

COLABORACIÓN ESPECIAL**EFICACIA DE LA VACUNA MENINGOCÓCICA DE POLISACÁRIDO CAPSULAR DEL GRUPO C**

Jesús González Enríquez, Luis García Comas, Juan Francisco Alcaide Jiménez, Antonio Sáenz Calvo, y José Conde Olasagasti

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

RESUMEN

Fundamento: Este trabajo consiste esencialmente en una revisión sistemática de la literatura científica sobre los efectos, intensidad y duración de la respuesta serológica, así como sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C.

Métodos: Búsqueda en repertorio MEDLINE en el período 1970-1996. Búsqueda específica de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de intervención prospectivos en humanos con vacunas de polisacáridos capsulares de meningococo en el mismo repertorio y período. Análisis crítico de literatura científica y síntesis de evidencia.

Resultados: La vacuna de polisacárido capsular del serogrupo C es considerada segura y ha mostrado una eficacia superior al 85% en adultos y niños mayores, 70% (IC95%: 5-91%) en niños menores de 5 años y 55% (IC90%: 14-76%) en niños de 2-3 años. La vacuna no se ha mostrado eficaz en niños menores de 2 años. La duración de niveles de anticuerpos protectores disminuye con la edad. La proporción de niños menores de 6 años efectivamente protegidos al año de la vacunación es baja. La vacunación no limita la respuesta serológica de vacunaciones ulteriores.

Conclusiones: La vacuna meningocócica de polisacárido capsular del serogrupo C está indicada en adultos y niños mayores de 2 años como protección contra la enfermedad meningocócica causada por este serogrupo en situaciones de alto riesgo de enfermedad. La escasa protección que ofrece la vacuna en los menores de 2 años, la limitada eficacia en menores de 5 años y la corta duración de la inmunidad que confiere a estas edades, hace que la vacunación rutinaria no esté recomendada y que la vacuna se use fundamentalmente en el control de brotes epidémicos causados por serogrupo C.

Palabras clave: Infección meningocócica. Vacunación. Vacuna bacteriana. Neisseria Meningitidis. Eficacia y efectividad vacunal.

ABSTRACT

Background: This report is a systematic review of the effect, intensity and duration of the immune response to meningococcal serogroup C vaccine. The vaccine safety, efficacy and effectiveness are also analyzed.

Methods: MEDLINE literature search in the period 1970-1996. Meningococcal polysaccharide vaccine clinical trials and human prospective studies were specifically searched. Quality of the retrieved studies were analyzed. Information available was integrated.

Results: Group C meningococcal polysaccharide vaccine is a safe product. Its efficacy is over 85% among adults and children over 5 years old, 70% (CI 95%: 5-91%) under 5 years old, and 55% among children 2-3 years old. The vaccine is not effective under 2 years. The duration of protective antibody levels decrease with age. The proportion of vaccinated children effectively protected one year after vaccination is low. Vaccination does not affect the immune response to ulterior revaccination.

Conclusions: Group C meningococcal polysaccharide vaccine is indicated in adults and children over 2 years old to protect them from meningococcal disease due to group C when exposed to high risk of infection. The outbreaks control is the main indication for the use of this vaccine. Routine immunization in not outbreak situation is not recommended due to the small vaccine protection in children under 2 years old, the limited efficacy in children under 5, and the short duration of the immunity in children.

Key words: Meningococcal infections. Vaccination. Bacterial vaccine. Neisseria Meningitidis. Vaccine efficacy and effectiveness.

Correspondencia:

Jesús González Enríquez
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Instituto de Salud Carlos III
Sinesio Delgado, 6
28029 MADRID
Fax. 387 78 41

PRESENTACION

El presente trabajo ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, en respuesta a la solicitud realizada por la

Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo. El informe consiste esencialmente en una revisión sistemática de la literatura científica sobre los efectos, intensidad y duración de la respuesta serológica, así como sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C.

INTRODUCCIÓN

Etiología, distribución, diagnóstico

La enfermedad meningocócica invasiva está causada por la *Neisseria meningitidis* (meningococo). Esta bacteria es un coco Gram negativo. Su estructura está constituida por una membrana externa, una envoltura o cápsula y pilis o fimbrias. Su cápsula posee polisacáridos antigénicos heterogéneos, lo que permite su clasificación en trece serogrupos designados por las letras: A, B, C, D, X, Y, Z, 9E, W135, H, I, K y L. Los antígenos proteicos de la membrana externa permiten establecer 20 serotipos.

La **distribución** es universal, presentándose de modo habitual en forma de casos esporádicos con incrementos cíclicos en las tasas de incidencia cada 8-12 años y aparición de brotes localizados periódicos a intervalos irregulares. Las cepas A, B y C son las responsables del 80 al 90% de los casos de enfermedad meningocócica en el mundo. Los grupos Y y W135 causan el resto. Los grupos B y C son los más asociados a enfermedad endémica, siendo las cepas del serotipo 2 las principales responsables de las meningitis por meningococos de estos grupos. El A está más implicado en epidemias y es el agente patógeno más frecuente en el «cinturón de la meningitis» subsahariano, así como en Oriente Medio y Sudeste asiático.

La enfermedad meningocócica sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en España. La enfermedad meningocócica se presenta bien como bacterie-

mia inaparente benigna, o como sepsis grave con o sin meningitis, meningitis con o sin sepsis o como meningoencefalitis.

La confirmación del **diagnóstico** requiere el aislamiento bacteriológico de la bacteria en sitios normalmente estériles como la sangre o el líquido cefalorraquídeo. La sospecha diagnóstica es sugerida por la visualización de diplococos Gram-negativos en líquido cefalorraquídeo o sinovial o aspirado de lesiones petequiales o purpúricas. La detección del antígeno polisacárido en el líquido cefalorraquídeo o suero junto con una clínica compatible apoya este diagnóstico.

Situación actual de la enfermedad meningocócica en España

Aproximadamente, de cada 3 meningitis producidas en España una es causada por *Neisseria meningitidis*, otra es de origen viral y otra es de origen desconocido. Otras bacterias (fundamentalmente neumococo y *haemophilus influenzae* tipo b) son la causa de menos de un 10% de los casos de meningitis en España.

La incidencia de casos de enfermedad meningocócica invasiva presenta en España carácter endémico con ciclos epidémicos de duración e intervalo variable (ondas epidémicas en 1944, 1964, 1971 y 1979). Desde la última gran epidemia, con pico máximo de casos en el año 1979 (tasa de incidencia nacional de 17 por 100.000 habitantes), se ha venido produciendo un prolongado descenso alcanzándose la situación de bajas tasas interepidémicas (2-3 por 100.000). La duración de las ondas epidémicas está relacionada con características demográficas (concentración, ruralidad, porcentaje de susceptibles, distribución espacial). La distribución espacial y temporal de la enfermedad es muy variable por regiones según estas características demográficas.

En el año 1996 se aprecia un incremento de casos (44%) de enfermedad meningocócica respecto al año anterior, alcanzándose

una tasa nacional de 3,5 por 100.000. El incremento se observa especialmente en el noroeste de España¹ lo que produjo la sospecha del inicio de una nueva onda epidémica. En todo caso, el hecho nuevo y destacado era el incremento observado en las últimas temporadas en la circulación del serogrupo C, responsable, en algunas comunidades, de más del 70% de los casos más recientes y con una mayor letalidad (próxima al 10%).

En España ha sido siempre predominante el serogrupo B. Los grupos A y C, únicos frente a los cuales se dispone de una vacuna, han sido minoritarios. Desde 1994 se observa, sin embargo, un constante crecimiento en la proporción de casos debidos al grupo C. El reciente cambio en el serogrupo predominante podría estar motivado por la presencia de una cepa C:2b:P1.2,5 (serogrupo C, serotipo 2b y subtipo 2 y 5)².

La nueva situación hizo considerar distintas alternativas de utilización de la vacuna disponible, incluida la vacunación masiva de la población de 2 a 20 años de edad, como método de control de la infección meningocócica.

La utilización de la vacuna A y C podría limitar la aparición de casos de enfermedad meningocócica debida a estos serogrupos. No cabría esperar de esta vacunación protección contra la enfermedad causada por *Neisseria meningitis* grupo B, hasta ahora mayoritaria en España, ni contra la enfermedad producida por infección debida a otras bacterias, virus y otros microorganismos de origen desconocido (2 terceras partes de las meningitis).

La decisión sobre el uso de la vacuna debe contar inicialmente con información válida y precisa sobre su eficacia y seguridad.

