país (temporadas 1991-1992 a 1998-1999) y donde no se ha modificado la incidencia reciente por la acción de la vacuna.

**Resultados.** La mejor relación coste-efectividad de la vacunación antimeningocócica frente al serogrupo C se observa situando como población diana a niños comprendidos entre 1 y 5 años de edad. Así, para evitar un caso de enfermedad meningocócica en un niño de ese grupo de edad serían necesarias 850 dosis de vacuna. En el caso de los recién nacidos, necesitaríamos 2.114 dosis, mientras que vacunando a niños y jóvenes de 6 a 15 años únicamente precisaríamos administrar 1.917 dosis. Este número de dosis por caso evitado se traduciría en un coste de 3.196.000 ptas. (19.210 A), 7.948.000 ptas. (47.776 A) y 7.207.920 ptas. (43.324 A), respectivamente.

**Conclusiones.** La mejor relación coste-efectividad de la vacunación antimeningocócica frente al serogrupo C se origina vacunando a niños de 1 a 5 años de edad, grupo de edad incluido en la campaña de vacunación. De las estrategias estudiadas, la que ocupa el segundo lugar en términos de coste-efectividad es la vacunación a niños y jóvenes de 6 a 15 años de edad. Sin embargo, las campañas diseñadas hasta ahora por las diferentes comunidades autónomas no incluyen a estos niños y adolescentes. Así, la vacunación de recién nacidos es un 10% menos coste-efectiva que la anterior, ocupa el tercer lugar en términos de coste-efectividad y está incluida en todos los nuevos calendarios vacunales. Como alternativa a una campaña de vacunación activa, en el grupo de edad de 6 a 15 años, se plantearía, estando la vacuna disponible en farmacias, la

vacunación individualizada mediante receta y visado posterior, con todos los inconvenientes de falta de control y equidad que se derivan de ello.

**PALABRAS CLAVE:** Coste-efectividad. Inmunización frente al meningococo serogrupo C con vacuna conjugada.

### SUMMARY

**Objectives.** A cost-effectiveness study concerning the introduction of the conjugate vaccine against meningococcus C in accordance with several strategies, all evaluated by the Inter-territorial Council of the National Health System in the «Agreement of Intentions of the Public Health Commission on the use of the conjugate vaccine against Meningococcal Meningitis C».

**Subjects and methods.** The incidence in Navarra was selected since it is the autonomous community with the longest diagnostic series by serogroup that we known of in the country, covering the seasons 1991-1992 to 1998-1999, and where recent incidence has not been changed through the action of the vaccine.

**Results.** The best cost-effectiveness relationship of the anti-meningococcal vaccination against serogroup C is found when children aged between 1 and 5 are taken as the target population. 850 doses of vaccine would be needed in order to avoid a case of meningococcal disease in a child in that age group. In the case of newborn infants, we would need 2,114 doses; while for the vaccination of children and youths aged 6 to 15, we would only need to administer 1,927 doses. This number of doses per case avoided translates into a cost of 3,196,000 pesetas (19,210 A) 7,948,000 pesetas (47,776 A) and 7,207,920 pesetas (43,324 A) respectively.

**Conclusions.** The best cost-effectiveness relationship for anti-meningococcal vaccination against serogroup C is found in vaccinating children of 1 to 5 years of age, and age group included in the vaccination program. Of the strategies studied, the second place in terms of cost-effectiveness is occupied by the vaccination of children and youths between 6 and 15 years of age. However, the campaigns designed to date by the different autonomous communi-

ties have not included these children and adolescents. The vaccination of new-born infants is some 10% less cost-effective than the previous strategy and occupies the third place in terms of cost-effectiveness, it is included in all the new vaccination calendars. As an alternative to a compaign of active vaccination in the age group from 6 to 15, what would be proposed, with the vaccine available in pharmacies, is individualised vaccination using prescription and subsequent countersignature, with all of the resulting drawbacks of lack of control and equity.

KEY WORDS: Cost-effectiveness. Immunisation against meningococcus serogroup C with conjugate vaccine.

