

## Sumario

Enfermedad meningocócica en España. Resultados de la vigilancia epidemiológica de la temporada 2004-2005 . . . . . 13

Estado de las enfermedades de Declaración Obligatoria . . . . . 17

Resultados de la declaración al Sistema de Información Microbiológica . . . . . 21

## Enfermedad meningocócica en España. Resultados de la vigilancia epidemiológica de la temporada 2004-2005

Silvia Jiménez Jorge, Lorena Simón Méndez, Martina García Hontoria, Rosa Cano Portero.

Área de Vigilancia de Salud Pública. Centro Nacional Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.

### Introducción

La introducción de la vacuna conjugada ha producido un importante descenso en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C en España y en todos los países que la están utilizando<sup>1-3</sup>. El seguimiento de la evolución y de la presentación de la enfermedad en la población y la realización de más ensayos clínicos desde que se licenció la vacuna hace seis años, han puesto de manifiesto aspectos relacionados con su efectividad, su efecto sobre los portadores e inmunología que han dado lugar a cambios en las pautas recomendadas de administración de la vacuna<sup>4-6</sup>. En España las últimas temporadas, prácticamente, todas las CCAA han realizado campañas de vacunación en adolescentes y a partir de 2006 se ha introducido un cambio en el calendario de vacunación por el que se adopta una primovacuna con dos dosis y se incluye una dosis de recuerdo en el segundo año de vida. Se presentan a continuación los resultados de la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad para la temporada 2004-2005.

### Métodos

La vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica se realiza a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica mediante la notificación al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). Se han calculado las tasas de incidencia y se ha utilizado como denominadores las estimaciones de la población calculadas a partir del Censo de 2001 a mediados de año proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística. Se presentan las tasas de incidencia específicas por edad, serogrupo y distribución geográfica para la temporada anterior a la introducción de la vacuna conjugada (1999-2000) y las siguientes hasta la última temporada de estudio (2004-2005). Se han analizado los datos de defunciones y se ha calculado la letalidad de la enfermedad para el mismo período y las mismas variables. En algunas de las tablas se ha introducido el cálculo del porcentaje de cambio de las tasas de la última temporada con respecto a la previa a la vacunación y a la temporada inmediatamente anterior a la actual.

La información relativa a los fallos vacunales se refiere a aquellos observados durante las últimas temporadas epidemiológicas. Los datos hacen referencia a los casos notificados de enfermedad meningocócica por serogrupo C, desde la introducción de la vacuna hasta febrero de 2006, en personas que recibieron la vacuna meningocócica C conjugada tanto en campañas de vacunación como en programas de inmunización de rutina. El estado de vacunación de cada caso de enfermedad meningocócica por serogrupo C se completó y verificó a partir de la información solicitada a las unidades correspondientes de las CCAA.

### Resultados

#### Datos globales de la vigilancia de la enfermedad

El número total de casos declarados de enfermedad meningocócica a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica durante la temporada 2004-2005 fue de 935. De ellos se confirmaron 696 casos (74%) y la tasa de incidencia fue de 1,61 por 100.000 habitantes. Estas cifras han sido ligeramente inferiores a las correspondientes a la temporada anterior (743 casos confirmados y tasa de 1,74).

Ciento veintitrés casos se debieron al serogrupo C, tasa de 0,28 por 100.000. Esta cifra fue un 72% inferior a la correspondiente a la temporada previa a la introducción de la vacuna conjugada y un 18% inferior a la de la temporada previa. Se declararon 502 casos por serogrupo B (72% del total de casos confirmados) y la tasa fue de 1,16 por 100.000. Para este serogrupo la incidencia fue un 25% inferior a la temporada pre-vacunal y un 4% inferior a la temporada previa.

Además, se produjeron 27 casos por otros serogrupos (0,06 por 100.000), 38 casos por cepas no grupables (0,09 por 100.000) y se confirmaron seis casos sin que llegara a identificarse el serogrupo (0,01 por 100.000). Entre los 27 casos de otros serogrupos, 10 casos se debieron al serogrupo W135 y 14 al Y.

Por último, el número de casos probables fue de 239 (0,55 por 100.000) cifra un 10% superior a la temporada anterior. Este grupo de casos en los que sólo se ha logrado un diagnóstico clínico y por pruebas bioquímicas pasó de representar el 31% del total de casos en 1999-2000 al 26% en 2004-2005 (tabla 1).