Portadores, mecanismo de transmisión e inmunidad

El reservorio de la *Neisseria Meningitis* es la nasofaringe humana. La susceptibili-

dad a la enfermedad meningocócica está relacionada con la deficiencia de anticuerpos humorales específicos frente al meningococo circulante. La incidencia de enfermedad meningocócica será inversamente proporcional a la prevalencia de personas con un nivel protector de anticuerpos bactericidas específicos en suero³⁻⁵. La inmunización pasiva del recién nacido mediante el paso de inmunoglobulinas de la madre a través de barrera placentaria protege en los primeros meses de vida. El estado de portador es la vía fundamental de inmunización natural de la población frente a los meningococos circulantes. La mayoría de los niños y adultos que por primera vez entran en contacto con un meningococo se convierten en portadores. Más del 90% de los portadores sanos desarrolla anticuerpos protectores contra la cepa que portan (mayoritariamente cepas de baja virulencia, atípicas, no tipables) y más del 80% desarrollan inmunidad cruzada contra otras cepas virulentas. La inmunidad natural a la enfermedad meningocócica se inicia, refuerza y amplía mediante el estado de portador intermitente de diferentes cepas de meningococo a lo largo de la vida.

La prevalencia de portadores depende de la situación de endemia-epidemia, de la virulencia y transmisibilidad de las cepas circulantes. En la población menor de 15 años se han comunicado en períodos interepidémicos prevalencias del 5 al 10%, que se incrementan con la edad. En adultos, en el inicio del período de entrenamiento militar se ha estudiado un rápido incremento en la proporción de portadores llegando en las primeras semanas al 80% de portadores. La duración del estado de portador es variable desde 5 semanas a varios años. La duración del estado de portador de más de 1 semana generalmente confiere anticuerpos protectores contra la enfermedad por la cepa portada.

El **período de incubación** de la enfermedad no se ha precisado, pero se piensa que puede ser de 1 a 10 días. Generalmente es de 3 a 4 días. La enfermedad meningocócica

ocurre cuando los gérmenes de la nasofaringe invaden la circulación y, a través de ella, causan meningitis, sepsis, etc.

La **transmisión** de la enfermedad es por contacto directo, a través de las gotillas de la tos y el estornudo, y de las secreciones de la nariz y garganta de las personas infectadas, generalmente los portadores. Es una infección respiratoria de transmisión aérea. El meningococo es muy sensible a los cambios ambientales de temperatura y a la desecación. La transmisibilidad persiste hasta que el germen desaparece de las secreciones nasofaríngeas. La quimioprofilaxis erradica el meningococo sensible al medicamento empleado en 24 horas. El hacinamiento favorece la transmisibilidad. Esta está condicionada también por la virulencia de la cepa, la estacionalidad, la infección respiratoria de vías superiores y otros factores.

La transmisibilidad de la infección es alta, pero la **susceptibilidad** a la enfermedad es muy baja. Hay una elevada proporción de portadores en relación a los casos clínicos. Las deficiencias genéticas de properdina, C3 y fracciones terminales del complemento (C5-C8), la asplenia anatómica o funcional, la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas y otras deficiencias primarias de tipo humoral o combinado, representan una mayor susceptibilidad a la enfermedad meningocócica, convirtiendo a estas personas en pacientes de alto riesgo de sufrir la enfermedad.

La población más susceptible es la comprendida entre el momento en que se pierde la inmunidad transmitida por la madre y el momento en el que el porcentaje de niños que han tenido ya contacto con el meningococo circulante es importante. El grupo donde más incidencia presenta la enfermedad es el comprendido entre los 6 meses y los 4 años.

La circulación de una nueva cepa invasiva ante la que un amplio grupo de población

no está protegido representa una situación de incremento de riesgo de casos de enfermedad en el período inicial de contacto con la nueva cepa.

2. Vacuna meningocócica de polisacárido capsular purificado de los grupos A y C

En España tiene autorización sanitaria la preparación de vacuna meningocócica A y C producida por el laboratorio SMITHKLINE & BEECHAM (Mencevax AC). PASTEUR MERIEUX MSD produce una presentación similar (Vacuna meningocócica AC). Ambas son preparaciones liofilizadas de polisacárido capsular purificado de *Neisseria Meningitis* de los grupos A y C. Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna reconstituida contiene 50 microgramos de cada uno de los polisacáridos de los grupos A y C. Se administra una sola dosis por vía subcutánea profunda. La vacuna cuando permanece almacenada a temperatura de +2 a +8°C tiene una validez de 3 años. Una vez reconstituida debe administrarse lo antes posible (refrigerada y protegida de la luz solar puede mantenerse unas horas).

La vacuna es específica para los serogrupos A y C y no es útil para prevenir la infección por cepas del grupo B. No hay disponible una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad meningocócica causada por meningococo del grupo B, dada la baja inmunogenicidad del polisacárido no conjugado de este grupo en humanos. En los últimos años se vienen ensayando vacunas conjugadas monovalentes (C) y asociadas (AC y BC)⁶⁻¹².

En general, las vacunas de polisacáridos capsulares son de menor eficacia que las vacunas vivas atenuadas (polio oral, sarampión, parotiditis, BCG), ya que generan una respuesta inmunitaria de tipo humoral y de menor intensidad y duración que la proporcionada por las vivas atenuadas. La inmunidad que estas producen es muy similar a la

obtenida por la infección natural. Por otro lado, tienen el inconveniente de que, con excepción de las de polisacáridos conjugados (*haemophilus influenzae* tipo *b*) son poco eficaces en niños menores de 2 años.

3. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular purificado del grupo C

Método

Se ha realizado una búsqueda de literatura científica en el repertorio MEDLINE en el período 1970-1996. Se han utilizado las palabras clave «vaccination», «bacterial vaccine», «meningococcal infections», «outbreak diseases» y «Neisseria Meningitidis».

También se ha realizado una búsqueda específica de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de intervención prospectivos en humanos con vacunas de polisacáridos capsulares de meningococo en MEDLINE (período 1970-1996), siguiendo la estrategia de búsqueda propuesta por la Colaboración Cochrane¹³. Se han recuperado referencias citadas en artículos, documentos y guías de uso de la vacuna polisacárida de meningococo publicadas por sociedades científicas, grupos profesionales e instituciones públicas. Se han identificado 228 artículos, de los que se han seleccionado, revisado y valorado críticamente los relacionados con la respuesta inmunológica, eficacia y duración de la seroconversión, seguridad de la vacuna, eficacia y efectividad clínica o de protección contra la enfermedad meningocócica de la vacuna polisacárida del serogrupo C (43 artículos). Se han excluido estudios que comunicaban resultados referidos exclusivamente a otros serogrupos de meningococo o a resultados de vacunas conjugadas aún en fase experimental y no disponibles.

Eficacia

Eficacia vacunal

El término eficacia vacunal se relaciona con la estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones óptimas, en las que normalmente se estiman los efectos directos de la vacuna (ensayos aleatorios controlados). El término efectividad vacunal se relaciona con la estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones reales (almacenamiento, administración, cobertura), en la que se estiman los efectos directos e indirectos de la vacuna (generalmente estudios observacionales).

Tanto la eficacia como la efectividad vacunal pueden ser calculadas utilizando la fórmula: 1-Riesgo Relativo, o 1-Odds Ratio, según el diseño del estudio y los datos disponibles posibiliten el cálculo de tasas de incidencia o incidencias acumuladas¹⁴.

Las medidas que proporcionan una mayor información para la decisión sobre el uso de la vacuna meningocócica son la eficacia y la efectividad vacunal, medidas estimadas como 1-Razón de incidencias acumuladas o 1-Razón de tasas de incidencias de enfermedad meningocócica en vacunados y no vacunados. Dichas medidas representan el porcentaje de casos evitados de enfermedad meningocócica entre los vacunados atribuible al efecto protector de la vacuna.

Seis de los estudios recuperados ofrecen información sobre eficacia o efectividad vacunal¹⁵⁻²⁰ (3 ensayos aleatorios controlados y 3 estudios observacionales que tras vacunación masiva comparan con población no vacunada) (Tabla 1).

Los dos ensayos realizados en adultos^{15,16} presentan una serie de características que limitan su validez interna y su generalizabilidad:

- Se realizan en adultos jóvenes sanos (reclutas estadounidenses) en período de alta endemicidad.
- En ninguno de los dos estudios se ofrece información relevante sobre la población estudiada (edad, morbilidad, estado de inmunidad previa, prevalencia de portadores, y otras variables predictoras de enfermedad meningocócica).
- Seleccionan el grupo de intervención mediante muestreo sistemático (1 de cada 5 en listado de registro) y se compara con grupo control del mismo tamaño también seleccionado por muestreo sistemático o con el resto de reclutas. No se evalúa la eficacia del método utilizado respecto a la distribución homogénea de variables predictoras.
- Se utilizan lotes diferentes de vacunas (distintos productores) y se administra justo antes de vacunación de polio oral, toxoide tetánico e influenza.
- No se facilita información sobre el seguimiento.
- La duración del seguimiento y los resultados del estudio se limitan a las ocho semanas del período de entrenamiento.
- El efecto de la vacuna obtenido es de elevada magnitud (protección del 87%) pero los estudios no permiten precisarlo (amplio intervalo de confianza).

