

La inmunización frente a *Neisseria meningitidis* serogrupo C con vacuna conjugada: siete años de experiencia

J.A. Navarro Alonso

Pediatra, Jefe del Servicio de Prevención y Protección de Salud,
Consejería de Sanidad, Región de Murcia.

Rev Pediatr Aten Primaria. 2006;8:65-86

José Antonio Navarro Alonso, josea.navarro2@carm.es

Resumen

Se expone la trayectoria de la vacuna conjugada antimeningocócica frente a *N. meningitidis* serogrupo C en los países que la han introducido en sus calendarios, en cuanto a pautas de utilización y al seguimiento de la efectividad clínica. A la vista de la disminución de la efectividad con el tiempo transcurrido desde la recepción de la vacuna, especialmente en inmunizados como lactantes, se comentan las distintas estrategias y pautas de vacunación futuras.

Palabras clave: Efectividad, *N. meningitidis* serogrupo C, Calendario vacunal, Vacuna conjugada.

Abstract

Concise review about different immunization schedules with polysaccharide-protein conjugate vaccines against serogroup C *N meningitidis* in various countries. Regarding some decrease in effectiveness months after its administration, particularly in vaccinated as infants, the author discusses possible schedules in the near future.

Key words: Effectiveness, Serogroup C meningococcus, Vaccine schedules, Conjugate vaccine.

Introducción de la vacuna conjugada en el Reino Unido

El mes de noviembre de 1999 marcó un hito en la historia de la prevención de

la enfermedad meningocócica por el serogrupo C. Fue en ese momento cuando el Reino Unido comenzó a inmunizar rutinariamente con vacuna conjugada a los

El autor declara que no ha contado con ningún tipo de financiación para la elaboración del artículo.

lactantes de 2, 3 y 4 meses, aunque ya a principios de ese mes había implantado una campaña de *catch-up* en adolescentes de 15 a 17 años. Más adelante, a partir del año 2000, se procedió a realizar una campaña de vacunación similar para los niños con edades comprendidas entre los 5 meses y los 15 años y culminó el proceso en enero de 2002 con un *catch-up* para jóvenes adultos de 20 a 24 años. Con anterioridad, en mayo de 1999, un grupo de expertos independientes integrados en el Joint Committee on Vaccination and Immunisation, (JCVI) recomendó la introducción inmediata de la vacuna una vez que hubo revisado la epidemiología, los resultados de los ensayos clínicos y las estrategias y opciones de implantación, y en julio el Secretario de Estado para la Salud anunció la puesta en marcha de ese ambicioso programa de vacunación que tenía previsto inmunizar a 15 millones de niños en un período de doce meses¹.

Esta decisión vino motivada por el dramático incremento de la enfermedad invasora meningocócica por serogrupo C que tuvo lugar entre 1994 y 1998. En 1994 de 1.132 casos confirmados en Inglaterra y Gales, 292 (25,8%) correspondieron al serogrupo C, pero en 1998 los casos por serogrupo C ascendieron a 823 (34% de las 2.418 infecciones con-

firmadas). Estas altas tasas fueron particularmente elevadas en adolescentes con el añadido de una letalidad del 10%².

En realidad fue en agosto de ese mismo año, en el pequeño pueblo de Ironville del condado inglés de Southern Derbyshire, cuando se administró por vez primera, en niños de 1 a 11 años, y como respuesta a los cinco casos y dos muertes registradas en esa localidad de 1.584 habitantes entre 1997 y 1999³.

Los resultados de los primeros ensayos clínicos de la vacuna conjugada vieron la luz a mitad de la década de los noventa y, curiosamente, la vacuna utilizada era una que incluía los polisacáridos capsulares de meningococo A y C conjugados a la proteína transportadora CRM₁₉₇ y que había sido producida por la extinta compañía Biocine (actualmente Chiron)⁴. Esto era así pues de alguna manera se pretendía controlar las grandes epidemias de enfermedad meningocócica por serogrupo A que azotaban periódicamente la parte central del continente africano (meningitis belt). No es de extrañar, por tanto, que el primer ensayo a gran escala se publicara en 1995 y se llevara a cabo en niños de Gambia⁵. Posteriormente ya aparecieron trabajos del Public Health Laboratory Service del Reino Unido⁶, del Cen-

ters for Disease Control and Prevention de Estados Unidos⁷ y nuevamente del Medical Research Council Laboratories de Gambia⁸.

Paralelamente a la ejecución de los estudios mencionados, el Departamento de Salud del Reino Unido comenzó en 1994 con un programa de investigación con el objetivo de acelerar la disponibilidad de vacunas conjugadas antimeningocócicas frente al serogrupo C en ese país. Este programa suponía un esfuerzo de colaboración, desconocido y sin precedentes hasta la fecha, entre la Administración pública, que era quien financiaba el programa, la universidad y los fabricantes de vacunas, y se diseñó para proporcionar la información científica necesaria que permitiera adoptar decisiones políticas. Además se pretendía que generara datos que apoyaran la aprobación de la comercialización por la UK Medicines Control Agency (MCA), y que este país fuera el referente en la Unión Europea para esta vacuna por el procedimiento de "reconocimiento mutuo"².

Las discusiones iniciales entre los fabricantes y la MCA indicaron que se podría considerar su autorización exclusivamente en base a datos de seguridad e inmunogenicidad, sin evidencias directas de la eficacia de la vacuna, como a la postre así sucedió. El porqué de esta decisión residía

en la existencia de una vacuna antimeningocócica polisacárida simple autorizada para mayores de dos años para la que sí se disponía de pruebas de su eficacia y que disponía, además, de parámetros séricos subrogados de protección clínica. Por tanto, la base para la autorización en el Reino Unido de las vacunas antimeningocócicas conjugadas fue la extrapolación de estos subrogados a los menores de dos años, en los que la vacuna simple no es ni inmunógena ni efectiva. Inicialmente se adoptó como parámetro de protección a corto plazo el de los anticuerpos bactericidas séricos (ABS) utilizando como fuente de complemento el suero humano (hSBA) y, posteriormente, entre otros, el ABS pero con suero de cría de conejo (rABS)^{9,10}. Un aspecto que se consideró que podría tener importancia futura era que en los ensayos de inmunogenicidad se utilizaron cepas O-acetiladas (poco prevalentes en Reino Unido) y cepas de-O-acetiladas que sí circulaban mayoritariamente. En este punto conviene recordar que las vacunas conjugadas con CRM₁₉₇ derivan de cepas O-acetiladas mientras que las conjugadas con toxoide tetánico derivan de cepas de-O-acetiladas.