En la figura 1 se recoge la evolución temporal del número de casos registrados de esta enfermedad para el periodo en que se ha mantenido la vigilancia especial de esta enfermedad. Se han señalado los momentos en los que se realizaron programas de vacunación en la población. En la temporada 2001-2002 se registraron las tasas de incidencia más altas de la etapa post-vacunal.

#### Distribución geográfica

La mediana de los porcentajes de casos confirmados fue 81,2% (rango intercuartil 59,5%-86,8%). Los porcentajes más bajos de confirmación correspondieron a La Rioja, Galicia, Asturias, Cantabria y Castilla La Mancha con 45,4%, 53,8, 54,6%, 55,3% y 57,1% respectivamente.

Las tasas de incidencia correspondientes a los casos confirmados oscilaban entre el valor máximo de País Vasco (3,90) y el valor mínimo de Castilla La Mancha (0,49). Cinco CCAA presentaron incrementos en las tasas con respecto a la temporada anterior pero ninguno fue estadísticamente significati-

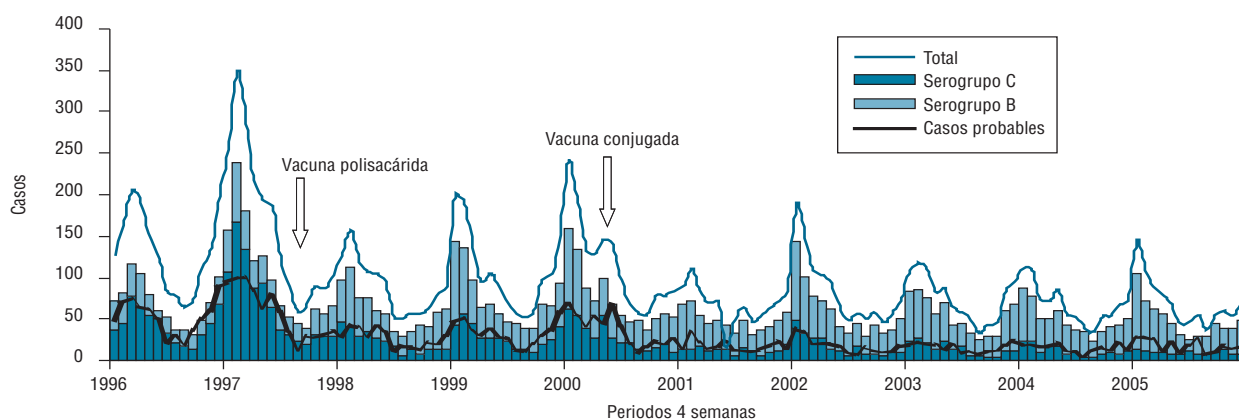
Tabla 1

**Enfermedad meningocócica en España. Casos y Tasas por 100.000 habitantes según el diagnóstico microbiológico. Temporadas 1999-2000 a 2004-2005 y porcentaje de cambio de 2004-2005 con respecto a 1999-2000**

SEROGRUPO	PRE - VACUNAL		POST - VACUNAL										% cambio de 2004-2005 con respecto a 1999-2000
	1999-2000		2000-2001		2001-2002		2002-2003		2003-2004		2004-2005		
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	
<b>Casos confirmados</b>	1.116	2,80	716	1,78	897	2,17	747	1,78	743	1,74	696	1,61	-42,4
Sg B	615	1,54	472	1,17	554	1,34	489	1,16	517	1,21	502	1,16	-24,6
Sg C	412	1,03	163	0,40	235	0,57	173	0,41	149	0,35	123	0,28	-72,4
No grupables	62	0,16	48	0,12	66	0,16	55	0,13	41	0,10	38	0,09	-43,4
Otros serogrupos	20	0,05	20	0,05	24	0,06	22	0,05	29	0,07	27	0,06	24,8
Serogrupo desconocido	7	0,02	13	0,03	18	0,04	8	0,02	7	0,02	6	0,01	-20,8
<b>Casos probables</b>	508	1,27	256	0,64	262	0,63	196	0,47	214	0,50	239	0,55	-56,5
<b>TOTAL CASOS</b>	1.624	4,07	972	2,41	1.159	2,81	943	2,25	957	2,24	935	2,16	-46,8

