

ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA. DISEÑOS Y METODOLOGÍA.

ACTIVIDAD BACTERICIDA FRENTE A LA *NEISSERIA MENINGITIDIS* SEROGRUPO C EN POBLACION VACUNADA Y NO VACUNADA DE ANDALUCIA

Elena Delgado Torralbo (1, 3), Sonsoles Berrón Morato (2), Javier García León (3), Jesús Gonzalez Enríquez (4), Ferrán Martínez Navarro (1, 5).

- (1) Programa de Epidemiología Aplicada de Campo.
- (2) Centro Nacional de Microbiología
- (3) Dirección General de Salud Pública y Participación. Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.
- (4) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
- (5) Centro Nacional de Epidemiología.

Dirección General de Salud Pública. Consejería de Salud de Andalucía.

INTRODUCCIÓN

En marzo de 1.997 la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía solicitó al Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC), desarrollado por el Instituto de Salud Carlos III, la realización de un estudio para conocer el estado inmunitario de las personas vacunadas con vacuna antimeningocócica de polisacáridos capsulares A+C.

En Andalucía, en el período comprendido entre el 3 de febrero y el 7 de marzo de 1997, se produjeron 5 agrupamientos de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, en los cuales se indicó la vacunación. Las incertidumbres en cuanto al efecto de la vacuna en niños de 2 a 6 años de edad¹ y la ausencia de estudios nacionales motivaron dicha solicitud. Aceptada la misma, el PEAC, en colaboración con el Laboratorio de Referencia de *Neisserias* del Centro Nacional de

Microbiología y con la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, planteó a la Consejería de Salud los siguientes objetivos de investigación:

- Comparar el estado inmunitario producido por la vacuna en niños de 2 a 6 años de edad con la inmunidad natural de un grupo control.
- Comprobar la consistencia de los resultados con los publicados por otros países.

Para ello se diseñaron dos líneas de estudio:

1. Estudio de la actividad bactericida frente a la *Neisseria meningitidis* serogrupo C en una población vacunada y en otra control no vacunada.

2. Estudio de seroconversión y duración de la misma, producida por la vacuna antimeningocócica de polisacáridos capsulares A+C. En él se contemplaba estudiar la actividad bactericida en una población antes de ser vacunada, al mes de la vacunación, a los seis meses y al año, así como en la correspondiente población control no vacunada en esos mismos momentos.

Correspondencia:
Elena Delgado Torralbo
Dirección General de Salud Pública
Consejería de Salud
C/ Innovación, s/n Edificio Arena
41020 Sevilla

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio de Cohortes

Población: 1. Niños de 2 a 4 años, seleccionados aleatoriamente a partir de los listados del Programa de Vacunaciones de Andalucía:

a) Abril 97: 1) Población vacunada: 23 niños que habían sido vacunados 2 meses antes en una localidad de 3.400 habitantes; 2) Población no vacunada: 25 niños de una localidad próxima, sociodemográficamente similar y por la que también había circulado la *Neisseria meningitidis* serogrupo C. 3) 11 de los 23 vacunados fueron recaptados de nuevo a los 7 meses de la vacunación, así como 14 de los 25 no vacunados.

b) Mayo 97: 1) Población vacunada: 25 niños que habían sido vacunados 13 meses antes, en una localidad de 2.561 habitantes; 2) Población no vacunada: 23 niños de una localidad próxima, sociodemográficamente similar y por la que también había circulado la *Neisseria meningitidis* serogrupo C.

2. Niños de 2 a 6 años, de una localidad de 46.173 habitantes, en la que se produjo un agrupamiento de casos y se iba a proceder a la vacunación. Seleccionados a partir de la única guardería municipal de la localidad, de un colegio público y de la consulta a demanda. Como controles niños de 2 a 6 años de edad de dos localidades próximas, sociodemográficamente similares y por la que también había circulado la *Neisseria meningitidis* serogrupo C, seleccionados a partir de la consulta a demanda.

a) Mayo 97 (Prevacunal): 1) 65 niños de la localidad donde se identificó un agrupamiento en esta fecha, tomados antes de ser vacunados; 2) 89 niños no vacunados de las dos localidades próximas.

b) Junio 97 (Postvacunal, al mes): 1) Población vacunada: 53 de los anteriores 65 niños; 2) Población no vacunada: no se tomaron los no vacunados por estimarse de

poco interés el cambio que pudiera haber respecto a un mes antes.

c) Diciembre 97 (Postvacunal, a los 6 meses): 1) Población vacunada: 44 de los anteriores 53 niños; 2) Población no vacunada: 65 de los anteriores 89 niños.