Tres fabricantes acudieron a la llamada del Departamento de Salud para colaborar con el desarrollo de la vacuna y

fue la conjugada con toxina diftérica atóxica, CRM₁₉₇, del laboratorio Wyeth la primera en utilizarse. En abril de 2001 se introdujo la otra vacuna que incluye al CRM₁₉₇ como transportador, del laboratorio Chiron, y la conjugada con toxoide tetánico del laboratorio Baxter.

Las coberturas alcanzadas en la campaña fueron excelentes, sobrepasando el 85% para la mayoría de las cohortes².

Las primeras evaluaciones de la efectividad de la vacuna antimeningocócica en Inglaterra corroboraron todas las expectativas en ella depositadas. Después de los primeros nueve meses, la efectividad calculada por el método de screening¹¹ para la población de Inglaterra de 15 a 17 años ascendió al 97% y al 92% para los de 12 meses¹². Por estudios de casos y controles la efectividad en población de 15 a 19 años fue del 93%¹³. Tras 16 meses de seguimiento, la efectividad se situó en el 96% y en el 88%, respectivamente². Simultáneamente descendió el número de muertes en menores de 20 años pasando de 67 en 1999 a 5 en 2001¹⁴. También en Escocia se constató un extraordinario descenso en la incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo C en las edades diana¹⁵.

Un dato particularmente importante que añadía valor a la vacuna fue la constatación de que, además de pro-

porcionar protección directa, también provocaba la aparición de inmunidad de grupo, especialmente en los segmentos de edad seleccionados para vacunar (lactantes a adolescentes). En estos grupos, la tasa de ataque en el período julio 2001-junio 2002 en no vacunados se redujo en un 67% respecto de la del período previo a la introducción de la vacuna. Este descenso era consistente con una reducción en las tasas de transporte nasofaríngeo de *N. meningitidis* serogrupo C evidenciadas en adolescentes tras la puesta en marcha del programa de *catch-up*¹⁶. Aunque de menor intensidad, también se observó un descenso del 35% en las tasas de ataque en mayores de 25 años¹⁷.

Transcurridos ya varios años desde la introducción de la vacuna en el Reino Unido, es obligado reconocer el mérito en la implantación del programa. El Departamento de Salud caracterizó la carga de enfermedad por serogrupo C, identificó una vacuna candidata, animó a la industria a participar en el proyecto, negoció un precio razonable, se comunicó con los ciudadanos sobre la enfermedad y la vacuna y alcanzó muy buenas coberturas de vacunación en el primer año. Además, no solamente se ha demostrado la seguridad y la efectividad, sino que también se han despejado dos incógnitas

que existían antes de utilizar la vacuna a gran escala: ausencia, a gran escala, del fenómeno de cambio de cápsula polisacárida (capsular switching) y ausencia de interferencias significativas con otras vacunas rutinarias que incluyen toxoide tetánico o diftérico (supresión epitópica inducida por transportador)¹⁸.

Experiencia de vacunación en otros países europeos

Siguiendo la experiencia del Reino Unido, otros países europeos con alta carga de enfermedad meningocócica por serogrupo C introdujeron más tarde la vacuna conjugada. España introdujo la vacuna en el calendario ordinario de vacunación en régimen de 2, 4 y 6 meses en el otoño del año 2000 con una campaña de *catch-up* en los menores de 6 años. Las coberturas de vacunación en estos últimos sobrepasaron el 90% en la mayoría de las comunidades autónomas. La gran mayoría de ellas, entre ese año y 2005, han llevado a cabo campañas de *catch-up* en adolescentes, extendiéndolas hasta los 16 o hasta los 20 años. Como era de esperar, las coberturas alcanzadas, especialmente en los grupos de mayor edad, difícilmente alcanzaron el 80%. El resto de comunidades tiene previsto realizar campañas de ese tipo a lo largo de 2006.

Ese mismo año, la República de Irlanda introdujo en calendario la vacuna en régimen de 2, 4 y 6 meses, con un *catch-up* a lo largo de 2001 en individuos de hasta 22 años. El impacto de la medida fue espectacular y se pasó de una incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C del 4,6/100.000 en la temporada 1999/2000 a 1,8/100.000 en 2000/2001 (reducción del 61%). El número de muertes también se redujo al pasar de 11 a 4 entre ambas temporadas¹⁹. Los efectos de la vacunación persistían en la temporada 2003/2004. En ésta no hubo casos de enfermedad meningocócica C en menores de 5 años pero sí cinco casos entre los 5 y 24 años, de los que tres no estaban vacunados y el estado de vacunación se desconocía para los dos restantes²⁰.

También en 2001 introdujo Grecia la vacuna en pauta de una dosis a partir del año de vida para posteriormente vacunar con tres dosis a los 6, 8 y 10 meses de vida. Las tasas de enfermedad meningocócica por serogrupo C que en el año 2000 eran de 0,19/100.000 (20 casos) pasaron en 2004 a cero²¹.

En el segundo semestre del año 2002, Holanda decidió incluir la vacuna en calendario a los 14 meses de edad con un *catch-up* en sujetos hasta los 18 años, como respuesta al incremento de casos de enfermedad invasora por serogrupo C

observado desde 1999, y que incluía a menores de 12 meses²². En ese año se declararon en todas las edades 86 casos mientras que fueron 105 en 2000 y 275 en 2001²³. El impacto ya se hizo notar en los tres primeros meses de la campaña al registrarse 11 casos entre noviembre de 2002 y enero de 2003, cuando en el mismo período del año precedente se habían declarado 97 casos. Esta disminución también se observó en no vacunados, lo que se interpretó como una primera indicación de inmunidad comunitaria²⁴. Un aspecto que hay que destacar de extraordinario interés fue un descenso del 95% de la enfermedad meningocócica por serogrupo C en los menores de 12 meses a pesar de no recibir la primera dosis de vacuna hasta los 14 meses²².

Bélgica adoptó la vacunación rutinaria con vacuna conjugada a los 12 meses en el mes de junio de 2002, con un *catch-up* hasta los 18 años de edad en Flandes y hasta los 6 años en Valonia²⁵. En el primer semestre de 2003 había disminuido en el país en un 50% la incidencia de enfermedad por serogrupo C al compararla con el mismo período de los cuatro años anteriores. El descenso fue mucho más acusado en Flandes (64%) que en Valonia (22%)²⁶. Esa diferencia entre comunidades persiste en los primeros seis meses de 2005 con tres casos en la primera de ellas

(72 en 2001) y siete casos en la segunda (24 en 2001)²⁷. Un hallazgo muy significativo es una disminución de casos del 78% en los adultos de más de 20 años en el año 2004, no incluidos en las campañas de vacunación, respecto del año 2001.