Figura 1

**Enfermedad meningocócica. Casos totales, probables y principales serogrupos. Años 1996 a 2005**



vo. Las tasas debidas al serogrupo B oscilaron en el rango de 3,26 en Cantabria y 0,41 en Castilla La Mancha. Ceuta y Melilla no declararon ningún caso por este serogrupo. Siete CCAA notificaron un incremento del número de casos por este serogrupo al comparar sus cifras con las de la temporada previa. Los mayores aumentos correspondieron a Extremadura, Madrid, Murcia. Ningún incremento fue estadísticamente significativo. Las tasas por serogrupo B fueron superiores a las debidas al serogrupo C en todas las CCAA.

En la temporada que comentamos, quinta después de la introducción de la vacuna conjugada, las tasas debidas al serogrupo C fueron muy bajas en todas las CCAA, su rango osciló entre 0,85 en Galicia y 0,08 en Castilla La Mancha (tabla 2). La ciudad autónoma de Ceuta registró una tasa de 1,40 por 100.000 con un solo caso debido al serogrupo C. Ni Extremadura ni la ciudad autónoma de Melilla declararon ningún caso por este serogrupo. Cinco CCAA presentaron tasas superiores a las de la temporada previa (Aragón, Baleares, Cataluña, Comunidad Valenciana y Galicia) aunque ninguno fue estadísticamente significativo.

### Distribución por grupos de edad

La incidencia de los casos confirmados más elevada correspondió a los menores de cinco años (25,07 por 100.000 para los menores de 1 año y 10,35 para los de 1 a 4 años). La incidencia se ha incrementado con respecto al año previo en los menores de 1 a 4 años (9%), en los adultos de 45 a 64 (39%) y 65 y más años (8%) ninguno de estos aumentos ha sido estadísticamente significativo. El resto de los grupos de edad han experimentado descensos (tabla 3).

La incidencia más elevada para los casos por serogrupo B correspondió a los menores de 1 año (23,09 por 100.000) y a los niños de 1 a 4 años (8,63 por 100.000) y esto es consistente para las últimas cinco temporadas en que se mantienen, con ligeras variaciones, cifras similares. Se ha observado un incremento no significativo con respecto a la temporada previa en los grupos de 1-4, 25-44, 45-64 y 65 y más años (9%, 11%, 31% y 27% respectivamente). Para el resto de los grupos de edad, las tasas fueron inferiores.

Desde la introducción de la vacuna conjugada las tasas por serogrupo C han descendido paulatinamente y en la medida en que se han ido realizando

campañas de vacunación en adolescentes en las comunidades autónomas. En la última temporada todas las CCAA excepto Asturias, Baleares, Canarias, Galicia y Melilla habían realizado campañas de vacunación en los adolescentes.

Sólo se notificaron 17 casos en niños menores de 10 años. Todos habían recibido la vacuna excepto cuatro niños. Las tasas en los grupos de 10-14 y 15-19 descendieron y también las de grupos de edad que no han sido beneficiarios directos de las campañas de vacunación como son las personas que tienen 25 a 44 años. Se ha producido un incremento en los mayores de 44 años de edad (tabla 4).

### Letalidad de la enfermedad

Se produjeron un total 98 defunciones, 85 en casos confirmados. Ambas cifras fueron ligeramente superiores a las de la temporada previa. La letalidad global fue 10,5% y 12,2% para los casos confirmados y se ha mantenido por encima del 10% en las cuatro últimas temporadas. La letalidad más alta la presentaron los casos producidos por el serogrupo C, 23,6% (29 defunciones). La letalidad para los casos debidos al serogrupo B fue de 10,2% (51 defunciones) y fue la más alta de los seis últimos años (tabla 5).

Para los casos confirmados la letalidad aumenta progresivamente con la edad. Las letalidades más altas se dieron en los grupos de edad de 45-64 y 65 y más años (22,2% y 21,5% respectivamente).

En los casos debidos al serogrupo B la letalidad más alta afectó a los casos de 65 y más años (22,2%) y a los adolescentes y adultos jóvenes (17,0% y 15,0% respectivamente).

