

Pros y contras de la vacunación frente al meningococo B

Miguel Delgado Rodríguez

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Jaén

Director Científico de CIBERESP (Ministerios de Economía y Sanidad), Madrid

Resumen: La enfermedad meningocócica tiene una incidencia decreciente en nuestro país desde la introducción de la vacuna en el calendario vacunal. Los análisis de coste-efectividad de la vacuna varían de unos países a otros, en función de la incidencia de la enfermedad y sus complicaciones así como de la eficacia de la vacuna y su duración.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica, vacuna antimeningococo, análisis coste-efectividad.

Abstract: Meningococcal disease has a decreasing incidence in our country since the introduction of the vaccine in the immunization schedule. The cost-effectiveness analyses of the vaccine vary from one country to another, depending on the incidence of the disease and its complications as well as on the efficacy of the vaccine and its duration.

Key words: Meningococcal disease, meningococcal vaccine, cost-effectiveness analysis.

Estado de la enfermedad meningocócica B

LA enfermedad meningocócica causa una gran alerta social en la población. Tras la epidemia en 1997 por el serogrupo C en España se incluyó la vacunación frente a este agente en el calendario vacunal. El serogrupo B, fuera de la epidemia mencionada, ha sido y es el más frecuente en España. Desde el año 1979, en el que se alcanzaron cifras de 18 casos / 100000 la enfermedad ha ido decreciendo [Boletín Epidemiológico Semanal –BES–]. Saber las tasas de enfermedad son cruciales para justificar una vacunación masiva.

En la cohorte MENDICOS, en 36 hospitales españoles, 53% de los casos de enfermedad meningocócica se producen en niños de < 2 años,

siendo el 95% producidos por el grupo B, la mayoría en niños sanos, 91.5%, y el 16% mueren o quedan con secuelas (3.5% son muertes) [Rivero-Calle et al 2016]. Esta letalidad es inferior a la declarada en el BES, que supera al 7%.

En un análisis de los casos de 2011, se notificaron 304 por meningococo B en España, una tasa de 0.7 / 100000 [Moreno-Pérez et al 2015]. En el análisis de los datos declarados al Centro Nacional de Epidemiología [BES], en la temporada (semanas 41 de un año a la 40 del siguiente), de 2013-2014 se confirmaron 120 casos y, extrapolando a los no cultivados, serían 167 posibles (tasa de 0.3-0.4 / 100000). En la última temporada completa, 2015-2016, las cifras son menores, 100 casos confirmados (136 posibles), con una tasa 0.2-0.3 / 100000. A la semana 14 de 2017, hay 10 casos menos de meningococo B que en fechas similares del año anterior.

Las cifras anteriores, derivadas de nuestro sistema de declaración obligatoria, son claramente inferiores a la publicada en un reciente metaanálisis, que dan para España una incidencia de 0.9 / 100000 [Sridhar et al 2016]. Un trabajo reciente en Navarra ha comunicado que la incidencia media de enfermedad meningocócica entre 2008 y 2014 ha sido superior a 7 / 100000 con un 87% de meningococo B [Morales et al 2016]. La revisión de los datos del BES indica que la tasa en Navarra de meningococo B ha sido en 2016 de 0.9 y en 2015 fue de 1.1 / 100000, bastante más baja que en el periodo anterior.

Vacuna antimeningococo B (VAB)

Hay dos vacunas disponibles en el mercado: Trumenba (Wyeth-Pfizer aprobada por la FDA –*Food and Drug Administration*– en EE.UU. en X-2014) y Bexsero (Glaxo-Smith-Kline, aprobada en EE.UU. 2013 y en la UE 2015). La disponible en la UE es Bexsero, con la que se han realizado más estudios. La cobertura de las cepas oscila entre el 66 y el 91% del serogrupo B, y también cubre el 70% de los grupos X e Y, y un 20% de las C [Borrow et al 2016, Medini et al 2015]. En España, se ha realizado un análisis de la cobertura de las cepas usando el recomendado MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*) sobre 300 cepas remitidas al Centro Nacional de Microbiología y ha sido del 68.67% (IC 95%: 47.77–84.59%), más baja que en los demás países europeos, normalmente por encima del 80%. Para los complejos clonales fue aceptable para los más prevalentes, a excepción del cc213, del 30% [Abad et al 2016]. Esto supone que la efectividad anticipada de la vacuna puede ser inferior a la de otros países.