Islandia introdujo la vacuna en calendario en octubre de 2002 con dos dosis a los 6 y 8 meses y simultáneamente puso en marcha una campaña de *catch-up* hasta los 19 años de edad²⁸. El descenso de enfermedad meningocócica invasora por serogrupo C fue muy notable desde enero de 2003²⁹.

Entre 2002 y 2003 algunos países europeos introdujeron la vacuna rutinariamente o hicieron campañas de vacunación masiva en niños y jóvenes en algunas de sus regiones con altas tasas de enfermedad meningocócica, como Lombardía en Italia, los distritos del Sudoeste en Francia, Sajonia en Alemania y Friburgo en Suiza.

En el año 2006 Portugal incluirá la vacuna en el primer año de la vida con dos dosis a los 3 y 5 meses y un recuerdo a los 15 meses, junto con un *catch-up* hasta los 18 años de edad³⁰.

Vacunación en países no europeos

Otros países no europeos, influidos por las altas tasas de enfermedad meningocócica por serogrupo C, también

han incluido la vacuna conjugada en sus calendarios.

A finales de 2001 la provincia de Québec (Canadá) inició una campaña de vacunación masiva dirigida a población con edades comprendidas entre los 2 meses y los 20 años. Un poco antes el National Advisory Committee on Immunisation había recomendado para todo el país la introducción de la vacuna conjugada en los calendarios rutinarios en la infancia a los 2, 4 y 6 meses, al año de vida o a los 14-16 años si no la habían recibido en la época de la lactancia³¹. A pesar de las recomendaciones del comité nacional, las pautas varían según las provincias. Una recomienda la pauta de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses, otra a los 2 y 4 meses, otra a los 2 y 6 meses, siete a los 12 meses y una última a los 8-9 años³². En 2002 la efectividad clínica de la campaña de vacunación en Québec se situó en el 97% con indicios de generación de inmunidad comunitaria^{33,34}.

En el hemisferio sur, a principios de 2003, el Gobierno Federal de Australia incluyó la vacuna conjugada a los 12 meses. Además, en un período de cuatro años desde la implantación del programa, la vacuna también se ofrece gratuitamente desde el año hasta los 19 años³⁵. La decisión se adoptó en res-

puesta a un incremento de la enfermedad invasora por serogrupo C acaecido en la segunda mitad de la década de los noventa. En el área de New South Wales la incidencia anual media de enfermedad meningocócica por ese serogrupo pasó de 0,4/100.000 habitantes en el período 1991-1999 (231 casos en el período) a 0,8/1.000.000 en 2002 (53 casos)³⁶. En esa misma área, y tras la puesta en marcha del programa de vacunación, el número de casos pasó de 46 en 2003 a 11 en 2005³⁷.

Nueva Zelanda ofrece la vacuna conjugada solamente en algunos departamentos en los que se detecta un incremento de enfermedad invasora por serogrupo C³⁸.

En mayo de 2005, el Advisory Committee on Immunization Practices de Estados Unidos emitió sus recomendaciones de uso de la vacuna antimeningocócica conjugada tetravalente (A, C, Y, W₁₃₅) en las que aconsejaba introducirla en el calendario rutinario de vacunación a los 11-12 años³⁹. Por otra parte, el laboratorio fabricante, Sanofi Pasteur Inc., ha solicitado a la Food and Drug Administration su comercialización para los 2 a 10 años⁴⁰, una vez demostrada su seguridad e inmunogenicidad en este segmento de población^{41,42}.

Características inmunológicas de las vacunas conjugadas

Las vacunas conjugadas frente al meningococo C poseen las características propias en cuanto a la inmunogenicidad que adquiere un polisacárido capsular al conjugarlo covalentemente con un transportador proteico. Esta mejora en la inmunogenicidad, manteniendo la seguridad, produce un cambio radical en la respuesta inmune eferente: de ser un antígeno T independiente (B dependiente) pasa a ser un antígeno T dependiente con todas las ventajas que ello trae consigo. Desde su posibilidad de uso en lactantes a partir de las 6 semanas de vida hasta la generación de memoria inmunológica, pasando por la in-

ducción de inmunidad comunitaria al disminuir la colonización nasofaríngea (Tabla I).

De hecho, la vacuna conjugada proporciona en mayor o menor medida los tres pilares en los que se sustenta actualmente la protección clínica frente a bacterias capsuladas: título de anticuerpos en cantidad y de calidad, memoria inmunológica de larga duración y génesis de inmunidad comunitaria. Estos requisitos los cumplen tanto las vacunas conjugadas con CRM₁₉₇ (MCC-CRM)^{16,44,45} como la conjugada con toxoide tetánico (MCC-T)^{46,47}. Esta última vacuna incluso se ha mostrado muy inmunógena y ha inducido memoria tras la administración de una única dosis a los 2 meses de edad

Tabla I. Características de las vacunas antimeningocócicas polisacáridas simples y conjugadas (modificada de S. Kimmel⁴³)

Característica	Vacuna polisacárida simple	Vacuna conjugada
Inmunogenicidad en adultos	Alta	Alta
Inmunogenicidad en lactantes	Pobre	Alta
Calidad de anticuerpos en niños		
Activación del complemento	Baja	Alta
Actividad bactericida	Baja	Alta
Avidez por el antígeno	Nula	Alta
Respuesta a recuerdos	Escasa*	Alta
Memoria inmunológica	No	Sí
Efecto en colonización	Transitoria e incompleta	Disminución
Inmunidad comunitaria	Poca o ninguna	Muy probable

* Las dosis repetidas de vacuna polisacárida simple provocan respuestas anamnésicas al polisacárido A pero hiporrespuesta inmunológica parcial al polisacárido C.

(98,4%-99,5%, según la cepa, con rABS > 8)⁴⁶. La inmunogenicidad de esta vacuna MCC-T se mantiene al administrarla conjuntamente con la vacuna DT-Pa3/Hib. Tras una dosis a los 2 meses, el 92,2% de los vacunados tiene rABS > 8 y el 100% tras una segunda dosis a los 3 meses⁴⁸.