Los resultados no son generalizables a población infantil. Estos estudios no proporcionan información sobre la eficacia de protección de la vacuna a medio y largo plazo (2, 6, 12 meses).

El ensayo aleatorio controlado realizado en edad infantil¹⁷ se realiza en 67.250 niños de 6-36 meses en Sao Paulo (Brasil). Los

niños se asignan a vacuna de polisacárido C o placebo (toxoides difteria-tétanos) según tabla de números aleatorios. La vacunación se realiza en Diciembre de 1972. Los niños son seguidos hasta Junio de 1974 (18 meses). Se analizan los resultados correspondientes a la incidencia de infección meningocócica por serogrupo C confirmados.

Los tres estudios observacionales que proporcionan información sobre efectividad vacunal¹⁸⁻²⁰, en los que la asignación del tratamiento no se hizo de forma aleatoria, presentan problemas de comparabilidad entre grupo vacunado y grupo de comparación. En dos de los estudios el grupo de comparación es la población no vacunada después de un programa de vacunación masivo. En otro estudio se compara población urbana vacunada con población rural no vacunada. En los tres estudios los grupos de comparación pueden presentar distinta distribución de factores predictores de la enfermedad meningocócica. La precisión con que estos estudios ofrecen la medida del efecto es muy baja.

En el estudio publicado en el que se refiere una aplicación masiva de vacuna más extensa (Quebec, Canadá) se administró vacuna a 1,8 millones de personas de 6 meses a 20 años (tasa de incidencia previa en <20 años de 4,7 por 100.000). En los 12 meses siguientes a la vacunación se estimaron 37 casos prevenidos, con una eficacia de la vacuna de 79%. Estos resultados suponen la vacunación de 50.000 personas por caso prevenido¹⁸.

A pesar de las limitaciones en la validez interna y de la generalizabilidad de los resultados de estos estudios, el efecto protector observado en niños mayores y jóvenes adultos es de elevada magnitud y consistente entre los estudios y con los resultados observados en los estudios de medición de la respuesta de anticuerpos específicos provocada por la vacunación. Los resultados son acordes con los mecanismos inmunológicos conocidos. La magnitud del efecto protector es

muy difícil de precisar dada la escasa frecuencia de la enfermedad meningocócica.

El polisacárido capsular del serogrupo C ha mostrado ser inmunogénico en niños mayores y en adultos, alcanzando una eficacia vacunal superior al 85%^{15,16,18-20}.

La eficacia de la vacuna es mucho menor en niños menores de 5 años (70%, IC95%: 5-91%)¹⁸. En niños menores de 3 años se ha obtenido una eficacia del 32% (IC90%: 1-53%), y del 55% (IC90%: 14-76%) en el grupo de 2-3 años¹⁷. La vacuna no se demostró eficaz en Brasil en niños menores de 2 años¹⁷, y los títulos de anticuerpos alcanzados con la vacunación fueron bajos.

- * El polisacárido capsular del serogrupo C ha mostrado ser inmunogénico en niños mayores y en adultos, alcanzando una eficacia vacunal superior al 85%.
- * La eficacia de la vacuna es mucho menor en niños menores de 5 años (70%, IC95%: 5-91%).
- * En niños de 2-3 años se ha obtenido una eficacia del 55% (IC90%: 14-76%) .
- * La vacuna no se ha mostrado eficaz en niños menores de 2 años.

Respuesta inmune

La mayoría de los estudios publicados sobre el efecto de la vacuna consisten en la medición de anticuerpos específicos anti-polisacárido capsular del serogrupo C antes y después de la vacunación (Tabla 2). Son estudios de la **respuesta inmune** producida por la vacuna. Han servido para definir la dosis óptima, la seguridad, la duración de niveles altos de anticuerpos específicos y respuesta a revacunación. Estos estudios no suelen ser controlados. Son estudios heterogéneos (diseño, dosis y pauta de administración de la vacuna, grupos de edad, tipo de

resultados presentados) que utilizan distintas técnicas inmunológicas de medición, que a su vez han variado en su validez en los últimos 30 años.

Una de las dificultades añadidas a la valoración de los resultados de estos estudios es la insuficiente clarificación sobre los niveles precisos de anticuerpos totales o funcionales que proporcionan una eficaz protección clínica. No existe acuerdo sobre el nivel de protección que confieren determinados niveles de anticuerpos, y por tanto, sobre la significación clínica de la seroconversión. Los estudios utilizan diferentes niveles de corte de forma arbitraria. En este informe se han utilizado como niveles protectores de referencia un nivel de anticuerpos totales (AT) ≥ 2 microgramos/ml, y de anticuerpos bactericidas (AB) se han utilizado dos niveles de diluciones: $\geq 1:4$ ó $\geq 1:8$. En las Tablas 2 a 7 se presentan los resultados de los estudios revisados sobre la respuesta inmune y duración del efecto de la vacuna y de la revacunación, medido a través del nivel de anticuerpos alcanzado tras su administración. La respuesta de **anticuerpos totales** (AT) anti polisacárido capsular del grupo C es muy variable según la edad (Tablas 2, 3 y 5). En adultos se alcanzan niveles de AT ≥ 2 microgramos/ml AT $\geq 2-4$ semanas después de la vacunación en el 100% de los vacunados^{15,21}. En niños mayores de 6 años se obtiene una alta respuesta de anticuerpos totales. La proporción de niños que alcanzan niveles protectores al mes es superior al 95%^{22,23}. En niños de 2-6 años, la respuesta de AT también es alta. La proporción de niños que alcanzan niveles protectores al mes de la vacunación es superior al 90%²³. En niños de 6-12 meses la respuesta de AT es menor. La proporción de niños que desarrollan niveles protectores al mes de la vacunación es del 55%-68%^{24,25}. En los estudios que utilizan la concentración media de anticuerpos totales como medida de la respuesta a la vacuna, se ha observado que no se alcanzan niveles medios ≥ 2 microgramos/ml antes de los 12 meses de edad²⁶⁻²⁹.

La respuesta de **anticuerpos bactericidas (AB)**, o actividad funcional bactericida del suero contra el meningococo C también varía con la edad (Tablas 2 y 4). En adultos se alcanzan niveles protectores de AB en más del 90% de los vacunados^{30,31}. En niños la respuesta de AB es mucho menor. A partir de los 9 años el 90% de los niños alcanzan niveles protectores al mes de la vacunación. Esta proporción desciende al 50% en los niños de 2-6 años, y a la edad de 6-18 meses se acerca al 25%^{25,26}.

En resumen, el polisacárido capsular purificado de meningococo C genera una rápida respuesta humoral, de intensidad variable que se incrementa con la edad. Sin embargo, esta vacuna es escasamente inmunogénica en niños menores de 2 años, que es el grupo de mayor riesgo.

- * En **adultos**, se produce una respuesta serológica considerada protectora 2-4 semanas después de la vacunación en el 90-100% de los vacunados.
- * En niños **mayores de 6 años** se obtiene una alta respuesta de anticuerpos totales y actividad bactericida. La proporción de niños que alcanzan niveles protectores al mes es superior al 95%.
- * En **niños de 2-6 años** la respuesta de anticuerpos totales al mes tras la administración de vacuna es del 95%, aunque la proporción de niños con suficiente actividad bactericida sérica es menor.
- * En **niños menores de 2 años**, por el contrario, la vacuna es escasamente inmunogénica. Este es un hecho de gran repercusión, dado que este grupo de edad es el de mayor riesgo de enfermedad meningocócica. La mayoría de los estudios refieren medias de concentraciones de anticuerpos alcanzados al mes menores de 2 microgramos/ml y escasa actividad bactericida.

Inicio del efecto protector

Niveles protectores de anticuerpos bactericidas específicos contra grupo C no se alcanzan antes de 2 semanas tras la administración de la vacuna³²⁻³⁴. Niveles máximos de anticuerpos se alcanzan a partir de un mes de la vacunación. Por otro lado, la vacunación no impide el estado de portador y no interrumpe la cadena de transmisión. Estos dos hechos tienen importantes implicaciones en el control de brotes epidémicos, y obliga a considerar **prioritaria y fundamental la quimioprofilaxis de los contactos**.