Para los casos debidos al serogrupo C la letalidad descendió de forma importante respecto a las temporadas anteriores en los menores de 20 años de edad. Sólo se produjeron cinco fallecimientos en estas edades. Dos niños de tres años y tres adolescentes de 15 y 18 años. Ninguno de estos niños, excepto un niño de tres años, había recibido la vacuna. La letalidad aumentó con la edad (tabla 6).

Tabla 2

Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Distribución de casos y tasas por 100.000 habitantes según comunidad autónoma. Porcentajes de cambio de 2004-2005 con respecto a 1999-2000 y 2003-2004. Temporadas 1999-2000 a 2004-2005

COMUNIDAD AUTÓNOMA	1999-2000		2000-2001		2001-2002		2002-2003		2003-2004		2004-2005		% cambio de 2004-2005 con respecto a	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	1999-2000	2003-2004
Andalucía	140	1,93	40	0,55	52	0,70	41	0,55	21	0,28	21	0,27	-85,9	-1,1
Aragón	4	0,34	1	0,09	1	0,08	1	0,08	1	0,08	2	0,16	-53,0	98,4
Asturias	6	0,57	2	0,19	2	0,19	0	0,00	3	0,28	1	0,09	-83,4	-66,6
Baleares	5	0,63	1	0,12	5	0,56	3	0,33	1	0,11	5	0,52	-18,5	387,2
Canarias	19	1,12	18	1,04	10	0,56	4	0,22	8	0,42	4	0,21	-81,5	-51,0
Cantabria	8	1,51	0	0,00	0	0,00	1	0,18	0	0,00	2	0,36	-76,1	NC
Castilla-La Mancha	14	0,82	2	0,12	12	0,49	16	0,65	8	0,32	2	0,08	-90,1	-75,0
Castilla y León	12	0,49	2	0,08	7	0,39	8	0,44	7	0,38	4	0,21	-55,9	-43,7
Cataluña	57	0,92	17	0,27	23	0,36	22	0,34	11	0,16	13	0,19	-79,4	16,1
Comunidad Valenciana	33	0,82	18	0,44	20	0,47	10	0,23	9	0,20	10	0,22	-73,1	8,7
Extremadura	4	0,37	0	0,00	3	0,28	2	0,19	1	0,09	0	0,00	-100,0	-100,0
Galicia	19	0,70	4	0,15	11	0,41	7	0,26	13	0,48	23	0,85	21,2	76,7
Madrid	64	1,24	41	0,79	53	0,96	23	0,41	32	0,56	16	0,27	-78,1	-50,9
Murcia	4	0,36	4	0,35	7	0,58	8	0,64	8	0,62	2	0,15	-57,0	-75,5
Navarra	1	0,19	4	0,74	4	0,71	5	0,88	1	0,17	1	0,17	-7,9	-1,2
País Vasco	21	1,02	9	0,44	24	1,15	19	0,91	22	1,05	14	0,67	-34,5	-36,5
Rioja	1	0,38	0	0,00	2	0,72	2	0,70	2	0,69	2	0,68	79,2	-1,6
Ceuta	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,40	1	1,40	1	1,40	NC	0,1
Melilla	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	NC	NC
Total	412	1,03	163	0,40	236	0,57	173	0,41	149	0,35	123	0,28	-72,4	-18,5

Tabla 3

Enfermedad meningocócica en España. Casos confirmados y tasas por 100.000 habitantes, por grupos de edad. Temporadas 1999-2000 a 2004-2005

GRUPOS DE EDAD	PRE - VACUNAL				POST - VACUNAL							
	1999-2000		2000-2001		2001-2002		2002-2003		2003-2004		2004-2005	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
< 1	218	56,47	116	29,09	128	30,91	124	28,87	131	29,37	114	25,07
1 - 4	342	23,17	170	11,30	176	11,29	149	9,16	160	9,46	181	10,35
5 - 9	142	7,30	108	5,60	101	5,26	78	4,02	69	3,51	46	2,29
10 - 14	74	3,54	43	2,09	63	2,99	63	2,99	54	2,57	31	1,49
15 - 19	108	4,22	73	2,97	90	3,68	86	3,60	84	3,59	68	2,95
20 - 24	46	1,44	33	1,06	56	1,79	44	1,43	48	1,61	31	1,07
25 - 44	63	0,50	66	0,51	112	0,83	71	0,52	80	0,57	73	0,51
45 - 64	64	0,72	62	0,69	76	0,82	61	0,64	50	0,51	72	0,71
> 65	59	0,88	45	0,66	94	1,34	71	1,00	66	0,92	79	1,09
Total	1.116	2,80	716	1,78	896	2,17	747	1,78	742	1,74	695	1,61