La farmacopea actual dispone de cuatro vacunas antimeningocócicas conjugadas monovalentes frente a *N. meningitidis* serogrupo C, tres con proteína CRM₁₉₇ (Meningitec[®], Menjugate[®] y Meninvact[®]) y una con proteína tetánica (NeisVac-C[®]). En Estados Unidos está disponible la vacuna tetravalente que incluye los polisacáridos capsulares A, C, Y, W₁₃₅ conjugados con toxoide diftérico, MCC-D, (Menactra[®]) y en el mes de diciembre de 2005 las Autoridades Regulatorias del Reino Unido (actualmente Medicines and Healthcare products Regulatory Agency MHRA) han autorizado la comercialización de una vacuna combinada Hib-T/MCC-T (Menitorix[®], GSK), para administración en series primarias de tres dosis en el primer año de vida o como recuerdo con una dosis en menores de 2 años que recibieron con anterioridad series primarias de ambas vacunas.

La diferencia en el transportador explica que inmunológicamente no se

comporten de modo idéntico, particularmente al coadministrarlas con otras vacunas. Estas pequeñas diferencias las expondremos muy someramente.

En el primer año de vida, dos dosis de vacuna MCC-T administradas simultáneamente con una vacuna hexavalente (DTPa3-Hib-VPI-HB) a los 2 y 4 meses de edad no fueron inmunológicamente inferiores a tres dosis de vacuna MCC-CRM coadministrada con la misma vacuna combinada en pauta de 2, 4 y 6 meses, en términos de rABS > 8 (100% tras la segunda dosis de MCC-T y 99,1% tras la tercera de MCC-CRM) y de rABS > 128 (98,1% tras la segunda dosis de MCC-T y 98,2% tras la tercera de MCC-CRM)⁴⁹. Estos hallazgos contrastan, no obstante, con los de otro ensayo clínico en el que al administrar concomitantemente la vacuna DTPa5-Hib-VPI con MCC-CRM o con MCC-T en pauta de 2, 3 y 4 meses, los títulos ABS frente a meningococo C fueron superiores en el grupo MCC-CRM respecto del grupo MCC-T⁵⁰.

En administraciones en el segundo año de vida los vacunados con una sola dosis de vacuna MCC-T alcanzaron mayores títulos de anticuerpos bactericidas y también un mayor porcentaje tuvo títulos de anticuerpos bactericidas iguales o superiores a 8, ambos significativamente, respecto a los vacunados con

una dosis de MCC-CRM, y aunque la avidéz de los anticuerpos fue significativamente superior a las 4 semanas pos-vacunación en el grupo de MCC-CRM, estas diferencias desaparecieron a los 6 meses⁵¹.

Se barajan varias hipótesis para justificar la mayor inmunogenicidad de la vacuna MCC-T⁵²: a) la composición bioquímica del antígeno polisacárido capsular que al ser de-O-acetilado induce la aparición de IgG frente a cepas de *Neisseria* con cápsula *O-acetilada* y *de-O-acetilada*, b) una mayor impregnación (priming) del sistema inmune por la propia proteína tetánica, y c) mayor estabilidad térmica; las temperaturas elevadas provocan la suelta de una proporción sustancial de polisacárido libre de las vacunas conjugadas.

Seguimiento de la efectividad clínica

En este punto resulta muy ilustrativa la experiencia vivida con la vacuna conjugada frente a *Haemophilus influenzae* tipo b en el Reino Unido desde su introducción en 1992. A pesar del extraordinario éxito de la inmunización en cuanto a descenso de casos, comenzó a observarse, a partir del año 1999, una caída de la efectividad en los lactantes en los dos años subsiguientes tras recibir la vacuna a los 2, 3 y 4 meses, decayendo aún más pasado ese período^{53,54}. Han si-

do varios los motivos aducidos para explicar este descenso: menor título de anticuerpos por utilización simultánea con DTPa-Hib, memoria inmunológica imperfecta, pautas aceleradas con cortos intervalos entre dosis, finalización precoz de las series primarias de vacunación y circulación escasa, aunque mantenida, de Hib.

Como respuesta al incremento de casos de enfermedad invasora, el Reino Unido puso en marcha en la primavera de 2003 una campaña de *catch-up* en menores de 4 años⁵⁵.

La República de Irlanda, que comenzó a vacunar frente a Hib en 1992, experimentó un fenómeno similar aunque fue a partir de 2003 y con la peculiaridad, además, de que su esquema de vacunación era de tres dosis, a los 2, 4 y 6 meses. Como respuesta, también puso en marcha una campaña de *catch-up* en noviembre de 2005 para los menores de 4 años⁵⁶.

Esta experiencia sugiere que el riesgo de enfermedad invasora en una población vacunada frente a bacterias capsuladas está determinado por una compleja interacción entre la inmunidad inducida por la vacuna, la inmunidad natural, el transporte nasofaríngeo y los efectos sobre la inmunidad comunitaria⁵⁷.

Un fenómeno similar se ha detectado en el Reino Unido con la vacuna antime-ningocócica conjugada frente a *N. meningitidis* del serogrupo C cuatro años después de su administración⁵⁸. Mediante el método de *screening* se calculó la efectividad de la vacuna, por edad de vacunación, en el primer año tras la vacunación y, transcurrido ese período, al objeto de investigar si existía un descenso de la protección con el tiempo. En ese intervalo de cuatro años la efectividad de la vacuna en la población que había recibido la vacuna con 5 o más meses (*catch-up* de 2000) se mantuvo por encima del 83%, mientras que la efectividad en los que habían recibido la vacuna acorde al calendario rutinario era del

66%. No obstante, en este último grupo existían importantes diferencias al analizar el tiempo transcurrido desde la vacunación. En el primer año tras la vacunación, la efectividad alcanzaba el 93% pero pasado ese período descendía al 81%. Este descenso transcurrido un año no fue tan acusado en los vacunados con 5 o más meses (Tabla II).

A la vista de los resultados, los autores del trabajo llaman la atención sobre el rápido descenso de la efectividad de la vacuna en lactantes, aunque el número de fallos de vacunación es bajo y el cálculo de la efectividad se hizo por un método menos preciso que el de casos y controles o que el de cohortes¹¹. Del mismo modo, ponen en duda la validez

Tabla II. Efectividad de la vacuna antime-ningocócica conjugada en las cohortes vacunadas desde el primer trimestre de 2000 hasta marzo de 2004 en Inglaterra (tomado de C. Trotter et al⁵⁸)

	Edad de vacunación	Número de dosis	Efectividad global*	Efectividad en 1.º año*	Efectividad transcurrido más de un año*
Cohorte					
Calendario (2, 3, 4 meses)	2-4 meses	3	66% (6; 86)	93% (67; 99)	-81% (-7.430; 71)
Catch-up 1.er año	5-11 meses	2	85% (46; 96)	87% (11; 99)	82% (-8; 97)
Catch-up 2.º año	1-2 años	1	83% (60; 93)	88% (65; 96)	61% (-327; 94)
Catch-up preesc.	3-4 años	1	98% (91; 100)	98% (90; 100)	93% (78; 98)
Catch-up escolar	4-6 años	1	100% (71; 100)	-	-
Catch-up escolar	7-10 años	1	88% (38; 98)	-	-
Catch-up escolar	11-16 años	1	96% (90; 98)	96% (89; 99)	90% (77; 96)
Catch-up preuniv.	17-18	1	93% (82; 98)	-	-
Total todas edades	-	-	-	95% (92; 97)	90% (83; 94)
* (IC 95%)					

de los tradicionales parámetros séricos de protección clínica a largo plazo que la vacuna conjugada había demostrado que inducía en las pruebas de laboratorio: las respuestas anamnésicas o booster y la maduración de la avidéz de los anticuerpos. Piensan, al igual que el Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) del Reino Unido, que la inmunidad comunitaria producida por las campañas de *catch-up* juega un papel decisivo en el control de la enfermedad durante un largo período de tiempo⁵⁹.