Duración

La duración de la respuesta es muy variable dependiendo de la edad (Tabla 7). En **adultos**, a los 5-10 años se observan niveles protectores en el 70-90% de los vacunados^{21,35}. En **niños mayores de 6 años** se observan niveles protectores al año en el 55-90%. Si se mide actividad bactericida, esta proporción se reduce al 40-50%^{22,23}. Los niveles medios disminuyen progresivamente hasta alcanzar niveles no protectores antes de los 2 años³⁶, aunque algunos autores han observado persistencia de niveles medios protectores durante más de 3 años³⁷. En **niños de 2 a 6 años**, los anticuerpos contra polisacárido C descienden progresivamente en los primeros 3 años desde la vacunación³⁷. En más del 80% de los niños de 2 a 6 años se han observado niveles de AT ≥ 2 microgramos/ml al año de la vacunación, aunque el porcentaje que mantiene alta actividad bactericida es mucho menor (20%)²³. Probablemente, la proporción de niños vacunados efectivamente protegidos a los 2 años de la vacunación es muy baja^{22,24,25,29,38,39}. En **niños menores de 2 años**, los niveles de AT y AB descienden rápidamente en los 3 meses siguientes a la vacunación³⁹. La proporción de niños con niveles de AT ≥ 2 microgramos/ml al año de la vacunación es muy baja^{24,25}. Sólo un 33% y un 9% de los niños presentan niveles de AT y AB respectivamente suficientemente altos²⁵.

- * En **adultos**, la protección persiste durante un período de 5-10 años en el 70-90% de los vacunados.
- * En **niños mayores de 6 años** se observan niveles de AT protectores al año en el 55-90%. Si se mide actividad bactericida, esta proporción se reduce al 40-50%. Probablemente la proporción de niños efectivamente protegidos a los 2 años de la vacunación sea baja.
- * En **niños de 2 a 6 años**, el nivel de AT protectores también se mantiene elevado al año de la vacunación, pero la proporción de niños con suficiente actividad bactericida es menor (20%). Probablemente la proporción de niños efectivamente protegidos al año de la vacunación sea baja.
- * En **niños menores de 2 años**, los niveles de AT protectores disminuyen rápidamente en los 3 meses siguientes a la vacunación. La proporción de niños con niveles de AT protectores y suficiente actividad bactericida al año es muy baja.

Reacciones adversas

La vacuna de polisacárido capsular C es una vacuna considerada segura, y las reacciones adversas de relevancia hasta ahora comunicadas son muy infrecuentes. Se ha comunicado eritema localizado, induración, dolor y otras reacciones locales leves en el lugar de inyección de la vacuna (2,5%–26% de los casos)⁴⁰. Las reacciones sistémicas moderadas como fiebre transitoria (5%), escalofríos, cefalea e irritabilidad son infrecuentes³⁰. Se han comunicado reacciones alérgicas muy infrecuentes (rash, urticaria, broncoespasmo, edema facial o generalizado) en menos de 10 por 100.000 administraciones de vacuna y la reacción anafiláctica a la vacuna es excepcional (1

por millón de administraciones)⁴¹. En la vacunación de 50.000 niños en Qatar ocurrieron 5 casos de convulsiones febriles (edad media 15 meses) entre 2 y 48 horas tras la administración de 50 microgramos de vacuna A y C⁴². Las convulsiones duraron 5 a 10 minutos. La vacuna no está indicada en mujeres embarazadas a no ser que el riesgo de infección sea tan alto que supere el posible efecto sobre el feto que, por otro lado, no es bien conocido. El embarazo y la lactancia no constituyen una contraindicación en el caso de control de brotes de enfermedad meningocócica.

Presenta las contraindicaciones generales de las vacunas (enfermedad febril aguda, anafilaxia, reacción grave a una dosis anterior).

Interacciones

Debido a su efecto sobre los linfocitos T, la ciclosporina puede reducir la respuesta inmunológica de la vacuna. La inmunización debe realizarse 2 a 4 semanas antes de iniciar la terapia con ciclosporina⁴³. La administración de la vacuna meningocócica A y B conjuntamente con la vacuna atenuada del sarampión disminuye la efectividad de esta última. Su administración debe separarse un mes⁴⁴.

Revacunación

Existe escasa información para determinar los efectos, la eficacia y el momento idóneo para revacunar cuando se continua expuesto a riesgo elevado de enfermedad. Existe también insuficiente experiencia para valorar la respuesta inmune a múltiples dosis sucesivas de la vacuna. No se conoce suficientemente la magnitud y duración del efecto de la revacunación en diferentes grupos de edad. El efecto de la revacunación es variable según la edad (Tabla 6). Algunos estudios han comunicado una nula o menor respuesta a la revacunación, medida en títulos de anticuerpos alcanzados, en algunos sujetos adultos ya vacunados o que

habían sido portadores de cepas del grupo C^{45,46}. En niños **revacunados antes de los 2 años de edad** la respuesta alcanzada no es mayor que la obtenida en niños vacunados por primera vez a la misma edad. Es posible, sin embargo, alcanzar una respuesta similar a la obtenida por primovacunos a la misma edad^{39,47}, aunque la respuesta puede ser menor en revacunados menores de 1 año de edad^{27,28}. La **revacunación a partir de los 2 años de edad** produce una respuesta superior a la obtenida tras una dosis primaria previa, y similar a la respuesta obtenida en niños vacunados por primera vez a la misma edad^{24,28,48}. Tras la revacunación se produce un rápido descenso de los niveles de anticuerpos, llegando en pocos meses a niveles no protectores²⁴.

* La vacuna no parece inducir memoria inmunológica, de tal forma que la respuesta serológica a la revacunación no es superior a la obtenida en la primovacuna. En niños menores de 1 año, la respuesta a la revacunación puede ser menor que la obtenida en la primovacuna.

* En los niños vacunados inicialmente a los 2-6 años de edad, si la situación de riesgo continua siendo alta, debe considerarse la revacunación de 1 a 2 años después de la primovacuna, ya que la proporción de niños que al año presentan suficiente actividad bactericida sérica es baja. En niños vacunados con más de 6 años no se ha evaluado la necesidad y tiempo idóneo de revacunación, aunque el hecho del progresivo descenso de los anticuerpos durante los 3 años posteriores a la vacunación, debe hacer considerar la revacunación los 2-3 años de la primera vacunación.

4. Indicaciones de la vacuna

La vacuna meningocócica de polisacárido capsular de los serogrupos A y C está

indicada en adultos y niños mayores de 2 años como protección contra la enfermedad meningocócica causada por estos serogrupos en situaciones de alto riesgo de enfermedad. La escasa protección que ofrece la vacuna en los menores de 2 años, la limitada eficacia en menores de 5 años y la corta duración de la inmunidad que confiere a estas edades, hace que la vacunación rutinaria no esté recomendada y que la vacuna se use fundamentalmente en el control de brotes epidémicos causados por serogrupo A y C.

Se recomienda la vacunación rutinaria de grupos de elevado riesgo:

- las deficiencias genéticas de properdina, C3 y fracciones terminales del complemento (C5-C8),
- la asplenia anatómica o funcional,
- la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas y
- otras deficiencias primarias de tipo humoral o combinado.

La eficacia clínica de la vacunación en estos grupos no está suficientemente documentada y podría no ser protectora^{49,50}.

También se recomienda la vacunación en personal de laboratorio e investigadores rutinariamente expuestos a *Neisseria Meningitis* en soluciones y aerosoles. Otra indicación de la vacunación es el desplazamiento a países o zonas de alta endemicidad o en situación epidémica y el contacto prolongado con población de estas zonas (países del cinturón subsahariano, Oriente Medio y Sudeste Asiático).

5. Uso de la vacuna en control de brotes

Distintas instituciones y asociaciones profesionales han realizado recomendaciones de uso de la vacuna meningocócica A y C⁵¹⁻⁵⁴. El uso de la vacuna en contactos directos de ca-

sos, bien endémicos aislados o agrupados y en contactos de casos de brotes, es secundario a la administración de quimioprofilaxis. Esta constituye el arma fundamental y el primer paso en el control de la enfermedad meningocócica. Su finalidad es eliminar el estado de portador nasofaríngeo, prevenir la enfermedad en contactos cercanos a los casos y evitar la transmisión a susceptibles. Es muy importante informar a los vacunados o a sus padres de que los niveles protectores de anticuerpos bactericidas específicos contra grupo C no se alcanzan antes de 2 semanas tras la administración de la vacuna, lo que refuerza la prioridad de la quimioprofilaxis de los contactos, frente a su inmunización⁵³. La vacunación de los contactos directos de los casos o del ámbito institucional más próximo a dichos casos (aula, guardería, escuela) debe ser considerada una vez confirmado que el meningococo causante de los casos pertenece a un serogrupo vacunable. La vacunación no elimina el estado de portador pero confiere una protección de mayor duración a la población susceptible.