## Introducción

Con motivo de la introducción en España de una vacuna frente al meningococo del serogrupo C, surgen interrogantes acerca de las diferencias entre los distintos preparados existentes, sin introducción o no en calendario vacunal ordinario y la compatibilidad de la vacunación secuencial, entre otras.

El polisacárido capsular de *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A y C es, en líneas generales, un buen inmunógeno, por lo que ha sido el componente básico de las vacunas hasta ahora disponibles. Éstas se han utilizado para el control de brotes epidémicos por cualquiera de ambos serogrupos, según directrices de organismos gubernamentales<sup>1</sup> y supranacionales<sup>2,3</sup>, con efectividad, en general, buena<sup>4-13</sup>. No obstante, este preparado, al evocar una respuesta inmune dependiente de los linfocitos B, no es muy inmunógeno en lactantes menores de 18 meses –fundamentalmente el polisacárido C–, de tal manera que los títulos de anticuerpos bactericidas tras la vacunación no son excesivamente altos y decaen de forma rápida tras la misma, observándose una mejor actividad bactericida sérica posvacunal a medida que aumenta la edad del vacunado<sup>14</sup>. Por otra parte, se ha descrito recientemente que las reinmunizaciones repetidas con este preparado podrían provocar una «hiporrespuesta inmunológica parcial», que se pondría de manifiesto por una menor titulación de anticuerpos anticapsulares y una menor actividad bactericida sérica con las revacunaciones respecto a la primovacuna, aunque este hecho podría obviarse, al menos parcialmente, con la administración de vacuna conjugada<sup>15-20</sup>. Estas características motivan que no sea viable incluir la vacuna no conjugada en los calendarios vacunales sistemáticos, reservándose su uso para situaciones epidémicas.

A mediados de la década anterior, en un intento de mejorar la respuesta inmune, aparecieron los primeros ensayos clínicos en los que se conjugaba covalentemente uno o dos polisacáridos capsulares (C y/o A) con una proteína transportadora, o carrier, al igual que en su día se hizo con el polisacárido de *Haemophilus influenzae* b, de tal manera que al presentar un antígeno proteico cambiaría la rama del sistema inmune hacia una del tipo linfocito T-dependiente, con lo que teóricamente se conseguiría una buena inmunogenicidad en los niños menores de 18 meses, y que se generaría una buena respuesta anamnésica con administraciones repetidas, esto es, con corto periodo de latencia, precisando dosis bajas de antígeno para obtener una respuesta satisfactoria, aparición de anticuerpos fundamentalmente de la subclase IgG1, en altas concentraciones, de larga duración y de alta avidéz por el antígeno,

con estimulación de la cascada del complemento y capacidad opsonofagocítica antibacteriana.

Los resultados comunicados hasta ahora corroboran las expectativas iniciales, de tal manera que el preparado es inmunógeno en lactantes, niños, escolares, adolescentes y adultos, y genera anticuerpos de alta calidad y la aparición de una memoria inmunológica al revacunar con vacuna conjugada o con polisacárido no conjugada<sup>21-29</sup>. También se ha observado la aparición de anticuerpos anticapsulares de tipo IgG e IgA en la saliva, lo que podría disminuir el transporte nasofaríngeo de la *Neisseria meningitidis* vacunal, y por tanto conferir inmunidad grupal al disminuir la circulación bacteriana intracomunitaria<sup>30-31</sup>.

Actualmente, se han comercializado tres preparados que difieren en el tipo de proteína transportadora que utilizan. Wyeth Lederle (Meningitec®) y Chiron Biocine (Menjugate®) disponen de polisacárido C conjugado a toxina diftérica atóxica CRM<sub>197</sub> para utilizar a partir de los 2 meses de vida. North American Vaccines-Baxter conjuga el polisacárido con proteína tetánica (NeisVac-C®) con autorización para usarse en niños de 12 o más meses.

A la vista de los hallazgos publicados, las autoridades del Reino Unido, motivadas por el importante incremento de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, decidieron iniciar en noviembre de 1999 una campaña de vacunación por fases de lactantes de 2 meses a jóvenes de 17 años<sup>32</sup>, con uno de los preparados comentados anteriormente, al que más tarde se han añadido otros dos.