Las evaluaciones realizadas por las Autoridades Sanitarias españolas confirman los datos hallados en Inglaterra. Se evaluó la efectividad de la vacuna en un período de cuatro años (enero 2001-noviembre 2004) calculada mediante el método de screening, en el primer año tras la vacunación y transcurrido un

año⁶⁰. La efectividad global en vacunados en campañas de *catch-up* (7 meses a 5 años) y en los vacunados de rutina a los 2, 4 y 6 meses durante el período fue muy alta. No obstante, al desglosar los datos por tiempo transcurrido se mantuvo muy alta durante el primer año, mientras que descendió significativamente en ambos grupos transcurrido un año desde la vacunación, siendo más acusado el descenso en aquellos que recibieron la vacuna en el contexto del calendario rutinario (2, 4 y 6 meses) (Tabla III). Un hallazgo que, según los autores, realza la importancia de la extensión de las campañas de *catch-up* hasta edades tardías es la ausencia de inmunidad comunitaria en menores de un año no vacunados mientras que sí se aprecia en los de 1 a 5 años, donde la reducción de enfermedad meningocócica por serogrupo C en no vacunados fue del 35,1%. Debido a que

Tabla III. Efectividad de la vacuna según esquema de vacunación rutinario y de *catch-up* en menores de 6 años, según el tiempo transcurrido desde la inmunización. España, 2001-2004 (tomado de A. Larrauri⁶⁰)

	Edad de vacunación	Casos (vacunados)	Efectividad global [*]	Efectividad en 1.º año [*]	Efectividad transcurrido más de un año [*]
Cohorte					
Calendario (2, 4, 6 meses)	2, 4, 6 meses	40 (16)	95,2% (91; 97)	98,4% (96; 99)	78% (3; 95)
Catch-up	7 meses-5 años	60 (16)	97,8% (96; 99)	99,5% (98; 100)	94,3% (71; 99)
* (IC 95%)					

los adolescentes y adultos jóvenes son los que tienen mayores tasas de transporte nasofaríngeo de *N. meningitidis* serogrupo C y a que pueden ser la principal fuente de exposición para los niños pequeños, interpretan que la vacunación de esas cohortes en programas de *catch-up* efectuados en un corto periodo de tiempo pudiera compensar, al menos parcialmente, la comentada pérdida de efectividad en los vacunados con menos de 12 meses. Esta interpretación podría venir avalada por la experiencia holandesa de administración de una dosis única en el segundo año de vida más una campaña inicial de *catch-up*²².

Al extender la vigilancia hasta diciembre de 2004 y desglosar la efectividad de la vacuna transcurrido un año, por periodos de tiempo, en los vacunados según el calendario rutinario, comprobaron cómo el descenso se acentuaba

transcurridos 24 meses desde la vacunación (Tabla IV).

A pesar de la merma en la efectividad, no conviene olvidar el extraordinario impacto de su introducción en España. Los casos de enfermedad meningocócica C han descendido un 71% en la temporada 2004/2005 respecto a la temporada anterior a la introducción de la vacuna conjugada, 1999/2000.

Futuras pautas de vacunación

Aunque son ya más de seis los años en los que se está utilizando la vacuna conjugada antimeningocócica, todavía se antoja un corto período para conocer cuál puede ser la pauta de vacunación más efectiva y que proporcione una protección de larga duración. Por otra parte, los esquemas de vacunación difieren entre los países que la han introducido en sus calendarios, lo que difi-

Tabla IV. Efectividad de la vacuna según esquema de vacunación rutinario, según el tiempo transcurrido desde la inmunización. España, 2001-2004

		Casos (vacunados)	Efectividad (IC 95%)
Tiempo transcurrido desde la vacunación	≤ 1 año	29 (5)	98,5% (96,0; 99,4)
	1-2 años	12 (9)	76,7% (18,3; 95,4)
	> 2 años	7 (6)	55,7% (-356,0; 95,7)
Efectividad global		48 (20)	94,7% (90,6; 97,0)

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Enfermedad meningocócica en España. Centro Nacional de Epidemiología. Madrid. Mayo 2005. Documento interno.

culta enormemente una evaluación uniforme.

Ha quedado claro que la protección clínica depende de muchos factores y que es diferente el peso específico de cada uno de ellos. Por las experiencias previas parece evidente que para mantener la efectividad de los programas de vacunación, particularmente en los lactantes, hay que recurrir bien a administrar una dosis de recuerdo para reforzar la inmunidad individual o a diseñar campañas periódicas de *catch-up* para mantener la inmunidad comunitaria. El problema surge al plantear cuándo introducir el recuerdo o hasta cuándo esperar para implantar un *catch-up* una vez que se vayan acumulando casos. Además, se acentúa si se tiene en cuenta que la enfermedad meningocócica por serogrupo C se comporta de manera distinta a la enfermedad invasora por *H. influenzae* tipo b o a la causada por *S. pneumoniae*. En ambas es excepcional la enfermedad en la adolescencia mientras que es muy frecuente en el caso de *N. meningitidis*. Se complica más aún la situación cuando la MHRA, basándose en la situación epidemiológica del Reino Unido, ha introducido cambios en las fichas técnicas de las vacunas por los que se aprueba una pauta de dos dosis en primovacuna del lactante para todos los preparados, y

además, en lo que concierne a la dosis de recuerdo, textualmente dicen: "Se debería (se recomienda) administrar una dosis de recuerdo después de finalizar la primovacuna en niños. El momento de la administración de esta dosis se determinará siguiendo las recomendaciones oficiales"⁶¹. Es decir, traspasa la trascendental decisión de decidir el "cuándo" a las autoridades sanitarias, teniendo presente, tal como se expuso previamente, que el cambio de ficha técnica de esta vacuna en el Reino Unido es de obligado cumplimiento para el resto de países integrados en la European Medicines Agency (EMA) en las que esté comercializada al ser el Estado miembro de referencia.