Los CDC estadounidenses han otorgado un nivel B de evidencia a la VAB. Se ha debido a falta de datos sobre la duración de la inmunogenicidad, falta de datos de efectos secundarios y de lo que se puede derivar en una vacunación concomitante con otras vacunas del calendario [MacNeil et al 2015].

Aparte de los ensayos de eficacia vacunal que han conducido a la autorización de las vacunas por la EMA (*European Medicines Agency*) y la FDA americana, hay que resaltar las intervenciones sobre el terreno. La vacuna se ha implantado en pocos países, pero tan solo uno ha proporcionado datos de efectividad, el Reino Unido. La efectividad en este país, en una recomendación de dos dosis (a los 2 y 4 meses de edad), alcanzó un valor del 94.2%, superior a lo esperado, con una reducción del 50% en el número de casos en los vacunados [Parikh et al 2016].

La mayor tasa de portadores de meningococo en EE.UU. se produce en adolescentes, que motiva su política de vacunaciones, y se han producido varios brotes en universidades por el serogrupo B. La VAB se ha utilizado para yugular estos episodios con un éxito aparente, aunque sobre el brote de Santa Clara faltan datos concluyentes [Baker 2016, Biswas et al 2016, Borrow et al 2016, Fiorito et al 2017, McNamara et al 2015, Soeters et al 2015]:

Universidad	Fecha	Casos	Vacuna
Princeton	III-2013 a III-2014	9	Bexsero
Universidad de California en Santa Bárbara	XI-2013	4	Bexsero
Providence College	I-2015	2	Trumenba
Universidad de Oregón	I-2015-act	7	Trumenba
Universidad de California en Santa Clara	I-2016	2	Bexsero

Recomendaciones de las sociedades

EE.UU. presenta una incidencia muy baja de meningococo B, de 0.18/100000. En 2005 introdujeron la vacunación de adolescentes frente a los serogrupos ACWY. Un análisis de los datos declarados en los 8 años previos a la recomendación vacunal y de los 9 años posteriores, sugieren que la vacuna no aumentó la pendiente de caída de las cifras de la enfermedad meningocócica [en Pelton 2016]. En EE.UU. la VAB se recomienda a los mayores de 10 años que tengan alteraciones en el complemento, asplenia funcional o anatómica (incluyendo

la enfermedad de células falciformes), microbiólogos expuestos a *N. meningitidis* y cuando se presentan brotes de meningococo B [Committee 2016, Folaranmi et al 2015].

En España, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) en 2015 ya recomendaba el uso de la VAB para todos los mayores de 2 meses [Moreno-Pérez et al 2015] y se ratifica en su calendario para 2017, con 4 dosis de VAB a los 2, 4, 6, y 12-15 meses [Moreno Pérez et al 2017].

Kuhdari et al [2016] hacen una revisión de las recomendaciones de las sociedades científicas en varios países. Se podrían agrupar en dos categorías: los que plantean una vacunación universal y los que la prescriben para subgrupos o situaciones particulares. Entre los primeros se encuentran Alemania, Australia, Austria, Brasil, Canadá, Chequia, Chile, la ya mencionada España, Grecia, Hungría, Italia (algunas regiones: Apulia, Basilicata, Bolzano, Liguria, Sicilia, Toscana, y Veneto), Portugal, y Uruguay. Entre los segundos se encuentran los citados EE.UU., Francia, Irlanda (con las cifras más altas de la Europa, 2.1 / 100000 [Sridhar et al 2016]), y Polonia. Entre los que recomiendan vacuna universal hay algunos que además sugieren vacunación de grupos de alto riesgo: Austria, Canadá, y Hungría.

Hay una gran disociación entre las recomendaciones de las sociedades científicas y las decisiones tomadas por las administraciones públicas en lo referente a una vacunación universal. Una revisión reciente cita los países en lo que la VAB se encuentra implantada y entre paréntesis se anota la incidencia en casos por 100000: UK (1.4), República Checa (0.43), algunas regiones de Italia (0.12) y en Cuba (0.53) [Vetter et al 2016, Kuhdari et al 2016].

La disonancia entre lo que muchos profesionales manifiestan y lo aplicado por las administraciones públicas puede radicar en un problema de coste. Esto conduce a una valoración de los estudios de coste-efectividad que se han realizado en diferentes países.