La seguridad, hasta la fecha, del nuevo preparado es excelente, y da lugar a un tipo y número de reacciones adversas similar al de otros preparados polisacárido-proteína, después de administrar más de 14 millones de dosis en Inglaterra y País de Gales<sup>33,34</sup>. En concreto, a mitad de este año, se habían declarado 4.764 reacciones adversas, no sobrepasando ninguna reacción específica la frecuencia de 1/10.000 dosis distribuidas. Las reacciones más comunes han sido del tipo cefalea, náuseas, vómitos, exantema, mareos, desmayos, malestar y linfadenopatía, no habiéndose establecido una relación causal entre la vacuna y las convulsiones no febriles o la meningitis meningocócica C. Recientemente, han aparecido noticias que relacionaban la administración de la vacuna con casos de muerte, pero una investigación exhaustiva ha concluido que no existe ningún tipo de relación, y en concreto las 12 muertes que se asociaban a la vacunación eran debidas a síndrome de muerte súbita, enfermedad meningocócica por serogrupo B, neumonía bacteriémica, bronquiolitis y edema cerebral<sup>35</sup>.

Los estudios preliminares confirman una reducción de casos en el grupo de 15 a 17 años, en los primeros 6 meses tras el inicio de la vacunación, con solamente dos fallos vacunales verdaderos<sup>34</sup>, y una efectividad clínica del 94%<sup>36</sup>. Respecto a los lactantes, y aunque no se dispone de datos definitivos respecto a coberturas vacunales, la información disponible es consistente con una alta efectividad al menos a corto plazo, con 3 casos declarados de enfermedad meningocócica por serogrupo C; dos habían recibido una dosis vacunal de 2 a 12 días antes, y un tercero había recibido dos dosis, la última de ellas en los 14 días previos al comienzo de la enfermedad, por lo que ninguno de ellos constituye un fallo vacunal confirmado<sup>36</sup>.

Se pretende con este estudio comparar, en términos de coste-efectividad, diferentes estrategias de vacunación y con especial interés, la indicación de la vacuna en «niños y adolescentes de 6 a

19 años previamente no vacunados con vacuna no conjugada frente a meningitis C», dado que ésta es la situación en la que se pueden encontrar más diferencias geográficas en nuestro país.

## Sujetos y métodos

Para el cálculo de las tasas de incidencia media por edad ( $a_i$ ) se han utilizado los casos registrados en Navarra durante 8 años en el período comprendido entre las temporadas 1991-1992 y 1998-1999. Como la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C presenta grandes oscilaciones anuales, se ha seleccionado un período largo que también favorece la estabilidad de las tasas por edad, cuando se trata de enfermedades poco frecuentes en un ámbito geográfico reducido.

Se ha seleccionado la incidencia en Navarra por disponer de una serie larga de diagnóstico por serogrupo y donde no se ha modificado la incidencia reciente por la acción de la vacuna. La población utilizada para el cálculo de tasas medias de incidencia por edad ha sido la correspondiente al padrón municipal de 1996. Dado que la incidencia de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C en la población de edad superior a 20 años sólo supone el 6% de los casos, hemos calculado las tasas de incidencia por edad hasta las correspondientes a menores de 20 años.

Los grupos seleccionados para calcular las tasas específicas por edad han sido:

1. Lactantes (menores de un año). Grupo de edad donde se precisan tres dosis para su inmunización según la ficha técnica y cuya vacunación ha sido incluida en calendario o en campaña según la edad.

2. 1 a 5 años. Grupo de edad incluido en las campañas de vacunación.

3. 6 a 15 años. Grupo de edad con escolarización obligatoria donde una campaña de vacunación logra habitualmente buenas coberturas y donde está indicada la vacunación en no vacunados previamente.

4. 16 a 19 años. Población donde está indicada la vacunación en las mismas circunstancias que en el grupo anterior.

Las tasas de incidencia media anual se multiplican por la amplitud del intervalo ( $t_i$ ) del grupo de edad correspondiente, de esa manera se mide la frecuencia de la enfermedad a lo largo de todo el intervalo ( $a_i \times t_i$ ).