Para exponer gráficamente la complejidad del asunto podemos recurrir a un ejemplo reciente. Investigadores británicos han aplicado modelos matemáticos de transmisión dinámica para evaluar las diferentes estrategias de vacunación basándose en los resultados obtenidos en los programas de Inglaterra y Gales⁶². Identificaron nueve estrategias de vacunación (Tabla V). La primera tuvo muy poco impacto en la incidencia de la enfermedad con escasa inmunidad comunitaria al ser infrecuente el transporte nasofaríngeo en niños pequeños. La segunda es más efectiva por producir una

Tabla V. Estrategias de vacunación utilizando el modelo de transmisión dinámica. Reino Unido (tomado de C. Trotter⁶²)

Estrategias	Edad de vacunación rutinaria	Grupo de edad para catch-up
Primera	2, 3 y 4 meses	Ninguno
Segunda	12 meses	Ninguno
Tercera	2, 3 y 4 meses	< 18 años
Cuarta	2, 3 y 4 meses	< 25 años
Quinta	12 meses	< 18 años
Sexta	12 meses y 12 años	Ninguna
Séptima	Mantener la pauta de 2, 3 y 4 meses y añadir un recuerdo a los 12 años de edad	-
Octava	Cambiar la pauta actual de 2, 3 y 4 meses a una dosis a los 12 meses	-
Novena	Cambiar la pauta actual de 2, 3 y 4 meses a una dosis a los 12 meses y otra a los 12 años	-

mayor duración de la protección aunque con pocos efectos indirectos. Por el contrario, la tercera y la cuarta son muy efectivas por tener un gran efecto sobre la transmisión del meningococo C. Los beneficios de la quinta estrategia son similares a los de la tercera y la cuarta, mientras que los de la sexta son menores por el mucho tiempo en el que permanecen susceptibles los niños hasta los 11 años. En términos de coste económico, los beneficios de las estrategias octava y novena son evidentes, aunque queda el interrogante de si los menores de 12 meses quedarían suficientemente protegidos por la inmunidad comunitaria. Este estudio da una idea de las múltiples pautas y estrategias de vacunación que se pueden implantar.

En definitiva, parece evidente que para desarrollar estrategias de vacunación que proporcionen una protección sostenida es necesario mejorar en el conocimiento de la inmunobiología de la respuesta de las células B a las vacunas conjugadas⁶³.

Mientras tanto, los miembros del Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI) del Reino Unido en reuniones de febrero⁵⁹ y de octubre 2005⁶⁴, y a la vista de las incertidumbres actuales, decidieron proponer al Departamento de Salud cambios en el esquema de vacunación a sabiendas de que quizá no fueran definitivos. En la reunión de febrero apuntaron dos datos muy interesantes. Por una parte, estiman que aunque el esquema de 2, 3 y 4

meses no es óptimo, seguirán disminuyendo los casos hasta el año 2013 ó 2014 por el efecto del *catch-up* del año 2000. Por la otra, piensan que aunque el esquema de una dosis a principios del segundo año de vida es muy válida y está refrendada en Holanda, Bélgica y Australia, sería muy difícil explicar a padres y a profesionales el porqué de retirar las dosis de vacuna del primer año. Además un solo caso de enfermedad en un lactante afectaría gravemente la credibilidad del programa de vacunaciones. Da la impresión de que ven muy positivo el esquema de vacunación con una dosis en el primer año y un recuerdo en el segundo, ya que esta segunda dosis producirá una mejor respuesta inmune y mejor protección cuando ha existido un priming en el primer año de vida. En esta dirección algunos miembros de la Immunisation Division de Reino Unido han mostrado su opinión favorable a esta posibilidad, al menos con una de las vacunas disponibles⁴⁸.

A pesar de ello, en la reunión de octubre propusieron al Departamento administrar dos dosis de cualquier preparado vacunal en el primer año, a los 3 y 4 meses, y un recuerdo a los 12 meses de edad a ser posible combinado con Hib. Con este esquema pasarían a administrar tres dosis de vacuna antimeningocócica con-

jugada y cuatro dosis de vacuna conjugada frente a *H. influenzae* tipo b combinada con DTPa5/VPI/Hib-T (2, 3, 4 meses) o con MCC-T (12 meses). Algunos de los argumentos manejados para diseñar esta pauta fueron los siguientes: a) dos dosis de vacuna antimeningocócica conjugada en el primer año equivalen en términos de inmunogenicidad a tres dosis, pero los títulos tras una dosis son significativamente menores que tras administrar dos, b) aunque una única dosis en el primer año desencadena una mejor respuesta a un recuerdo que tras administrar dos dosis, se desconoce el nivel de protección clínica que se alcanza con esa sola dosis en el primer año, teniendo presentes, además, las posibles interacciones en la respuesta inmune antimeningocócica por supresión epitópica mediada por transportadores (T y CRM) c) debido a que actualmente el riesgo de enfermedad meningocócica en el primer año de vida es extremadamente bajo, el retrasar la primera dosis a los 3 meses de edad no alterará el riesgo de adquirir enfermedad meningocócica, y d) como la efectividad de la vacuna decae a partir de los 12 meses de vida, es preferible administrar el recuerdo antes de la triple vírica.

El 8 de febrero de 2006, el Chief Medical Officer de Reino Unido aceptó las propuestas del JCVI de tal modo que

estos cambios en el calendario serán efectivos a lo largo del verano⁶⁵.

La visión de este país contrasta claramente con la de Holanda. En una revisión reciente⁶⁶ confirman la reducción de los casos en todos los grupos de edad y la ausencia de fallos de vacunación con un régimen de *catch-up* inicial más una dosis de vacuna MCC-T rutinaria a los 14 meses. Más aún, sugieren que una única dosis en el segundo año de vida pudiera ofrecer una protección frente a la enfermedad meningocócica C más duradera que una pauta de tres dosis en el primer año.