Análisis coste-efectividad

Los análisis coste-efectividad parten de realidades, como son las cifras de frecuencia de la enfermedad meningocócica B de cada territorio y la proporción de complicaciones (en las que no se asumen diferencias en función de raza). También suelen coincidir en la eficacia de la vacuna (70-90%), la duración de la misma (desde 3 hasta 10 años), etc. No obstante, otras asunciones pueden ser muy cambiantes, como son los costes. La asistencia sanitaria no cuesta lo mismo en unos países que en otros. Por ejemplo, en EE.UU., cuesta 66000 € cada ingreso hospitalario

mientras que en Italia es 9000 € (más próximo al nuestro). En la valoración se estiman QALY (*quality-adjusted life years*). El valor de la utilidad asignado a cada complicación grave suele ser parecida. Por ejemplo, Martínón Torres [2016] indica que el QALY es 0.06 para la incapacidad neurológica grave, 0.26 para la ceguera, 0.54 para los déficits cognitivos y 0.81 para la pérdida auditiva, aunque la frecuencia de secuelas es muy variable, del 1.5 al 37%, según la forma de presentación clínica.

En los análisis coste-efectividad se establece, en comparación con otras medidas sanitarias, lo que cuesta la intervención en función de cada QALY añadido. Esos puntos de corte son variables y dependen de lo que se quiere pagar. Algunos lo establecen en 48000 €, como los británicos [Christensen et al 2013] o en cualquier otra cifra, como los 90000 € de Francia [LeCock et al 2016].

Los estadounidenses fueron uno de los primeros en establecer el coste-efectividad. En un análisis de varias estrategias de vacunación (centrados en los adolescentes, una vez descartada la vacunación de recién nacidos), la más favorable es la vacunación a los 18 años, que supondría un coste de 3.7 millones de \$ por QALY añadido y serían necesarios vacunar a 638 000 sujetos para prevenir una muerte [McNeil et al 2015]. En Canadá se ha analizado la vacunación de recién nacidos, con una incidencia de 0.19 / 100000 (similar a la de EE.UU) y con costes asistenciales mucho más baratos, 16630 \$ canadienses (» 23000 €). Se parte de un esquema con cuatro dosis a 104 € cada, una cobertura del 97%, 90% de efectividad, 66% de cobertura de la cepa, 10 años de protección. Al final resultaría en 6.61 millones de € por QALY [Tu et al 2014]. Son cifras inasumibles por la administración sanitaria.

Hay países que han analizado la rentabilidad de la VAB ante una epidemia, aunque lo titulen coste-efectividad en el título. Así se hizo en Chile, que tiene unos costes asistenciales de 2400 € por cada ingreso. Parten de los costes de una epidemia en el país en el periodo 1993-1999 (tasa 6 / 100000 y mortalidad del 7.3%), en la que se plantea una vacunación masiva a recién nacidos y recuperación de sujetos entre 12 meses y 25 años. En ese escenario hipotético la vacunación saldría rentable si su precio fuera inferior a los 17 € [Izquierdo et al 2015].

Antes de centrarse en Europa, Israel, con una incidencia de 1 / 100000, ha hecho un análisis coste-efectividad, en el que las asunciones principales son que la vacuna no produce inmunidad de rebaño y una eficacia del 78% (3 dosis a 2, 4 y 12 m de edad), con un coste de 60 \$ por dosis. Cada QALY saldría a 234000 €. Este valor estaría por encima del punto de corte de 60000 € por QALY. Para ser aceptable el precio de cada dosis debería ser menor a 19.44 \$ por dosis [Ginsberg et al 2016].

Hay varios análisis de coste-efectividad en países próximos al nuestro. En Francia la incidencia es 0.7-1.6 por 100000, superior a la española; los costes hospitalarios oscilan entre 5000 y 11500 €, parecidos a los nuestros. Se analizan varios esquemas de vacunación (el más relevante 4 dosis a 40€ en recién nacidos). Se asume, cobertura de vacunación del 80%, 91% de efectividad, y 82.6% cobertura de cepa. Con estos datos la estrategia más coste-efectiva de vacunación, la mencionada, es de 380000 / QALY. Si se asume inmunidad de rebaño, bajaría a 225 mil €, cifras que se encuentran muy encima de los 90000 € / QALY, que es el umbral adoptado en Francia para que una medida sea coste-efectiva [Lecocq et al 2016].