Tabla 4

Enfermedad meningocócica por serogrupo C, por grupos de edad. Casos y tasas por 100.000 habitantes. Temporadas 1999-2000 a 2004-2005. Porcentajes de cambio de 2004-2005 con respecto a 1999-2000 y 2003-2004

GRUPOS DE EDAD	PRE - VACUNAL		POST - VACUNAL										% cambio de 2004-2005 con respecto a	
	1999-2000		2000-2001		2001-2002		2002-2003		2003-2004		2004-2005		1999-2000	2003-2004
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas		
< 1	63	16,32	9	2,26	6	1,45	9	2,10	4	0,90	1	0,22	-98,7	-75,5
1 - 4	160	10,84	24	1,60	21	1,35	24	1,47	17	1,01	12	0,69	-93,7	-31,8
5 - 9	46	2,36	23	1,19	22	1,15	9	0,46	6	0,31	4	0,20	-91,6	-34,7
10 - 14	20	0,96	12	0,58	20	0,95	26	1,24	15	0,72	9	0,43	-55,0	-39,7
15 - 19	40	1,56	28	1,14	35	1,43	26	1,09	23	0,98	19	0,82	-47,3	-16,1
20 - 24	19	0,60	13	0,42	26	0,83	16	0,52	14	0,47	9	0,31	-47,8	-33,6
25 - 44	24	0,19	27	0,21	48	0,36	28	0,20	39	0,28	29	0,20	7,1	-26,9
45 - 64	17	0,19	16	0,18	25	0,27	16	0,17	16	0,16	23	0,23	18,4	39,7
> 65	23	0,34	11	0,16	33	0,47	19	0,27	15	0,21	17	0,23	-31,5	12,1
Total	412	1,03	163	0,40	236	0,57	173	0,41	149	0,35	123	0,28	-72,4	-18,5

### Fallos vacunales

En el período de estudio se han registrado 49 fallos vacunales confirmados (tabla 7). Veinticuatro de ellos (49%) se dieron en niños vacunados en campañas de vacunación y los veinticinco restantes (51%) en los programas rutinarios de inmunización. Según la temporada de inicio de síntomas, los

fallos se distribuyen: dos en la 2000-2001, dos en la 2001-2002, dieciséis en la de 2002-2003, catorce en la de 2003-2004 y 11 en la de 2004-2005. Desde el inicio de la temporada en curso (2005-2006) hasta febrero de 2006 se han declarado cuatro fallos vacunales más. Los datos reflejan, hasta el momento, una estabilización anual del número de fallos vacunales registrados.

Tabla 5

## Defunciones totales y letalidad según el diagnóstico microbiológico. Temporadas 1999-2000 a 2004-2005

SEROGRUPO	DEFUNCIONES						LETALIDAD					
	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005
<b>Casos confirmados</b>	106	62	103	81	82	85	9,5	8,7	11,5	10,8	11,0	12,2
Sg B	45	28	45	44	36	51	7,3	5,9	8,1	9,0	7,0	10,2
Sg C	54	29	51	26	40	29	13,1	17,8	21,7	15,0	26,8	23,6
No grupables	6	4	3	4	1	3	9,7	8,3	4,5	7,3	2,4	7,9
Otros serogrupos	1	1	1	6	4	2	5,0	5,0	4,2	27,3	13,8	7,4
Serogrupo desconocido	0	0	3	1	1	0	0,0	0,0	16,7	12,5	14,3	0,0
<b>Casos probables</b>	28	19	32	10	11	13	5,5	7,4	12,2	5,1	5,1	5,4
<b>TOTAL CASOS</b>	134	81	135	91	93	98	8,2	8,3	11,6	9,6	9,7	10,5

Tabla 6

## Enfermedad meningocócica. Defunciones y letalidad según el grupo de edad para el serogrupo C. Temporadas 1999-2000 a 2004-2005