En España, teniendo en cuenta la situación actual de la enfermedad meningocócica, las nuevas fichas técnicas de las vacunas disponibles y la realización de campañas de *catch-up* en la mayoría de las comunidades autónomas, la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en reunión mantenida el 20 de diciembre de 2005 ha aprobado las siguientes recomendaciones:

a) Mantener la primovacunación en el primer año de vida. Administrar dos dosis de cualquier vacuna conjugada en los primeros 6 meses de vida en las cohortes nacidas a partir de enero de 2006, y recomendar la administración de una dosis de recuerdo a partir de los primeros 12 meses de vida.

b) Proceder a vacunar a las cohortes nacidas con posterioridad a enero de 1985 no vacunadas previamente con vacuna antimeningocócica C conjugada.

c) Continuar con la evaluación de la efectividad de la vacuna para detectar posibles pérdidas de efectividad con el tiempo, preferiblemente en las cohortes vacunadas con el esquema hasta ahora vigente y de forma específica para cada una de las vacunas utilizadas.

Por tanto, y según se desprende de esas recomendaciones, todas las comunidades autónomas españolas administrarán desde 2006 una dosis de recuerdo a partir de los 12 meses de edad independientemente del número de dosis o del tipo de preparado recibido en la primovacunación del primer año.

Conclusión

Las vacunas conjugadas frente a *N. meningitidis* serogrupo C han supuesto una revolución en la historia de la enfermedad meningocócica. Hasta el momento se han mostrado extraordinariamente seguras, han evitado sufrimiento y han salvado cientos de vidas.

Sería muy deseable que esta vacuna o aquellas que conjuguen otro polisacárido capsular fueran de uso masivo en áreas deprimidas con alta carga de enfermedad.

Uno de los "peros", relativo, es el de la pauta ideal de uso. Lo expuesto en este documento resalta la estrecha interrelación entre los programas de vacunación y la epidemiología, de manera que los esquemas de vacunación de un país dependen casi exclusivamente de los datos que nos proporcione la vigilancia epidemiológica. Respecto de la vacuna antimeningocócica conjugada frente al serogrupo C, aún no se dispone de datos concluyentes en España para conocer la pauta más efectiva y eficiente, y si todas las vacunas disponibles

tienen un comportamiento similar en cuanto a protección clínica a corto y medio plazo. Tampoco se conoce todavía si existen diferencias significativas en la epidemiología de la enfermedad meningocócica C en los primeros años de la vida entre comunidades basándose en la realización de campañas de *catch-up* hasta la adolescencia así como en el preparado utilizado. Entre tanto, la pauta de vacunación estará supeditada a las condiciones legales de prescripción y a la evidencia disponible, y podría ser que no fuera la definitiva.

Bibliografía

1. Bradbury J. New meningitis C vaccine to be used in UK. *Lancet*. 1999;354:310.
2. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2002;suppl 20:S58-67.
3. Begg N. Meningococcal disease in Ironville, United Kingdom. *Eurosurveillance weekly*. 1999; 3:34.
4. Constantino P, Viti S, Podda A, Velmonte M, Nencioni L, Rappuoli R. Development and phase I clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine*. 1992; 10:691-698.
5. Twumasi P, Kumah S, Leach A, O'Dempsey T, Ceesay S, Todd J, et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-pro-

tein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis*. 1995;171:632-638.

6. 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.

7. Lieberman J, Chiu S, Wong V, Partridge S, Ju Chang S, Yin Chiu C, et al. Safety and immunogenicity of a serogroup A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. *JAMA*. 1996;275:1499-1503.

8. Leach A, Twumasi P, Kumah S, Banyan W, Jaffar S. 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.

9. Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the UK: a reeva-

luation of correlates of protection. *Infect Immunol.* 2001;69: 1568-1573.

10. Andrews N, Borrow A, Miller E. Validation of serologic correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2003;10:780-786.

11. Farrington P. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol.* 1995;22:742-746.

12. Ramsay M, Andrews N, Kaczmarsky E, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet.* 2001;357:195-196.

13. Bose A, Coen P, Tully J, Viner R, Booy R. Effectiveness of meningococcal conjugate vaccine in teenagers in England. *Lancet.* 2003;361: 675-676.

14. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol.* 2002;51:717-722.

15. Mooney J, Christie P, Robertson C, Clarke S. The impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Scotland. *Clin Infect Dis.* 2004;39:349-356.

16. Maiden M, Stuart J for The UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet.* 2002;359:1829-1830.

17. Ramsay M, Andrews N, Trotter C, Kaczmarsky E, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ.* 2003;326:365-366.

18. Offit P, Peter G. Meningococcal conjugate vaccine in the UK: an update. *Lancet.* 2004;364: 309-310.

19. Fitzgerald M, O'Flanagan D, Cafferkey M, Murphy K. Invasive meningococcal disease in Ireland 2000/2001. *EPI-INSIGHT.* 2001;2:11.

20. Fitzgerald M, Cotter S, Cafferkey M, Murphy K. Meningococcal disease in Ireland, 2003/2004. *EPI-INSIGHT.* 2005;6:2.

21. Konstantopoulos A. Meningococcal disease in Greece (2000-2004). 6th Annual Meeting on Meningococcal Disease. May, 2005. Valencia, Spain.

22. National Institute for Public Health and Environment (RIVM). Meningokokken in Nederland [Fecha de consulta 5 dic 2005]. Disponible en: www.rivm.nl/isis/rbm/meningokok_RBM.html

23. Esveld M. Dutch initiates major vaccination campaign against meningitis C. *Eurosurveillance weekly.* 2002;6:18.

24. De Greef S, Ruijs H, Timen A, van Deuren M, de Vries M, et al. First effects of meningococcal C vaccination campaign in the Netherlands. *Eurosurveillance weekly.* 2003;7:30.

25. Marchant G, Ducoffre G. Vaccination policy against meningococcal C disease in Belgium. News on outbreaks and infectious diseases. 08/10-15/10/2002 [Fecha de consulta 5 dic 2005]. Disponible en: www.iph.fgov.be/epidemio/epien/plaben/idnews/ID021015.pdf

26. Hanquet G. Meningococcal disease update. News on outbreaks and infectious diseases. 09 - 23/07/2003 [Fecha de consulta 5 dic 2005]. Disponible en: www.iph.fgov.be/epidemio/epien/plaben/idnews/ID030723.pdf

27. Hanquet G. A death from meningococcal disease serogroup C in Jumet. News on outbreaks and infectious diseases. 29/07/2005 [Fecha de consulta 5 dic 2005]. Disponible en: www.iph.fgov.be/epidemio/epien/plaben/idnews/ID050729.pdf

28. Bowley J. MenC conjugate vaccine in Europe: schedules, protection and outcomes. *Eurosurveillance weekly.* 2004;8:32.

29. Gudnason T. Meningococcal C disease in Iceland. 5th Annual Meeting on Meningococcal Disease. May, 2004. Prague, Czech Republic.