En Alemania las cifras de incidencia de meningococo B ha descendido de 0.5 a 0.3 / 100000. Se asume una cobertura poblacional del 65% (cifra muy baja para campaña oficial), una cobertura de cepa del 82%, unos gastos medios de hospitalización muy inferiores a otros países europeos, 3000 €. Se estudian varios esquemas de vacunación y el más coste efectivo es el de 4 dosis (en recién nacidos y a los 12-15 m) a un precio cercano al real, 96 € por dosis. Cada QALY sale a > 500000 € [Christensen et al 2016].

En Italia se parte de diferentes asunciones. Por una parte están las cifras oficiales de incidencia 0.23 / 100000 y por otra la estimación por falta de diagnóstico, que la elevan a 0.69 / 100000. Asumen una duración de la eficacia de la vacuna de 10 años (similar a UK, pero el doble que en Alemania). Parten de unos costes de hospitalización de 7900 €, y un precio de 50 € por dosis. La diferencia con otros estudios es que valoran también los costes indirectos y eso motiva que el coste por QALY sea bastante inferior a Francia o Alemania, 110000 € /QALY con la incidencia oficial y 26600 con las cifras estimadas [Gasparini et al 2016]. Es la razón por la que la vacunación se ha implantado en varias regiones.

En Holanda la conclusión ha sido similar a Francia y Alemania: no es rentable [Powels et al 2013]. Parten de una incidencia de 1.1 / 100000, coste de 40 € por dosis, 4-5 dosis (según el esquema vacunal), con costes de tratamiento parecidos a los italianos. La eficacia vacunal de partida es del 75% eficacia; la duración de la inmunidad es 3 años (con 4 dosis, y hasta 8 años con 5 dosis). Cada QALY costaría 243-247000 €. Establecen un umbral de 50000 € por QALY. Para que este punto de corte se alcance la incidencia debería ser al menos 5 / 100000 o el coste de la dosis de vacuna ser de 10 €.

El Reino Unido es el único país de Europa occidental en el que se ha implantado la vacuna. En 2013 se publicó un análisis coste-efectividad,

con unos valores que no corresponden exactamente con la realidad, pero que condujeron a la aprobación de la vacuna. Partió de una cifra de 3.2 / 100000 (bastante más elevada que la oficial), una eficacia del 75%, cobertura vacunal del 91%, a 40 libras por dosis (podría ser real si la administración compra masivamente). Con estos datos el QALY sale a 164000 libras y para bajar de los 30000 la dosis vacunal debería costar 9 libras [Christensen et al 2013]. Un 2º análisis [Christensen y Trotter 2017], con eficacia de 95% superior al anterior, una cobertura de cepas del 88%, para recuperar a los no vacunados por debajo de los 11 años, con un esquema a 2, 4 y 12 m daría un coste por QALY de 143000 libras a dosis de 75 libras (irreal) y bajaría de los 20000 libras / QALY si el precio fuera de 8 libras por dosis (también irreal).

En España no se ha publicado ningún análisis coste-efectividad. La Asociación Española de Pediatría, en un análisis de la situación de años previos, estimó que de 2007 a 2012, con una efectividad potencial del 69%, la vacuna podría prevenir en las próximas 5 temporadas hasta 631 casos y un total de 4784 QALY en España [Moreno Pérez et al 2015]. El problema es que no se producen tantos casos de meningococo B y no hay la menor valoración de costes.

De lo anterior se deriva que es esencial para justificar una vacunación el precio de la vacuna. La mayor parte de los trabajos asumen costes de vacunación con precios muy cercanos al de venta en farmacia para dosis individuales y no para el coste que podría conseguir una administración pública cuando compra varios cientos miles de dosis, que amortiza muy rápidamente los costes de desarrollo de un producto. No hay datos para la VAB, pero para la vacunación antipapiloma humano, cuyo precio en farmacia es > 120 euros por dosis, España la compra a GSK a 29.2 € /dosis (la cuarta parte de su valor) y UNICEF a 4.5 €; la antihepatitis B cuesta en farmacia 16.77 € y España la compra a 4.5 € [Belmonte 2017]. Es más, la OPS consigue la antihepatitis B a precios de 0.3-0.4 \$ procedente de países como Corea e India [OPS 2015]. Los datos anteriores podrían suponer que la administración podrían conseguir un precio por dosis del 25% sobre el precio en farmacia (106 €), unos 26 €.