Para cada grupo de edad se ha calculado la tasa acumulada de incidencia<sup>37</sup> de la enfermedad, desde esa edad hasta los 20 años:

$$\text{Tasa acumulada} = \sum_{i=1}^4 a_i \cdot t_i$$

También, para cada grupo de edad se ha calculado el riesgo acumulado de padecer la enfermedad a partir de esa edad hasta los 20 años, en ausencia de mortalidad por otras causas, que sería:

$$\text{Riesgo acumulado} = 100.000 \times (1 - \exp[-\text{tasa acumulada}/100.000])$$

El número de dosis necesario para inmunizar a un individuo, tres para recién nacidos y uno para el resto de los grupos de edad,

dividido por la eficiencia clínica (0,94) y multiplicado por el inverso del riesgo acumulado, representaría el número de dosis que es necesario aplicar para evitar un caso vacunando a esa edad.

Debido a que no se consigue llegar al serogrupo de todos los casos diagnosticados de enfermedad meningocócica, el dato estimado corresponde al número máximo de dosis necesario para evitar un caso.

Para el cálculo del coste por caso evitado, se multiplica el número de dosis por 3.760 ptas. (22,6 A). Este precio es el que ha resultado finalmente a las comunidades autónomas por la compra de cada dosis de Meningitec®. El coste por muerte evitada se ha calculado en función de la letalidad global, multiplicando por el inverso de ésta el coste de cada caso evitado. En el estudio de costes solamente se ha incluido el correspondiente a adquisición de la vacuna.

## Resultados

La mejor relación coste-efectividad de la vacunación antime-ningocócica (tabla 1) frente al serogrupo C se observa situando como población diana a niños de edades comprendidas entre 1 y 5 años. Así, para evitar un caso de enfermedad meningocócica en un niño de ese grupo de edad serían necesarias 850 dosis de vacuna. En el caso de los lactantes, por caso evitado de enfermedad meningocócica causada por el serogrupo C serían necesarias 2.114, mientras que vacunando a niños y jóvenes de 6 a 15 años únicamente precisaríamos administrar 1.917 dosis.

En lo que respecta al coste, cada caso evitado en el grupo de edad de 1 a 5 años tendrían un coste de 3.196.000 ptas. (19,210 A), siendo éste de 7.207.920 ptas. (43.324 A) para el grupo de niños y jóvenes de 6 a 15 años y de 7.948.640 ptas. (47.776 A) en lactantes (tabla 2).

Así, la estrategia ya implantada para vacunar a lactantes frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo C es un 10,38% más costosa que la de extender la vacunación a niños y jóvenes de 6 a 15 años de edad.

La vacunación de jóvenes de 16 o más años, en términos de coste por caso prevenido o muerte evitada, resulta 10 veces más costosa que la inmunización de lactantes.

Durante el período estudiado han fallecido en Navarra por enfermedad meningocócica causada por serogrupo C un caso entre menores de un año, 4 casos entre niños de 1 a 5 años, 2 casos en pacientes de edades comprendidas entre 6 y 15 años y un caso del grupo de edad superior. La letalidad global asciende al 13,56% (8 de 59) no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la letalidad por grupos de edad ( $\chi^2 = 1,08$ ;  $p = 0,78$ ).

El coste por muerte evitada mantiene la misma proporcionalidad que el coste por caso evitado, ya que se ha calculado en función de la letalidad global (tabla 2).

## Discusión

El análisis coste-efectividad es una herramienta metodológica útil para priorizar entre programas alternativos en competencia, diseñados para servir al mismo objetivo.

En España, en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, y en su reunión del día 20 de marzo se llegó al

TABLE 1  
Proceso de cálculo de dosis vacunales por caso evitado

Grupo de edad (i) (años)	Casos 1991/1999	N.º de habitantes de la población en 1996	Incidencia media (ai)	(ti)	(ai)*(ti)	Tasa de incidencia acumulada	Riesgo acumulado	N.º de dosis necesaria por caso evitado
< 1	9	4.360	25,8	1	25,8	151,06	150,94	2.114
1 a 5	25	22.405	13,95	5	69,74	125,25	125,17	850
6 a 15	22	54.274	5,07	10	50,67	55,62	55,5	1.917
16 a 19	3	30.951	1,21	4	4,85	4,85	4,85	21.935

ti: amplitud del intervalo.