30. Ministério da Saude. Direccao-Geral de Saude. Vacina conjugada contra *Neisseria meningitidis* grupo C. Nº:23/DT. 31/05/2005 [Fecha de consulta 5 dic 2005]. Disponible en: www.dgsaude.pt/upload/membro.id/ficheiros/i007069.pdf
31. National Advisory Committee on Immunisation. Statement on recommended use of meningococcal vaccines. Canada Communicable Disease Report. 2001;27 (ACS-5,6):2-36.
32. Public Health Agency of Canada. Provincial and territorial immunization programs. Canadian Nursing Coalition on Immunization, 2004 [Fecha de consulta 5 dic 2005]. Disponible en: www.phac-aspc.gc.ca/im/ptimprog-progimpt/table-1_e.html
33. De Wals P. Meningococcal C vaccines. The Canadian experience. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;suppl 23:S280-284.
34. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, de Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2004;292:2491-2494.
35. Australian Government. Department of Health and Ageing. National Meningococcal C vaccination program [Fecha de consulta 6 dic 2005]. Disponible en: <http://immunise.health.gov.au/meningoc.htm>
36. Hogan D, McNulty J. Meningococcal disease in New South Wales, 1991-2002. *N S W Public Health Bull*. 2004;15:39-43.
37. NSW Health. Meningococcal disease update [Fecha de consulta 6 dic 2005]. Disponible en: www.health.nsw.gov.au/infect/pdf/mening_update.pdf
38. Immunisation Advisory Centre. Meningococcal C vaccinations starts in Huntly [Fecha de consulta 10 dic 2005]. Disponible en: www.immune.org.nz/default.asp?a=625&t=561&View=FullStory&newsID=42
39. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*. 2005;54 (No. RR-7):1-17.
40. Pichichero M, Casey J, Blatter M, Rothstein E, Ryall R, Bybel M, et al. Comparative trial of safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y, W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two to ten years old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:57-62.
41. Lagos R, Papa T, Muñoz A, Ryall R, Pina M, Bassyli E. Safety and immunogenicity of a meningococcal (groups A, C, Y, W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in healthy children aged two to ten years in Chile. *Human Vaccines*. 2005;1:e1-e4.
42. American Academy of Pediatrics. Red Book on line: status of licensure and recommendations for new vaccines. Table updated: 12/12/05 [Fecha de consulta 16 dic 2005]. Disponible en: <http://aapredbook.aappublications.org/news/vaccstatus.pdf>
43. Kimmel S. Prevention of meningococcal disease. *Am Fam Physician*. 2005;72:2049-2056.
44. Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primer for memory. *J Infect Dis*. 1999;179:1569-1572.
45. Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S, et al. Antibody persistence and immunological memory at 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2002;186:1353-1357.
46. Borrow R, Goldblatt D, Finn A, Southern J, Ashton L, Andrews N, et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid

conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infect Immunol.* 2003;71:5549-5555.

47. Richmond P, Borrow R, Findlow J, Martin S, Thornton C, Cartwright K, et al. Evaluation of De-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy: reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming, and bactericidal activity against O-acetylated and De-O-acetylated serogroup strains. *Infect Immunol.* 2001;69:2378-2382.

48. Southern J, Crowley-Luke A, Borrow R, Andrews N, Miller E. Immunogenicity of one, two or three doses of a meningococcal C conjugate vaccine to tetanus toxoid, given as a three-dose primary vaccination course in UK infants at 2, 3 and 4 months of age with acellular pertussis-containing DTP/Hib vaccine. *Vaccine.* 2006;24:215-219.

49. Tejedor J, Moro M, Ruiz Contreras J, Castro J, Gómez Campderá J, Navarro M, et al. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunisation with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine co-administered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* In press.

50. Miller E, Southern J, Kitchin N, Cartwright K, Morris R, Burrage M, et al. Interaction between different meningococcal C conjugate vaccines and the Hib component of concomitantly administered diphtheria/tetanus/pertussis/Hib vaccines with either whole cell or acellular pertussis antigens. In: Book of Abstracts of the 21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. Taormina, Sicily, April 9-11, 2003. Abstract number 272.

51. Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dosis in UK toddlers. *J Infect Dis.* 2001;183:160-163.

52. Pöllabauer E, Petermann R, Ehrlich H. Group C meningococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Human Vaccines.* 2005;1:131-139.

53. Ramsay M, McVernon J, Andrews N, Heath P, Slack M. Estimating Haemophilus influenzae type b vaccine effectiveness in England and Wales by use of the screening method. *J Infect Dis.* 2003;188:481-485.

54. Trotter C, Ramsay M, Slack M. Rising incidence of Haemophilus influenzae type b disease in England and Wales indicates a need for a second catch-up vaccination campaign. *Commun Dis Public Health.* 2003;6:55-58.

55. Ramsay M. Vaccination catch-up campaign in response to recent increase in invasive Hib infection in the United Kingdom: implications for the rest of Europe? *Eurosurveillance weekly.* 2003;17:9.

56. Fitzgerald M, Canny M, O'Flanagan D. Vaccination catch-up campaign in response to recent increase in Hib infection in Ireland. *Eurosurveillance weekly.* 2005;10:9.

57. Snape M, Pollard A. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:21-30.

58. Trotter C, Andrews N, Kaczmarek E, Miller E, Ramsay M. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004;364:365-367.

59. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Minutes of the meeting held on Wednesday 23 February 2005 [Fecha de consulta 10 dic 2005]. Disponible en: www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/mins230205.htm

60. Larrauri A, Cano R, García M, de Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine.* 2005;23:4097-4010.

61. Agencia Española del Medicamento. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consulta de fi-

cha técnica de una especialidad farmacéutica [Fecha de consulta 15 dic 2005]. Disponible en: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/VisualizaFichero.asp?sCodNac=632141&sExtDoc=DOC&sTipo=1>

62. Trotter C, Gay N, Edmunds J. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol.* 2005;162:89-100.

63. Kelly D, Pollard A, Moxon R. Immunological memory. The role of B cells in long-term protection against invasive bacterial pathogens. *JAMA.* 2005;294:3019-3123.

64. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Proposed changes to the routine im-

munization schedule. Draft. 19 October 2005 [Fecha de consulta 8 feb 2006]. Disponible en www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi/childhoodimmunisationoc05.pdf

65. Department of Health. Planned changes to the routine Childhood Immunisation Programme. 08 February 2006 [Fecha de consulta 9 oct 2005]. Disponible en: www.dh.gov.uk/assetRoot/04/12/81/21/04128121.pdf

66. De Greef S, de Melker H, Spanjaard L, Schouls L, van DerEnde A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25:79-80.