Otro de los elementos que cambian es la 'voluntad de pagar' (*willingness to pay*) que es muy variable, entre 40000 y 90000 € por QALY en Europa, aunque hay que precisar que en España no se ha establecido un punto de corte de coste por QALY para tomar una decisión. A esto hay que añadir los interrogantes sobre la duración de la eficacia vacunal, su cobertura real sobre las cepas circulantes, y los efectos secundarios sola o administrada conjuntamente con otras vacunas.

Referencias

1. Abad R, Medina V, Stella M, Boccadifuoco G, Comanducci M, Bambini S, Muzzi A, Vázquez JA (2016). Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. *PLoS One* 11: e0150721.
2. Baker CJ (2016). Prevention of Meningococcal Infection in the United States: Current Recommendations and Future Considerations. *J Adolescent Health* 59: S29-37.
3. Belmonte E (2017). Vacunas: precios que no cuadran. El Mundo (24 de febrero de 2017), en <http://www.elmundo.es/grafico/salud/2017/02/22/58ad7712ca4741391b8b45a5.html> (consultada el 17 de marzo de 2017).
4. BES (Boletín Epidemiológico Semanal). Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III, 2007-2017.
5. Biswas HH, Han GS, Wendorf K, Winter K, Zipprich J, Perti T, Martinez L, Arellano A, Kyle JL, Zhang P, Harriman K (2016). Outbreak of Serogroup B Meningococcal Disease at a University — California, 2016. *MMWR* 65: 520-1.
6. Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, De Wals P, Echániz-Aviles G, Findlow J, Head C, Holt D, Kamiya H, Saha SK, Sidorenko S, Taha MK, Trotter C, Vázquez Moreno JA, von Gottberg A, Sáfadi MAP & on behalf of the Global Meningococcal Initiative (2016): The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccin* DOI: 10.1080/14760584.2017.1258308.
7. Christensen H, Hickman M, Edmunds WJ, Trotter CL (2013). Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact. *Vaccine* 31: 2638–46.
8. Christensen H, Irving T, Koch J, Trotter CL, Ultsch B, Weidemann F, Wichmann O, Hellenbrand W (2016). Epidemiological impact and cost-effectiveness of universal vaccination with Bexsero® to reduce meningococcal group B disease in Germany. *Vaccine* 34:3412-9.
9. Christensen H, Trotter CL (2017). Modelling the cost-effectiveness of catch-up ‘MenB’ (Bexsero) vaccination in England. *Vaccine* 35: 208–11.
10. Committee On Infectious Diseases (2016). Recommendations for Serogroup B Meningococcal Vaccine for Persons 10 Years and Older. *Pediatrics* 138: e20161890.
11. Fiorito TM, Bornschein S, Mihalakos A, Kelleher CM, Alexander-Scott N, Kanadianian KV, Raymond P, Sicard K, Dennehy PH (2017). Rapid Response to a College Outbreak of Meningococcal Serogroup B Disease: Nation’s First Widespread Use of Bivalent rLP2086 Vaccine. *J Am Coll Health* 2017 doi: 10.1080/07448481.2017.1285772.
12. Folaranmi T, Rubin L, Martin SW, Patel M, MacNeil JR (2015). Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Persons Aged ≥ 10 Years at Increased Risk for Serogroup B Meningococcal Disease: Recommendations of