TABLE 2  
Coste-efectividad de las diferentes estrategias

	Coste por caso evitado	Coste por muerte evitada
Vacunación a recién nacidos	7.948.000 ptas. (47.776 A)	58.621.220 ptas. (352.351 A)
Vacunación a niños de 1 a 5 años	3.196.000 ptas. (19.210 A)	23.570.500 ptas. (141.674 A)
Vacunación a jóvenes de 6 a 15 años	7.207.920 ptas. (43.324 A)	53.148.410 ptas. (319.516 A)
Vacunación a jóvenes de 16 a 19 años	82.475.600 ptas. (495.731 A)	608.257.550 ptas. (3.656.016 A)

«Acuerdo de Intenciones de la Comisión de Salud Pública sobre la utilización de la vacuna conjugada contra la meningitis meningocócica C», que, en síntesis, recomendaba su introducción en calendario a los 2, 4 y 6 meses, vacunación mediante captación activa de los menores de 6 años, y vacunación entre los 6 y 15 años si no habían recibido previamente la vacuna no conjugada. Este acuerdo ha motivado la modificación de los calendarios vacunales autonómicos durante el segundo semestre de 2000.

La Agencia Española del Medicamento en la Circular 12/2000, como indicación de la vacuna conjugada frente a meningitis meningocócica del serogrupo C, incluye a «niños y adolescentes de 6 a 19 años no vacunados previamente con vacuna conjugada ni con vacuna no conjugada frente a meningitis C». Esta indicación se deriva, de manera indudable, de la correspondiente de la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

Es precisamente en este grupo de 6 a 19 años donde pueden existir diferencias regionales dentro del Estado a la hora de establecer estrategias de vacunación. En primer lugar, porque se parte de situaciones diferentes respecto a la vacunación con la vacuna no conjugada. En este sentido, Canarias y Navarra no pusieron a disposición de la población dicha vacuna. Andalucía no realizó una campaña activa de vacunación, aunque puso la vacuna a disposición de la población a través de los centros de salud. El resto de comunidades autónomas realizaron campañas activas de vacunación, alcanzando elevadas coberturas a partir del invierno de 1997, siendo Galicia la primera comunidad en instaurar esta medida a finales de 1996. En segundo lugar, algunas comunidades autónomas han modificado el límite superior de edad en las campañas iniciales de vacunación. Por último, al menos una comunidad autónoma española ha anunciado que en un futuro próximo y de forma progresiva

vacunará a mayores de 6 años, independientemente de que de forma previa hubieran sido vacunados con vacuna no conjugada.

La mejor relación coste-efectividad de la vacunación antimeeningocócica frente al serogrupo C se origina cuando se vacuna a niños de 1 a 5 años de edad. Por ello, debemos considerar como lógica y acertada la decisión de realizar una campaña de vacunación dirigida a esta población diana. De las estrategias estudiadas, la que ocupa el segundo lugar en términos de coste-efectividad es la vacunación a niños y jóvenes de 6 a 15 años de edad. Sin embargo, las campañas diseñadas hasta ahora por la mayoría de las diferentes comunidades autónomas no incluyen a estos niños y adolescentes.

La vacunación de lactantes es un 10% más costosa que la anterior, ocupa el tercer lugar en términos de coste-efectividad y está incluida en todos los nuevos calendarios vacunales. Es comprensible la inclusión de lactantes como población diana de la vacuna conjugada, ya que resultaría muy difícil explicar a la población la posibilidad de sufrir una enfermedad de la que, meses más tarde, serían vacunados sistemáticamente. Al mismo tiempo, es poco comprensible dejar de vacunar al grupo de 6 a 15 años no vacunados previamente y donde la relación coste-efectividad es superior. Además, se trataría de una población diana fácil de alcanzar en una campaña de vacunación, ya que se encuentra en una etapa de escolarización obligatoria. Por tanto, en comunidades donde no se realizó previamente una vacunación masiva con vacuna antimeeningocócica no conjugada y con tasas de incidencia media por edad similares a las de Navarra deberían programarse campañas activas de inmunización con vacuna conjugada, dirigidas a población escolarizada de 6 a 15 años de edad. En cambio, no parece oportuno, al menos en términos de coste-efectividad, ampliar la campaña a jóvenes de 16 a 19 años.

