

ESTUDIO GENERAL**EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID. EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA A+C**

M^{ra} Ángeles Gutiérrez Rodríguez, Rosa Ramírez Fernández, Juan García Gutiérrez, Antonio Moreno Civantos, Margarita Hernando García, Araceli Arce Arnáez, Juan Manuel Sendra Gutiérrez, Rafael Bueno Vallejos

Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

RESUMEN

Fundamento: En el año 1997 (entre el 22 de septiembre y el 14 de noviembre) se efectuó una campaña de vacunación antimeningocócica A+C en la Comunidad de Madrid, en el grupo de edad de 18 meses a 19 años, ante el aumento del número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C presentado en la temporada 1996-97. Este estudio forma parte de la evaluación de dicha campaña.

Métodos: Se ha valorado la evolución de la incidencia de la enfermedad meningocócica, mediante la comparación de tasas; y se ha determinado la efectividad de la vacunación al año (temporada 1997-98) y a los dos años (temporadas 1997-98 y 1998-99) de seguimiento. La efectividad vacunal se ha calculado como $(1 - (\text{Tasa en vacunados} / \text{Tasa en no vacunados})) * 100$.

Resultados: Se ha producido un descenso significativo en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C al comparar las temporadas 1997-98 y 1998-99 con la temporada epidémica (1996-97). La efectividad vacunal a los dos años de seguimiento tras la campaña de vacunación ha sido de un 76.9% para la población global de 18 meses a 19 años y de un 88.5% en el grupo de vacunados entre 15 y 19 años.

Conclusiones: La efectividad vacunal obtenida es compatible con lo descrito en la literatura. La disminución significativa de la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C ha sido debida a la efectividad vacunal obtenida.

Palabras clave: Efectividad vacunal. Vacuna antimeningocócica A+C. Vacuna de polisacárido. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. *Neisseria meningitidis* serogrupo C, subserotipo 2b:P 1.2.5.

ABSTRACT**Evolution of Meningococcal Disease in the Community of Madrid. Efficacy of A+C Meningococcal Vaccination.**

Background: In 1997 (between 22 September and 14 November) an A+C meningococcal mass vaccination campaign was carried out in Madrid, targeting the age group of from 18 months to 19 years of age, in the face of an increase in the number of cases of meningococcal disease caused by serogroup C occurring in the 1996-97 season. This study forms a part of the impact assessment of that campaign.

Methods: The evolution of the meningococcal disease, by means of the comparison of rates of incidence; and the efficacy of the vaccination campaign was determined after one year (1997-98 season) and after two years (1997-98 and 1998-99 seasons) of monitoring. The vaccine efficacy has been calculated as $[1 - (\text{Incidence rate in vaccinated} / \text{Incidence rate in unvaccinated})] * 100$.

Results: A significant drop was registered in the incidence of serogroup C meningococcal disease on comparing the 1997-98 and 1998-99 seasons with the epidemic season (1996-97). The vaccine efficacy after two years of monitoring subsequent to the vaccination campaign was 76.9% for the global population between 18 months and 19 years of age and 88.5% in the group of vaccinated individuals between 15 and 19 years of age.

Conclusions: The vaccine efficacy obtained is compatible with that described in the relevant literature. The significant reduction in the incidence of meningococcal disease caused by serogroup C was due to the vaccine efficacy obtained.

Key Words: Vaccine efficacy. A+C meningococcal vaccine. Polysaccharide vaccine. Serogroup C meningococcal disease. *Neisseria meningitidis* serogroup C, sub-serotype 2b:P 1.2.5.

INTRODUCCIÓN

En la Comunidad de Madrid se detectó a partir de 1995 un incremento paulatino y sostenido del número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C. Durante el primer semestre de 1997, se notificaron 120 casos confirmados microbiológicamente de enfermedad meningocócica, de los cuales 94 se debieron al serogrupo C, siendo la tasa de incidencia para este serogrupo, entre los 18 meses y 19 años de edad, de 5,8 casos por 100.000 habitantes¹. El 66% del total de casos por serogrupo C se observó en el grupo de edad comprendido entre los 18 meses y 19 años de edad. Esta situación también se había observado en diferentes Comunidades Autónomas y a nivel nacional².

En líneas generales, la situación se caracterizó por un aumento de la incidencia en grupos de edad en los que la vacuna podía ser eficaz, por una alta letalidad, por una amplia distribución geográfica que impidió intervenciones dirigidas a colectivos definidos y por el cambio en la cepa circulante por una nueva cepa de serogrupo C (2b:P1.2,5).

Ante esta situación, se decidió efectuar una campaña de vacunación a nivel poblacional, en los grupos de 18 meses a 19 años, que se llevó a cabo entre el 22 de septiembre y el 14 de noviembre de 1997. Tras la campaña se ha mantenido la vacunación de los niños al cumplir los 18 meses.