- the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR* 64: 208-11.
13. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, Icardi G, Ricciardi W, de Waure C, Tanfani E, Bonanni P, Lucioni C, Testi A, Panatto D (2016). Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. *Hum Vaccin Immunother* 12: 2148–61.
 14. Ginsberg GM, Block C, Stein-Zamir C (2016). Cost-utility analysis of a nationwide vaccination programme against serogroup B meningococcal disease in Israel. *Int J Public Health* 61:683–92.
 15. Izquierdo G, Torres JP, Santolaya MP, Valenzuela MT, Vega J, Chomali M (2015). Cost-effectiveness analysis of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine in hypothetical epidemic situation in a middle-income country. *Hum Vaccin Immunother* 11:4, 875-883.
 16. Kuhdari P, Stefanati A, Lupi S, Valente N, Gabutti N (2016). Meningococcal B vaccination: real-world experience and future perspectives. *Pathogens Global Health* 110: 148-156.
 17. Lecocq H, Parent du Châtelet I, Taha MK, Lévy-Bruhl D, Dervaux B (2016). Epidemiological impact and cost-effectiveness of introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease in France. *Vaccine* 34: 2240–2250.
 18. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez IR, Patel M, Martin SW (2015). Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR* 2015; 64:1171-5.
 19. Martínón-Torres F (2016). Deciphering the Burden of Meningococcal Disease: Conventional and Under-recognized Elements. *J Adolescent Health* 59:S12-20.
 20. McNamara LA, Shumate AM, Johnsen P, MacNeil JR, Patel M, Bhavsar T, Cohn AC, Dinitz-Sklar J, Duffy J, Finnie J, Garon D, Hary R, Hu F, Kamiya H, Kim HJ, Kolligian Jr. J, Neglia J, Oakley J, Wagner J, Wagner K, Wang X, Yu Y, Montana B, Tan C, Izzo R, Clark TA (2015). First Use of a Serogroup B Meningococcal Vaccine in the US in Response to a University Outbreak. *Pediatrics* 135: 798–804.
 21. Medini D, Stella M, Wassil J (2015). MATS: Global coverage estimates for 4CMenB, a novel multicomponent meningococcal B vaccine. *Vaccine* 33: 2629–36.
 22. Morales D, Moreno L, Herranz M, Bernaola E, Martínez-Baz I, Castilla J (2016). Enfermedad meningocócica invasiva en Navarra en la era de la vacuna conjugada antimeningocócica C. *An Pediatr (Barc)* <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.12.001>.
 23. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, Hernández Merino A, Hernández-Sampelayo Matos T, Merino Moína M, Ortigosa Del Castillo L, Ruiz-Contreras J; Comité Asesor de Vacunas de la Asocia-

- ción Española de Pediatría (2015). Vacunación frente al meningococo B. Posicionamiento del comité asesor de vacunas Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). *An Pediatr (Barc)* 82:198.e1-9.
24. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Aristegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, Hernández Merino Á, Hernández-Sampelayo Matos T, Merino Moína M, Ortigosa Del Castillo L, Ruiz-Contreras J; en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) (2017). Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones para 2017. *An Pediatr (Barc)* 86:e1-98.
 25. OPS (2015). Programa ampliado de inmunizaciones. Precios de las vacunas para el año 2015, enmienda I. En www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc (consultada el 17 de marzo de 2017).
 26. Parikh SR, Andrews NJ, Beebejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, White JM, Borrow R, Ramsay ME, Ladhani SN (2016). Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet* 388: 2775–82.
 27. Pelton SI (2016). The Global Evolution of Meningococcal Epidemiology Following the Introduction of Meningococcal Vaccines. *J Adolescent Health* 59: S3-11
 28. Pouwels KB, Hak E, van der Ende A, Christensen H, van den Dobbels-teen GP, Postma MJ (2013). Cost-effectiveness of vaccination against meningococcal B among Dutch infants: Crucial impact of changes in incidence. *Hum Vaccin Immunother* 9:1129-38.
 29. Rivero-Calle I, Vilanova-Trillo L, Pardo-Seco J, Blanco Salvado L, Illade Quinteiro L, Martiñón-Torres F, y MENDICOS Research Network (2016). The Burden of Pediatric Invasive Meningococcal Disease in Spain (2008–2013). *Pediatr Infect Dis J* 35:407–13.
 30. Soeters HM, McNamara LA, Whaley M, Wang X, Alexander-Scott N, Kanadianian KV, Kelleher CM, MacNeil J, Martin SW, Raines N, Sears S, Vanner C, Vuong J, Bandy U, Sicard K, Patel M. (2015). Serogroup B Meningococcal Disease Outbreak and Carriage Evaluation at a College — Rhode Island, 2015. *MMWR* 64: 606-7.
 31. Sridhar S, Greenwood B, Head C, Plotkin SA, Sáfadi MA, Saha S, Taha MK, Tomori O, Gessner BD (2016). Global incidence of serogroup B invasive meningococcal disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 15: 1334–46.
 32. Tu HAT, Deeks SL, Morris SK, Strifler L, Crowcroft N, Jamieson FB, Kwong JC, Coyte PC, Krahn M, Sander B (2014). Economic evaluation of meningococcal serogroup B childhood vaccination in Ontario, Canada. *Vaccine* 32: 5436–5446.
 33. Vetter V, Baxter R, Denizer G, Sáfadi MAP, Silfverdal SA, Vyse A, Borrow R (2016). Routinely vaccinating adolescents against meningococcus: targeting transmission & disease. *Expert Rev Vaccin* 15: 641–58.