La definición del grupo a quien se debe extender la vacunación en cada caso debe ser definido por la autoridad sanitaria local o comunitaria. En general, no se recomienda el uso rutinario y masivo de la vacuna (grandes grupos de población definidos por la edad). La vacuna tiene una eficacia limitada en la población más susceptible a la enfermedad meningocócica y su efecto es de escasa duración⁵². La vacunación masiva de amplios grupos de población representa un coste importante y exige dedicar recursos adicionales de salud pública. Los beneficios de la vacunación masiva en el control de brotes son difíciles de precisar dado el pequeño número de casos que ocurren y el patrón impredecible de dicha ocurrencia. Es difícil diferenciar también entre un brote institucional o comunitario y un agrupamiento inusual de casos endémicos de enfermedad meningocócica. Los resultados de su uso en control de brotes sugieren que la vacunación es capaz de prevenir una proporción importante de casos de enfermedad meningocócica⁵⁴.

No existe un valor preciso de incidencia acumulada de enfermedad en un período dado que indique la vacunación masiva de la población. Este valor debe ser considerado por las autoridades sanitarias en función de los niveles de endemia en cada población. Sin embargo, se ha propuesto que la aparición en un período de tres meses de 3 o más casos primarios (ausencia de contacto próximo conocido con otro caso) de meningitis C en una institución o comunidad, con una tasa de ataque de 10 casos del mismo serogrupo C por 100.000 en esa comunidad, haría considerar la alternativa de vacunación masiva⁵⁴. La decisión sobre el grupo de población que ha de ser vacunado es difícil. Se debe tratar de identificar el ámbito institucional o comunitario más reducido posible que incluya a los casos producidos. La aplicabilidad de este u otros criterios propuestos debe ser cuidadosamente valorada por las autoridades sanitarias.

6. Conclusiones

La vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C se ha mostrado segura. Las reacciones adversas de relevancia clínica comunicadas hasta ahora son muy infrecuentes.

A pesar de las limitaciones en la validez interna y en la generalizabilidad de los resultados de los estudios analizados, el efecto protector de la vacuna es de elevada magnitud en niños mayores y adultos. Este efecto es consistente entre los estudios y con los resultados obtenidos en los estudios de la respuesta inmune generada por la vacunación. Los resultados son acordes con los mecanismos inmunológicos conocidos.

Resulta muy difícil precisar la magnitud del efecto protector de la vacuna debido a la baja frecuencia de la enfermedad meningocócica y el escaso número de casos observados en los diferentes estudios, por lo que los intervalos de confianza de las medidas de eficacia vacunal son muy amplios.

La vacuna muestra una menor eficacia en niños menores de 5 años, y su efecto es muy limitado en niños de 2 a 3 años. La vacuna no se considera eficaz en menores de 2 años. A su vez, la duración del efecto protector de la vacuna en menores de 6 años es muy limitada. El porcentaje de estos niños que muestran un suficiente nivel de actividad bactericida al año de la vacunación puede situarse por debajo del 20%.

Niveles protectores de anticuerpos bactericidas específicos contra el meningococo del grupo C no se alcanzan antes de 2 semanas tras la administración de la vacuna. Niveles máximos se alcanzan ya al mes de la vacunación. Por otro lado, la vacunación no impide el estado de portador y no interrumpe la cadena de transmisión de la enfermedad. Estos dos hechos tienen importantes implicaciones en el control de brotes epidémicos, y obligan a considerar prioritaria y fundamental la quimioprofilaxis de los contactos.

Aún existe escasa información sobre el efecto, la eficacia y el momento más apropiado de revacunar cuando se sigue expuesto a situaciones de alto riesgo. Tampoco hay suficiente experiencia para valorar la respuesta serológica a múltiples y sucesivas dosis de vacuna. Aunque la vacuna no parece inducir memoria inmunológica, no hay evidencias que justifiquen el temor a una limitación en la respuesta serológica a futuras revacunaciones. En niños revacunados

con más de 2 años se obtiene una respuesta similar a la obtenida en niños vacunados de la misma edad sin experiencia de vacunación previa.

La eficacia vacunal se incrementa con la edad, a la vez que decrecen los beneficios potenciales de su aplicación masiva por la baja frecuencia de la enfermedad en adultos debido a la mayor competencia inmunológica y a la mayor prevalencia de población inmunizada de forma natural.

De acuerdo con lo anterior, la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del serogrupo C está indicada en adultos y niños mayores de 2 años como protección contra la enfermedad meningocócica causada por este serogrupo en situaciones de alto riesgo de enfermedad. La escasa protección que ofrece la vacuna en los menores de 2 años, la limitada eficacia en menores de 5 años y la corta duración de la inmunidad que confiere a estas edades, hace que se indique fundamentalmente en el control de brotes epidémicos causados por serogrupo C.

AGRADECIMIENTOS

A Odorina Tello Directora del Centro Nacional de Epidemiología, a Luis A. Albajara, pediatra, a Eliseo Guallar, Jefe del Departamento de Epidemiología y Bioestadística de la E.N.S., por las valiosas aportaciones al contenido de este trabajo.

Tabla 1
Eficacia de la vacuna polisacárida frente a meningococo serogrupo C

INTERVENCIÓN							CASOS		TI*/10 ⁵		EFICACIA	
Referencia	País	Vacuna	Dosis	Diseño	Núm. V*	Edad	V*	NV	V*	NV*	%	IC 90%
De Wals P 1996	Canadá	Tetravalente y AC	50 µg	Estudio de intervención comunitaria	1.627.793	6 meses-20 años	11	35	0,8	3,0	79	
					358.406	< 5 años	5	8	1,4	7,2	70	53-91 ²
					407.926	5-9 años	3	0	0,7	0	—	5-91
					449.349	10-14 años	2	2	0,4	4,9	91	42-99
					372.188	15-19 años	1	4	0,3	3,7	93	29-99
					36.924	≥ 20 años	0	21	0	0,4	100	—
Kriz P 1995	R. Checa	AC	50 µg	Estudio de intervención comunitaria	6.191	15-19 años	1	7	0	11,9	100 ¹	
Pearce MC 1995	Australia	AC	50 µg	Estudio de intervención comunitaria	473	1-15 años	6	2	1.268	5.555	77	
Taunay AE 1978	Brasil	C	50 µg	Ensayo aleatorio controlado	67.299	6-36 meses	31	45	45,6	66,9	32	1-53
					13.965	6-11 meses	5	8	35,8	57,4	39	0-76
					25.742	12-23 meses	17	17	66	66,3	0,5	0-20
					27.592	24-36 meses	9	20	32,6	72,3	55	14-76
Gold R 1971	EUA	C	50 µg	Ensayo controlado	14.482	Reclutas	1	35	6,9	58,1	85	37-92
Artenstein MS 1970	EUA	C	50 µg	Ensayo controlado	13.763	Reclutas	1	38	7,3	70,0	87	48-98

* V = vacunado; NV= no vacunado; TI= Tasas de incidencia.

¹ Tasas específicas para el grupo de edad 10-24 años.

² IC 95%.