Mayo 98 (Postvacunal a los 12 meses): Pendiente de realizar.

Criterios de exclusión

- Enfermedades que comportan alteraciones inmunitarias
- Inmunodeficiencias, déficit del complemento
- Toma de antibióticos en los diez días previos
- Antecedentes de enfermedad meningocócica

Cuestionario

Cumplimentado durante la entrevista a los tutores de los niños. Recogía información sobre variables de filiación, sociodemográficas y clínicas (antecedentes de contacto y quimioprofilaxis). Se recogía también, previa información de los mismos, la autorización de los tutores.

Ensayo Bactericida del Suero

Medición de títulos de actividad bactericida, mediante ensayo bactericida del suero, a partir de las muestras de sangre extraídas a los niños.

Realizado por el laboratorio de *Neisserias* del Centro Nacional de Microbiología, mediante protocolo estandarizado del *Center for Diseases Control and Prevention (CDC)* de Atlanta, y con sueros de referencia suministrados por la misma institución. El punto de corte utilizado ha sido el de la dilución 1:8.

COMENTARIOS

Los estudios fueron realizados a partir de situaciones epidémicas concretas y entre sus limitaciones se encuentran las siguientes:

1. El estudio de la actividad bactericida no permite valorar la seroconversión debida a la vacuna, ya que no se realizaron determinaciones prevacunales.

2. El tamaño de la muestra estudiada es pequeño, hecho que, aunque común a este tipo de estudios, limita la precisión de los resultados. El estudio de la actividad bactericida conllevó la instalación de la técnica para medir actividad bactericida en el laboratorio de *Neisserias* del Centro Nacional de Microbiología, laboratorio de referencia nacional, lo que condicionó el tamaño de la muestra.

El estudio de seroconversión y duración de la misma producida por la vacuna se vio condicionado por la prioridad de organizar la vacunación de la población diana, dada la situación de brote epidémico identificada. A consecuencia de ello se seleccionó un número de niños inferior al inicialmente previsto para el estudio.

Conforme a la recomendación que existe sobre la técnica empleada, no se ha contemplado la devolución de resultados individuales de los estudios. Este hecho, al igual que las bajas edades de los niños seleccionados, ha influido en la pérdida de casos en el transcurso de la investigación.

3. Al no existir acuerdo en cuanto al nivel preciso de actividad bactericida que proporciona una eficaz protección clínica^{1,2}, se optó por utilizar como punto de corte la dilución 1:8. Los resultados pues, no deben ser interpretados como presencia (igual o mayor a 1:8) o ausencia (menor de 1:8) de protección real.

En términos generales los resultados encontrados en este estudio son consistentes con los trabajos publicados en otros países

y para estos grupos de edad^{3,9}. Las diferencias halladas entre vacunados y no vacunados al mes y a los 2 meses indican seroconversión en el grupo de los vacunados. Los resultados obtenidos a los 6, 7 y 13 meses, en población vacunada y sus controles no vacunados, muestra que las diferencias observadas no son significativas estadísticamente.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración desinteresada de profesionales sanitarios de los distritos de Atención Primaria de Baza, Camas, Alcalá-Dos Hermanas y Morón, y de los Laboratorios de Microbiología del Hospital de Baza y Ntra. Sra. de Valme de Sevilla y de las Delegaciones de Salud de Granada y Sevilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Enríquez J, García Comas L, Alcaide Jiménez JF, Sáenz Calvo A y Conde Olasaregui J. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71(2): 103-126.
2. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, Kimberley BJ et al. Standardization and a multilaboratory Comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, Mar 1997; 4(2):156-167.
3. 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.
4. 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 Trop Med Hyg* 1980; 74(6):756-760.
5. King WJ, Mac Donald EN, 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.

6. 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):673-680.
7. 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; 173:1009-1013.
8. 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.
9. 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.