Como alternativa a una campaña de vacunación activa, en el grupo de edad de 6 a 15 años se plantea, estando la vacuna disponible en farmacias, la vacunación individualizada mediante receta y visado posterior, con todos los inconvenientes que se derivan:

1. Mayor coste por dosis aplicada. En estos momentos cada dosis tiene un precio de 3.760 ptas. (22,6 A), mientras que con receta el coste en el sistema público es de 3.829 ptas. (23 A) y para las familias asciende a 2.553 ptas. (15,3 A). Además, en un futuro próximo el precio obtenido en concurso probablemente descenderá cuando en España estén registradas otras vacunas. En cambio, el precio en farmacia permanecerá invariable a corto plazo.

2. Ausencia de control epidemiológico. Si la vacunación no está reglada mediante una campaña, se originarán zonas con bajas coberturas y riesgo aumentando de incidencia de enfermedad invasiva. Además, las diferencias de cobertura podrían establecerse en

función de nivel de renta ya que, como se ha comentado, por cada dosis aplicada las familias deberán aportar 2.553 ptas. (15,3 A).

3. Presión sobre los profesionales sanitarios. Basándonos en experiencias similares, es probable que tanto las familias como la industria farmacéutica presionen a los profesionales para la prescripción y/o aplicación de la vacuna. Por otra parte, consideramos que también podrían realizarse campañas de captación activa dirigidas a escolares que no fueron inmunizados con vacuna conjugada en comunidades autónomas con campañas de vacunación masiva, siempre que así lo sugiera la situación epidemiológica.