Tabla 2

Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares

Referencia	País	Intervención	Diseño	Núm. V ¹	Edad ²	NIVELES AT ³	NIVELES AB ³
Mitchell LA 1996	Canadá	Administración de una dosis de vacuna AC	Estudio antes-después	144 (AT) 151 (AB)	2-19 a	AT≥2 µg/ml mediante EIA (%) Prevacunales: Edad 2-6 a: 20; Edad 9-12 a: 16; Edad 13-19 a: 13,4 Al mes de la vacunación: Edad 2-6 a: 95; Edad 9-12 a: 95,9; Edad 13-19 a: 97,6 Al año de la vacunación: Edad 2-6 a: 80; Edad 9-12 a: 91,8; Edad 13-19 a: 82,9	AB ≥1:4 (%) Prevacunales: Edad 2-6 a: 7; Edad 9-12 a: 7,8; Edad 13-19 a: 9,5 Al mes de la vacunación: Edad 2-6 a: 50; Edad 9-12 a: 84,1; Edad 13-19 a: 96,3 Al año de la vacunación: Edad 2-6 a: 20; Edad 9-12 a: 40,9; Edad 13-19 a: 53,8
King WJ 1996	Canadá	Administración de una dosis de 50µg de vacuna tetravalente	Estudio antes-después	345	6m-19 a	AT≥2 µg/ml mediante EIA (%) Prevacunales: -Edad 0-6 m: 0; Edad 5-10 a: 8; Edad 15-19 a: 2 Al mes de la vacunación: Edad 6-11 m: 68,1; Edad 5-19 a: >85 Al año de la vacunación: Edad 6m-5 a: 32,9; Edad 5-19 a: ↓ no significativo	AB ≥1:8 (%) Prevacunales: Edad 6-12 m: 0; Edad 11-14 a: 7,7 Al mes de la vacunación: Edad 6-18 m: 26,1; Edad 5-19 a: >80 Al año de la vacunación: Edad 6-18 m: 9,2; Edad 5-19 a: 85
Zangwill KM 1994	EUA	Vacunación con una dosis de vacuna cuadrivalente A,C,Y,W135.	Estudio descriptivo transversal	359	>20 a	AT ≥2 µg/ml mediante ELISA (%) Prevacunal: 14,6 Posvacunal: Al mes: 100; a los 4-6 meses: 95,0; a los 2 años: 82,5; a los 3 años: 86,8; a los 4 años: 92,5; a los 6 años: 85,0; a los 8 años: 70,0; a los 10 años: 84,6	<i>Dilución AB que mata ≥50% de las bacterias</i> Prevacunal: 1:16 Posvacunal: Al mes: 1:1024; a los 4-6 meses: 1:900; a los 2 años: 1:64; a los 3 años: 1:75; a los 4 años: 1:50; los 6 años: 1:64; a los 8 años: 1:24; a los 10 años: 1:64
Occhionero M 1991	Italia	Administración de una dosis vacuna AC	Estudio antes-después	90	reclutas		↑ AB≥4 (%) a los 18 días 99
Peltola HP 1985	Finlandia	Administración de una dosis de 30 µg de vacuna C y de una 2.ª dosis un año después a niños que recibieron la 1.ª dosis a la edad 6-11 meses	Estudio antes-después	118	6-23 m		↑ AB≥4 (%) a los 15 días Después de dosis primaria: Edad 6-11 m: 56,2; Edad 12-17 m: 75,6; Edad 18-23 m: 92,8 Después de dosis secundaria: Niveles AB similares a los obtenidos tras dosis primaria <i>Persistencia de niveles AB:</i> Disminución rápida de AB en 3 meses

¹ V: vacunados; NV: no vacunados. AT (%):² m: meses; a: años.³ AT: Niveles de anticuerpos polisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos C bactericidas.

Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB.

AB (%): Proporción de personas con aumento del título de AB en un determinado número de veces.

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioinmunoensayo; HA: hemaglutinación.

Tabla 2 (cont)

Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares

Referencia	País	Intervención	Diseño	Núm. V ¹	Edad ²	NIVELES AT ³	NIVELES AB ³
Mohammed I 1984	Nigeria	Medición AT en V 1-4 años antes con 50 µg de vacuna AC	Estudio descriptivo transversal	721 207	1-14 a ≥ 15 a	<i>Niveles medios (HA) de AT (Log₂ AT)</i> Edad 2-5 a: Niveles > 2 en V en los 1-3 años previos. Edad >5 a: Niveles > 2 en V en los 1-4 años previos.	
Ambrosch F 1983	Austria	Administración 50 µg vacuna tetravalente	Estudio antes-después	40	adultos	↑ AB ≥4 (%) a los 30 días 92,5	
García J 1982	Chile	Administración de una dosis de vacuna AC	Estudio antes-después con grupo control	100	6-8 a	↑ AT ≥ 4 (%) mediante HA: 90% <i>Niveles medios posvacunales de AT</i> 45 días después: Niveles en ascenso 3-7 m después: 1:640-1:1280 12 m después: Inicio del descenso 17 m después: Niveles similares a los prevacunales	
Greenwood BM 1980	Nigeria	Administración de una dosis de vacuna C, incluyendo un grupo vacunado 2 años antes.	Estudio antes-después, con grupo control	119 36	niños y adultos	<i>Niveles medios (HA) de AT (log₂ AT)</i> A los 2 años de la vacunación: Edad 0-15 a: Niveles similares en V y NV Edad > 15 a: Niveles en V > NV (p<0,01) Revacunación: Niveles a la semana menores en grupo vacunado previamente 2 años antes (p<0,01)	
Gold R 1979	EUA	Administración de una dosis de vacuna C a los 3, 6 y/o 12 meses de edad y otras dos dosis a los 24 y 66 meses de edad.	Estudio antes-después, con grupo control	336	3-12 m	AT≥2µg/ml (%) Después de la dosis primaria Edad 13 meses: V antes de los 12 m de edad: 0-4% V a los 12 m de edad: 30-55%; NV: 0% Edad 24 meses: V antes de los 12 m de edad: 0; V a los 12 m edad: 0-3%; NV: 3% Después de la 1.ª revacunación (24 meses de edad) Edad 25 meses: V: 61%; NV: 3% Edad 36 meses: V: 29%; NV: 0% Edad 48 meses: V: 15%; NV: 10% Edad 66 meses: V: 11%; NV: 5% Después de la 2.ª revacunación (66 meses de edad) Edad 67 meses: V: 93%	

¹ V: vacunados; NV: no vacunados. AT (%):

² m: meses; a: años.

³ AT: Niveles de anticuerpos polisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos C bactericidas.

Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB.

↑ AB (%): Proporción de personas con aumento del título de AB en un determinado número de veces.

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioimmunoensayo; HA: hemaglutinación.

Tabla 2 (cont)

Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares

Referencia	País	Intervención	Diseño	Núm. V ¹	Edad ²	NIVELES AT ³	NIVELES AB ³
Lepow ML 1977	EUA	Vacunación con una dosis de vacuna C.	Estudio antes-después con grupo control	270 90	6-8 a	AT $\geq 2\mu\text{g/ml}$ mediante RIA (%) Prevacunales: 7 Posvacunales: A1 mes: 95; al año: 55; a los 2 años: 48; a los 4 años: 40 No vacunados: A los 4 años: 22	
Gold R 1977	EUA	Administración de 100 μg de vacuna AC a los 3, 7 y 12 meses de edad y de 2.ª dosis a los 24 meses de edad	Estudio antes-después	70 121	3-24 m	Niveles medios de AT (RIA) al mes: Después de dosis primaria: Edad 3-7 m: $< 2\mu\text{g/ml}$; Edad 12 m: $2,62 \mu\text{g/ml}$ Después de dosis secundaria: Edad ≤ 1 a: respuesta menor que con dosis primaria Edad 2 a: misma respuesta que con dosis primaria	
Parke JC 1977	EUA	Administración de 25 μg de vacuna C o 10 μg de Hib (Control)	Estudio antes-después con grupo control	431	2 m-5 a	Niveles medios de AT (RIA) cada mes durante un período de 12 meses: NV: $< 0,3\mu\text{g/ml}$, durante 12 meses. V a los 2 meses-4 años de edad: $< 2\mu\text{g/ml}$ durante los 12 meses. V a los 5 años de edad: $> 2 \mu\text{g/ml}$ hasta los 5 meses	
Artenstein MS 1975	EUA	Administración de 50 μg de vacuna A con trazas de C y 50 μg de vacuna C a los 15 días	Estudio antes-después	153	reclutas	$\uparrow$ AT ≥ 2 (%) al mes: V con A + trazas de C: 33 (medido a los 15 días) V con C: 98 V con C y con A+ trazas de C: 75	

¹ V: vacunados; NV: no vacunados.² m: meses; a: años.³ AT: Niveles de anticuerpos polisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos C bactericidas.

AT (%) Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB.

 $\uparrow$ AT (%): Proporción de personas con aumento del título de AT en un determinado número de veces.

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioimmunoensayo; HA: hemaglutinación.