GRUPOS DE EDAD	DEFUNCIONES						LETALIDAD					
	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	1999-2000	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005
< 1	12	2	3	1	0	0	19,0	22,2	50,0	11,1	0,0	0,0
1 - 4	16	2	2	2	1	2	10,0	8,3	9,5	8,3	5,9	16,7
5 - 9	6	1	3	0	0	0	13,0	4,3	13,6	0,0	0,0	0,0
10 - 14	0	1	2	3	6	0	0,0	8,3	10,0	11,5	40,0	0,0
15 - 19	8	5	6	3	7	3	20,0	17,9	17,1	11,5	30,4	15,8
20 - 24	2	4	10	3	2	2	10,5	30,8	38,5	18,8	14,3	22,2
25 - 44	4	6	9	6	14	8	16,7	22,2	18,8	21,4	35,9	27,6
45 - 64	3	6	5	1	7	8	17,6	37,5	20,0	6,3	43,8	34,8
> 65	3	2	12	7	3	6	13,0	18,2	36,4	36,8	20,0	35,3
Total	54	29	52	26	40	29	13,1	17,8	22,0	15,0	26,8	23,6

Tabla 7

## Fallos vacunales confirmados con la vacuna antimeningocócica C conjugada, según el programa de vacunación y la temporada de inicio de síntomas

Año de vacunación	Temporada epidemiológica de inicio de síntomas						Total
	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006*	
CAMPAÑA 2000	2	1	8	6	2	3	22
Otros años**				1	1		2
RUTINA				1			1
2000					1		1
2001		1	6	2	3		12
2002			1	3	1		5
2003			1	1	2	1	5
2004					1		1
Total	2	2	16	14	11	4	49

\*Datos hasta febrero de 2006

\*\* Niños vacunados en campañas posteriores a la de 2000.

En función de la edad del caso y la temporada epidemiológica en la que se manifiesta la enfermedad el grupo de edad en el que hasta el momento se acumulan mayor número de fallos vacunales es el de 1-4 años, seguido del grupo de 5-9 años. Sólo hubo un fallo en un niño menor de 1 año de edad en la temporada 2001-2002.

## Conclusiones

La incidencia de la enfermedad meningocócica en nuestro país ha sufrido un importante descenso debido a la introducción de la vacuna meningocócica C conjugada en el año 2000. La tasa de incidencia debida al serogrupo C en la temporada 2004-2005 fue la más baja desde que se inició el sistema de vigilancia especial de esta enfermedad en 1997. El mayor descenso se ha produci-

do en los niños menores de 10 años de edad (-95%). La incidencia también descendió en otros grupos de edad que no fueron objeto de campañas de vacunación.

El predominio del serogrupo B vuelve a ser general en todo el Estado. Los cambios observados en la incidencia de este serogrupo no han sido relevantes y probablemente se deben a cambios cíclicos en su presentación natural.

Aunque el porcentaje de casos probables ha disminuido, todavía suponen un sustancioso número del total de casos declarados. La necesidad de conocer el serogrupo que ha causado la enfermedad es crucial para mantener la evaluación de la efectividad de la vacuna. Se recuerda que en el laboratorio de referencia puede realizar el diagnóstico con técnicas de PCR en casos que han recibido tratamiento antibiótico y en los que el aislamiento resulta infructuoso.

La letalidad global ha permanecido alta en las cuatro últimas temporadas y ha sido especialmente elevada en los casos debidos al serogrupo C.

El número de fallos vacunales detectado se ha mantenido estable en las últimas temporadas.

## Referencias

- De Greef SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, Ende A v d. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:79-80.
- Mooney JD, Christie P, Robertson C, Clarke SC. The impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in Scotland. *Clin Infect Dis* 2004;39:349-356.
- Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarek EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:365-367.
- Southern J, Crowley-Luke A, Borrow R, Nadrewns N, Miller E. Immunogenicity of one, two, or three doses of a meningococcal C conjugate vaccine conjugated to tetanus toxoid, given as a three-dose primary vaccination course in UK infants at 2, 3 and 4 months of age with acellular pertussis-containing DTP/Hib vaccine. *Vaccine* 2006;24:215-219.
- Kelly DF, Pollard AJ, Moxon ER. Immunological memory. The role of B cells in long-term protection against invasive bacterial pathogens. *JAMA* 2005; 294: 3.019-3.022.
- Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S, Morris R, Cartwright K, Miller E. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis* 2002;186:1.353-1.357.