Concluimos, a la vista de lo expuesto, que las comunidades autónomas donde no se alcanzaron coberturas suficientes con vacuna conjugada deberían plantearse realizar una campaña activa de inmunización con vacuna conjugada, dirigida a escolares entre 6 y 15 años de edad.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal diseases and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 46 (RR-5): 1-22.
- Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines (1.<sup>a</sup> ed.). Ginebra: World Health Organization, 1995.
- Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines (2.<sup>a</sup> ed.). Ginebra: World Health Organization, 1998.
- Malvar Pintos A. Evaluación de la campaña de vacunación de la enfermedad meningocócica en Galicia. Metodología empleada, ventajas e inconvenientes. Estudio de portadores. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 393-400.
- Merlin M, Debonne JM, Nicolas P, Bailly C, Yazipo D, Bougère J et al. Contrôle d'une épidémie de méningite à meningocoque en Afrique centrale. *Cahiers Santé* 1996; 6: 87-95.
- Peltola H, Mäkelä H, Käitö H, Jousimies H, Herva E, Hällström K et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. *N Engl J Med* 1977; 297: 686-691.
- De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, Drapeau et al. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull World Health Organ* 1996; 74: 407-411.
- Kriz P, Vlckova J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. *Epidemiol Infect* 1995; 115: 411-418.
- Rosenstein N, Levine O, Taylor J, Evans D, Pilkaytis B, Wenger J et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA* 1998; 279: 435-439.
- Biselli R, Fattorossi A, Matricardi P, Nisini R, Stroppolini T, Dámelio R. Dramatic reduction of meningococcal meningitis among military recruits in Italy after introduction of specific vaccination. *Vaccine* 1993; 11: 578-581.
- Pearce M, Sheridan J, Jones D, Lawrence G, Murphy D, Masutti B et al. Control of group C meningococcal disease in Australian Aboriginal children by mass chemoprophylaxis and vaccination. *Lancet* 1995; 346: 20-23.
- Masterton R, Youngs E, Wardle J. Control of an outbreak of group C meningococcal meningitis with a polysaccharide vaccine. *J Infect Dis* 1998; 17: 177-182.
- Peltola H. Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. *Drugs* 1998; 55: 347-366.
- Espin Ríos I, García Fulgueiras A, Navarro Alonso J, Vázquez Moreno J, Rodríguez González T, Navarro Sánchez C et al. Seroconversion and duration of immunity after vaccination against group C meningococcal infection in young children. *Vaccine* 2000; 18: 2656-2660.
- Leach A, Twumasi P, Kumah S, Banya W, Jaffar S, Forrest B et al. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1997; 175: 200-204.
- MacDonald N, Halperin S, Law B, Forrest B, Danzig L, Granoff D. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers. *JAMA* 1998; 280: 1685-1689.
- Granoff D, Gupta R, Belshe R, Anderson E. Induction of immunologic refractoriness in adults by meningococcal C polysaccharide vaccination. *J Infect Dis* 1998; 178: 870-874.
- Campagne G, Garba A, Fabre P, Schuchat A, Ryall R, Boulanger D et al. Safety and immunogenicity of three doses of a *Neisseria meningitidis* A + C diphteria conjugate vaccine in infants from Niger. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 144-150.
- MacLennan J, Obaro S, Deeks J, Williams D, Pais L, Carlone G et al. Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunisation during early childhood. *Vaccine* 1999; 17: 3086-3093.
- Richmond P, Kacmarski E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis* 2000; 181: 761-764.
- Fairley CH, Begg N, Borrow R, Fox A, Jones D, Cartwright K. Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants. *J Infect Dis* 1996; 174: 1360-1363.
- Lieberman J, Chiu S, Wong V, Partridge S, Ju Chang S, Yin Chiu Ch et al. Safety and immunogenicity of a serogroup A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. *JAMA* 1996; 275: 1499-1503.
- Anderson E, Bowers T, Mink Ch, Kennedy D, Belshe R, Harakeh H et al. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infect Immun* 1994; 62: 3391-3395.
- Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569-1572.
- Richmond P, Borrow P, Clark S, Findlow J, Morris R, Cartwright K. Meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and induces memory in infants. En: Abstract book of the 17th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Disease, 19-21 de mayo de 1999. Heraklion, Grecia, 1999; 29.
- MacLennan J, English M, Bowen-Morris J, Boardman M, Brown K, Blackstock A et al. A double blind, randomised, controlled trial of a meningococcal group C conjugate vaccine in British infants. En: Abstract book of the 17th Annual Meeting of the European Society for Pediatric Infectious Diseases, 19-21 de mayo de 1999.
- Choo S, Zuckerman J, Goilav Ch, Harzman E, Everard J, Finn A. Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A + C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial. *Vaccine* 2000; 18: 2686-2692.
- MacLennan J, Shackley F, Heath P, Deeks J, Flamank C, Herbert M et al. Safety, immunogenicity and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants. *JAMA* 2000; 283: 2795-2801.
- Richmond P, Goldblatt D, Fusco P, Fusco J, Heron I, Clark S et al. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugated vaccine in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 641-646.
- Zhang Q, Choo S, Everard J, Jennings R, Finn A. Mucosal immune response to meningococcal group C conjugate and group A and C polysaccharide vaccines in adolescents. *Infect Immun* 2000; 68: 2692-2697.
- Borrow R, Fox A, Cartwright K, Begg N, Jones D. Salivary antibodies following parenteral immunization of infants with a meningococcal serogroup A and C conjugated vaccine. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 201-208.
- Public Health Laboratory Service. Vaccination programme for group C meningococcal infection is launched. *CDR Weekly* 1999; 30: 261-264.
- Public Health Laboratory Service. Safety of meningitis vaccine. *CDR Weekly* 2000; 10: 213-216.
- Chief Medical Officer. Meningococcal immunisation, CMO's Update 2000; 27. Disponible en: <http://www.gov.uk/cmo/cmo1.htm>.
- Public Health Laboratory Service. Safety of the group C meningococcal vaccine. Infectious diseases in the news 2000. 01 September. Disponible en: <http://www.phls.co.uk/news/bulletins/000901id.htm>.
- Miller E, Ramsay M, Gungabissoon U, Rush M. Impact of meningococcal C conjugate vaccination programme in England and Wales. First surveillance report from the Public Health Service, 7 de junio de 2000.
- Day NE. Cumulative rates and cumulative risk. En: Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S, editores. *Cancer incidence in five continents (vol. V)* 1987; 787-789.