Tabla 2 (cont)

Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares

Referencia	País	Intervención	Diseño	Núm. V ¹	Edad ²	NIVELES AT ³	NIVELES AB ³
Gold R 1975	EUA	Vacunación con diferentes dosis de vacuna C a los 3, 7 y 12 meses de edad. Administración de 2. ^a dosis de vacuna a niños de 7 y 12 meses de edad vacunados previamente	Estudio antes-después con grupo control	351	3-12 m	↑ AT ≥2 (%) Prevacunal: 9,6 en niños de 3, 7 y 12 meses. Al mes de la vacunación: Edad 3 m: 91,8; Edad 7m: 100; Edad 12 m: 93,5 Al mes de la dosis secundaria: Edad 7 m: 42,8; Edad 12 m: 76,3 Concentración de AT ≥2µg/ml: Sólo en niños de 12 m de edad tras dosis primaria <i>Persistencia de niveles detectables a la edad 12 m</i> No vacunados: 21% de los niños Dosis única a los 3 m de edad: 68% de los niños Dosis a los 3 y 7 m de edad: Niveles similares a los alcanzados tras dosis única.	
Brandt BL 1975	EUA	Vacunación con una dosis vacuna C (50µg/mL) uno a cinco años antes del estudio, 3 sujetos fueron revacunados 8 meses después de 1. ^a vacuna.	Estudio antes-después	23	22-45 a	<i>Niveles AT por HA (log)</i> Antes de la vacunación: 0,6 Después de la vacunación: A las 2 semanas: 5,5; a las 4 semanas: 5,6 a las 8 semanas: 7,3; a los 6 meses: 3,8 al año: 4,1; a los 2 años: 4,1; a los 3 años: 3,9 a los 4 años: 4,2; a los 5 años: 4,2	<i>Niveles AB por HA (log)</i> Antes de la vacunación: 0,5 Después de la vacunación: A las 2 semanas: 4,2; a las 4 semanas: 4,8; a las 8 semanas: 7,7; a los 6 meses: 1,5 al año: 3,9; a los 2 años: 3,7; a los 3 años: 3,8 a los 4 años: 4,0; a los 5 años: 4,0
Amato V 1974	Brasil	Administración de 50 µg de vacuna C	Estudio antes-después	133	6 m-6 a	<i>Niveles medios de AT (RIA) al mes:</i> Edad 6 m-3 a: < 2 µg/ml Edad 3-6 a: 2,29 µg/ml	

¹ V: vacunados; NV: no vacunados.² m: meses; a: años.³ AT: Niveles de anticuerpos polisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos C bactericidas.

AT (%) Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB.

↑ AT (%): Proporción de personas con aumento del título de AT en un determinado número de veces.

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioimmunoensayo; HA: hemaglutinación.

Tabla 2 (cont)

Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares

Referencia	País	Intervención	Diseño	Núm. V ¹	Edad ²	NIVELES AT ³	NIVELES AB ³
Goldschneider I 1973	EUA	Administración de 50µg de vacuna AC a los 3, 7 y 18 meses	Estudio antes-después	53	3-18 m	<i>Niveles medios de AT (RIA) al mes:</i> Después de dosis primaria: Edad 3-7 m: < 2µg/ml Edad 18 m: 3,11 µg/ml Después de dosis secundaria: AT tras dosis secundaria = AT tras dosis primaria	
				34			
Artenstein MS 1971	EUA	Vacunación con una dosis de 50 µg de vacuna C	Estudio antes-después	8	>20 a	<i>Niveles medios de AT (HA):</i> Prevacunales: 1:2 Posvacunales: A las 2-8 semanas : 1:128-1:2048 A los 14-18 meses: 1:64	
Artenstein MS 1970	EUA	Vacunación con 10, 50 y 100 µg de vacuna C. Revacunación al mes y a los 8 meses	Estudio antes-después	90	>20 a	↑ AT ≥4 (%) mediante HA a los 15 días Según dosis: 10 µg: 90; Dosis 50 y 100 µg: 100 Grupo revacunado al mes: Después de la dosis primaria: 61,5 Después de la dosis secundaria: 23,1 Grupo revacunado a los 8 meses: Después de la dosis primaria: 100 Después de la dosis secundaria: 14,3	
				13			
				7			

¹ V: vacunados; NV: no vacunados.² m: meses; a: años.³ AT: Niveles de anticuerpos polisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos C bactericidas.

AT: Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB.

↑ AT (%): Proporción de personas con aumento del título de AT en un determinado número de veces.

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioimmunoensayo; HA: hemaglutinación.

Tabla 3

Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacárido capsular
Proporción de vacunados que alcanzan títulos AT $\geq 2\mu\text{g/ml}$

Referencia	Edad	%					
		Al mes	Al año	A los 2 años	A los 3 años	A los 4 años	A los 10 años
Gold R 1979	3-6 meses	0	0				
	12 meses	55	10				
King WJ 1996	6-11 meses	68,1					
	6 meses-5 años		32,9				
	5-19 años	>85	85				
Mitchell LA 1996	2-6 años	95	80				
	9-12 años	95,9	91,8				
	13-19 años	97,6	82,9				
Lepow ML 1977	6-8 años	95	55	48	40		
Zangwill KM 1994	> 20 años	100		82	86	92	84

AT: anticuerpos totales anti polisacárido C.

Tabla 4

Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacárido capsular
Proporción de vacunados que alcanzan niveles AB $\geq 1:8$

Referencia	Edad	%	
		Al mes	Al año
King WJ 1996	6-18 meses	26,1	9,2
	5-19 años	>80	85
Mitchell LA 1996	2-6 años	50	20
	9-12 años	84,1	40,9
	13-19 años	96,3	53,8

AB: anticuerpos bactericidas anti meningococo grupo C.

Tabla 5
Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacárido capsular
Niveles medios de AT después de la vacunación

Referencia	Edad	AT ($\mu\text{g/ml}$)		
		Al mes	A los 5 meses	Al año
Gold R 1979	3-7 meses			< 2
	12 meses	< 2	< 2	< 2
Gold R 1977	3-7 meses	< 2		
	12 meses	2,6		
Parke JC 1977	2 meses-4 años	< 0,3		
	5 años	> 2	< 2	
Gold R 1975	3-7 meses	< 2		
	12 meses	> 2		
Amato V 1974	6 meses-3 años	< 2		
	3-6 años	2,3		
Goldschneider I 1973	3-7 meses	< 2		
	18 meses	3,1		

AT: anticuerpos totales anti polisacárido C.

Tabla 6
Respuesta inmune a la revacunación con vacuna meningocócica de polisacárido capsular

Referencia	Medición realizada ¹	Edad de la dosis primaria	Edad de la vacunación	Comparación con la respuesta a la dosis primaria ²
Peltola HP 1985	Niveles medios AB	6-11 meses	18-23 meses	Similar
Gold R 1977	Niveles medios AT	3, 7 y 12 meses	7 y 12 meses 2 años	Menor Similar
Gold R 1975	↑ AT ≥ 2 (%)	3 meses	7 y 12 meses	Menor
Goldschneider I 1973	Niveles medios AT	3 y 7 meses	7 y 18 meses	Similar
Gold R 1979	AT $\geq 2\mu\text{g/ml}$ (%)	3, 7 y 12 meses	2 y 5,5 años	Mayor*
Monto AS 1973	RABA	2-6 años	37 semanas después de la dosis primaria	Mayor*
Greenwood BM 1980	Niveles medios AT	Niños y adultos	A los 2 años después de la dosis primaria	Menor
Artenstein MS 1975	↑ AT ≥ 2 (%)	Reclutas	A los 15 días de recibir trazas de polisacárido C	Menor
Artenstein MS 1970	↑ AT ≥ 4 (%)	> 20 años	Al mes y a los 8 meses de la dosis primaria	Menor

¹ AT: anticuerpos polisacárido C totales; AB: anticuerpos C bactericidas.

↑ AT (%): Proporción de personas con un determinado nivel de AT.

AT (%): Proporción de personas con aumento del título de AT en un determinado número de veces.

² Se compara la respuesta a la vacunación a una determinada edad entre personas vacunadas y no vacunadas previamente, excepto en los estudios donde aparece el símbolo *, en los que se compara la respuesta a la revacunación con la respuesta a dosis previas en los mismos sujetos.

Tabla 7
Duración de la respuesta inmune a la vacuna meningocócica de polisacárido capsular en niños

Referencia	Medición ¹ realizada	Edad ²	A los 15 días	Al mes	A los 3 meses	A los 6 meses	Al año	A los 2 a	A los 3 a	A los 4 a	A los 5 a
Mitchell LA 1996	AT ≥ 2µg (%)	2-6 a 9-12 a 13-19 a		95 95,9 97,6			80 91,8 82,9				
Mitchell LA 1996	AB ≥ 1:4 (%)	2-6 a 9-12 a 13-19 a		50 84,1 96,3			20 40,9 53,8				
King WJ 1996	AT ≥ 2 µg (%)	6-11 m 6 m-5 a 5-19 a		68,1 > 85			32,9 85				
King WJ 1996	AB ≥ 1:8 (%)	6-18 m 5-19 a		26,1 ≥ 80			9,2 85				
Peltola HP 1985	AB ≥ 4 (%)	6-11 m 12-17 m 18-23 m	56,2 75,6 92,8		↓ ↓ ↓ ³ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓						
Mohammed I 1984	Nivel medio AT (log ₂ AT)	2-5 a 6-15 a >15a					>2 >2 >2	>2 >2 >2	>2 >2 >2	>2 >2 >2	
García J 1982	Nivel medio AT	6-8a		↑ ³	1:640	1:1280	↓ ³				
Greenwood BM 1980	Nivel medio AT (log ₂ AT)	0-1 a 2-15 a > 15 a					<2 <2 >2				
Gold R 1979	AT ≥ 2 µg (%)	3-6 m 12 m 2a		55 81			0 10				11
Lepow ML 1977	AT ≥ 2 µg (%)	6-8 a		95			55	48		40	
Parke JC 1977	Nivel medio AT (µg)	2-4 a 5a		<2			<2				

¹ AT: Anticuerpos polisacárido C totales.

AB: Anticuerpos C bactericidas.

AT (%): Proporción de personas con un determinado nivel de AT.

AB (%): Proporción de personas con un determinado nivel de AB.

AB ≥ 4 (%): Proporción de personas con aumento de ≥ 4 veces del título de AB.

² m: meses; a: años.

³ ↓ ↓ ↓ : descenso rápido; ↓ : descenso gradual; ↑ : en ascenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la enfermedad meningocócica en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Marzo de 1997.
2. Vázquez JA. Infección meningocócica, informe del laboratorio de referencia de meningococos (1995). Bol Epidemiol Sem 1996;4:37-40.
3. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J Exp Med 1969;129:1307-27.
4. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. J Exp Med 1969;129:1327-48.
5. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. J Exp Med 1969;129:1349-65.
6. Anderson EL, Bowers T, Mink CM, Kennedy DJ, Belshe RB, Harakeh H, et al. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. Infect Immun 1994;62(8):3391-3395.
7. Echeverry ML, Malberty LA, Galeano LA, Sotolongo FT, Galguera MA, Montoya CM, y col. Respuesta inmune humoral a las proteínas de una vacuna antimeningocócica BC en un ensayo realizado en Antioquia, Colombia. Bol Oficina Sanit Panam 1995;118(4):285-293.
8. Echeverry ML, Malberty LA, Galeano LA, Sotolongo FT, Galguera MA, Montoya CM, y col. Respuesta inmune humoral al polisacárido capsular de *Neisseria meningitis* serogrupo C en un ensayo de vacunación antimeningocócica BC en Antioquia, Colombia. Bol Oficina Sanit Panam 1995a; 118(4):295-301.
9. Costantino P, Viti S, Podda A, Velmonte MA, Nencioni L, Rappuoli R. Development and phase I clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. Vaccine 1992; 10(10): 691-698.
10. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, Chiu CY, et al. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial. JAMA 1996;275 (19):1499-1494.
11. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. Int J Epidemiol 1995;24 (5):1050-1057.
12. Twumasi PA, Kumah S, Leach A, O'Dempsey JD, Ceesay SJ, Todd J, et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in african infants. J Infect Dis 1995;171:632-638.
13. Dickersin K. Establishing and maintaining an international register of RCTs. En: Sackett D, editor. The Cochrane Collaboration Handbook. Section V. Oxford: Cochrane Collaboration. 1994.
14. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization Programs. Epidemiol Rev 1996; 18(2):99-117.
15. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Schneider H, Harkins C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. N Engl J Med 1970; 282(8):417-20.
16. Gold R, Artenstein MS. Meningococcal infections. 2. Field Trial of Group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-70. Bull World Health Organ 1971; 45:279-82.
17. Taunay AE, Feldman RA, Bastos CO, Galvao PAA, Morais JS, Castro IO. Avaliação do efeito protetor de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 36 meses. Rev Inst Adolfo Lutz 1978; 38:77-82.
18. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, Drapeau J, De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canadá. Bull World Health Organ 1996; 74(4):407-11.
19. Kriz P, Vlckova J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. Epidemiol Infect 1995; 115:411-18.
20. Pearce MC, Sheridan JW, Jones DM, Lawrence GW, Murphy DM, Masutti B, et al. Control of group C meningococcal disease in Australian Aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. Lancet 1995; 346: 20-23.
21. Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, País L, Harekeh H, Mitchel S, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US air force personnel. J Infect Dis 1994; 169:847-52.
22. Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Gotschlich EC. Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. Pediatrics 1977; 60(5): 673-80.
23. Mitchell LA, Ochnio JJ, Glover C, Lee AY, Ho MKL, Bell A. Analysis of meningococcal serogroup C-specific antibody levels in british columbian children and adolescents. J Infect Dis 1996; 173:1009-13.

24. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF, Gotschlich EC. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *J Infect Dis* 1979;140 (5):690-697.
25. King WJ, Mac Donald NE, Wells G, Huang J, Alen U., Chan F, et al. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. *J Pediatr* 1996; 128(2):196-202.
26. Amato Neto V, Finger H, Gotschlich EC, Feldman RA, de Ávila CA, Konichi SR, Laus WC. Serologic response to serogroup C meningococcal vaccine in brazilian preschool children. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 1974;16:149-153.
27. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TL, Gotschlich EC. Clinical evaluation of group A and Group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. *J Clin Invest* 1975; 56:1536-47.
28. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Gotschlich EC. Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of group A and C *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 1977; 136 (Suppl): S31-5.
29. Parke JC, Schneerson R, Robbins JB, Schlesselman JJ. Interim report of a controlled trial of immunization with capsular polysaccharides of haemophilus influenzae type b and group C *Neisseria meningitidis* in Mecklenburg County, North Carolina (March 1974-March 1976). *J Infect Dis* 1977;136 (Supplement):S51-S56.
30. Ambrosch F, Wiedermann G, Crooy P, George AM. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull World Health Organ* 1983; 61(2):317-323.
31. Occhionero M, Usai G, Di Martino, Le Moli S, Stroffolini T, Mastrantonio. Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A and C *Neisseria meningitidis* in military recruits in Italy. *Allergol Immunopathol* 1991; 19(1):39-41.
32. Artenstein MS. Meningococcal infections. 5. Duration of Polysaccharide-Vaccine-Induced Antibody. *Bull World Health Organ* 1971;45:291-293.
33. Brandt BL, Artenstein MS, Smith CD. Antibody response to meningococcal polysaccharide vaccines. *Infection and Immunity* 1973; 8 (4):590-596.
34. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med* 1969;129:1367-84.
35. Brandt BL, Artenstein MS. Duration of antibody responses after vaccination with group C *Neisseria meningitidis* polysaccharide. *J Infect Dis* 1975; 131 Supplement: S69-S72.
36. García J, Miranda MS, Vicent P, Calderón B. Evaluación serológica de la vacuna antimeníngeo-cócica polivalente A-C en Chile. *Bol Oficina Sanit Panam* 1982; 93(2):149-156.
37. Mohammed I, Onyemelukwe GC, Obineche EN, Gupta N, Oyeyinka GO. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. II. Persistence of antibody four years after vaccination. *J Infect* 1984; 9:197-202.
38. Greenwood BM, Whittle HC, Bradley AK, Fayet MT, Gilles HM. The duration of the antibody response to meningococcal vaccination in an African village. *Trans R Soc of Trop Med Hyg* 1980; 74 (6):756-60.
39. Peltola HP, Safary A, Käyhty H, Karanko V, André FE. Evaluation of two tetravalent (ACYW₁₃₅) meningococcal vaccines in infants and small children: a clinical study comparing immunogenicity of O-Acetyl-Negative and O-Acetyl-Positive group C polysaccharides. *Pediatrics* 1985;76(1): 91-96.
40. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Branche WC, Harkins C. Cutaneous Reactions and Antibody Response to Meningococcal Group C Polysaccharide Vaccines in Man. *J Infect Dis* 1970;121:372-377.
41. Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Can Med Assoc J* 1996; 154(4):503-507.
42. Noveli VM, Dawod S, Ali M et al. Febril seizures after immunization with meningococcal A C vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:250-251.
43. Grabenstein JD, Baker JR. Comment: cyclosporine and vaccination (letter). *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:679-680.
44. Grabenstein JD. Drug interactions involving immunologic agents. Part I. Vaccine-vaccine, vaccine-immunoglobuline, and vaccine-drug interactions. *Drug Intell Clin Pharm* 1990;24:67-81.
45. Artenstein MS, Brandt BL. Immunologic hyporesponsiveness in man to group C meningococcal polysaccharide. *J Immunol* 1975; 115(1):5-7.
46. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J Exp Med* 1969;129:1385-95.

47. Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC, Mauck T, Bachi F, Randolph M. Immunogenicity of group C meningococcal polysaccharides in human infants. *J Infect Dis* 1973; 128(6):769-76.
48. Monto AS, Brandt BL, Artenstein MS. Response of children to *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccines. *J Infect Dis* 1973; 127(4):394-400.
49. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:359-95.
50. Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, et al. Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med* 1984;76:115-21.
51. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Pediatría. Madrid: Asociación Española de Pediatría, 1996.
52. CCDR. Guidelines for control of meningococcal disease. *Can Med Assoc J* 1994;150(11):1825-1831.
53. American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. *Pediatrics* 1996; 77(3):404-411.
54. Control and Prevention of meningococcal disease and Control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46 (N-RR-5): 21 pag.