Durante la campaña se alcanzaron coberturas de vacunación elevadas, próximas al 88% para el conjunto de la población. Estas coberturas superaron el 95% en el grupo de edad de 3 a 16 años, debido a que la campaña se desarrolló fundamentalmente en los centros escolares.

Tras esta intervención, se consideró de especial interés la realización de una serie de estudios que aportasen los elementos necesarios para evaluar la medida adoptada a nivel poblacional. El estudio de efectividad de la vacuna que se presenta a continuación forma parte de dicha evaluación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han determinado los siguientes indicadores:

Tasa de incidencia: Se calculan tasas brutas y específicas por edad para la enfermedad meningocócica con confirmación microbiológica, y para los serogrupos A, B, C, y sin serogrupar. Para el serogrupo C también se ha calculado la tasa de incidencia para la población diana de la campaña (18 meses a 19 años) y para la población no incluida en la campaña (menores de 18 meses y mayores de 19 años).

Los períodos de tiempo estudiados se corresponden con las temporadas 1996-97, 1997-98 y 1998-99 (semanas 41 a 40). Las poblaciones se obtienen del Padrón Municipal de Habitantes del año 1996³.

Riesgo Relativo (RR): Se calcula mediante la distribución de Poisson con el programa Statgraphics, comparándose las tasas de incidencia de la temporada 1996-97 con las de la temporada 1997-98 y 1998-99. También se compara la temporada 1997-98 con la 1998-99.

Letalidad. Se compara la letalidad por enfermedad meningocócica de las tres temporadas, para el total de la enfermedad meningocócica con confirmación microbiológica y por serogrupos, mediante el test de Chi cuadrado de Mantel y Haenszel.

Efectividad vacunal: Se calcula como $[1 - (\text{Tasa en vacunados}/\text{Tasa en no vacunados})] * 100$ o $(1 - \text{RR}) * 100$ ⁴. La determinación de la efectividad de la vacuna se realiza mediante la comparación de la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupos vacunables en población vacunada y no vacunada, a un año y dos años de seguimiento (1997-98 y 1997-99), en el rango de edad de 18 meses a 19 años de edad, en el que se ha efectuado la vacunación. Se interpreta como el porcentaje de reducción del riesgo de enfermedad en vacunados atribuible al efecto de la vacuna.

Para ello se ha seguido a la cohorte vacunada y no vacunada tras la intervención. En el

análisis general no se han incluido en el estudio los niños que se han ido vacunando al cumplir los 18 meses durante el período de seguimiento de la cohorte, debido a que la información sobre la cobertura vacunal en este grupo no está disponible. No obstante, se dispone de una estimación de dicha cobertura que se ha utilizado para determinar la efectividad vacunal en este grupo, de forma aislada.

La población vacunada se ha obtenido a partir de los registros nominal y numérico elaborados tras la campaña de vacunación. La población de niños de 18 meses vacunados tras la campaña se ha estimado mediante la contabilización de las dosis distribuidas al Insalud de vacuna antimeningocócica A+C.

RESULTADOS

Evolución de la enfermedad meningocócica

Se ha producido un descenso en la incidencia de enfermedad meningocócica por Serogrupo C, al comparar las temporadas 1997-98 y 1998-99 con la temporada 1996-97 (tabla 1 y tabla 2).

En la temporada 1996-97 se notificaron 118 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, 21 en la 1997-98 y 31 en la 1998-99. La incidencia fue de 2,35 por 100.000, de 0,42 y de 0,62 respectivamente. Al comparar el riesgo de enfermar por esta causa en las dos últimas temporadas con la temporada epidémica se observa que en la temporada epidémica el riesgo de enfermar fue 5,62 veces mayor que en la temporada 1997-98 y 3,81 veces mayor que en la 1998-99. En esta última temporada se ha producido un aumento no significativo de la incidencia en relación a la temporada anterior, 1997-98. No se han producido cambios en el resto de serogrupos, a excepción del serogrupo B, en el que se observa un incremento en la incidencia no significativo (tabla 2).

El descenso de la incidencia por serogrupo C es más acusado cuando se compara la población diana de la campaña de vacunación en las diferentes temporadas. En este grupo de edad se han notificado 11 casos en la temporada 1998-99, 4 en la 1997-98 y 70 en la 1996-97. El riesgo relativo de enfermar es significativamente más bajo en estas dos últimas temporadas que en la temporada epidémica, tanto en la

Tabla 1

Casos y tasas de incidencia de enfermedad meningocócica. Temporada 1996-97, 1997-98 y 1998-99

SEROGRUPO	1996-1997		1997-1998		1998-1999	
	Casos	Tasas*	Casos	Tasas*	Casos	Tasas*
Serogrupo A	0	0,00	0	0,00	1	0,02
Serogrupo B	49	0,98	55	1,10	61	1,21
Serogrupo C	118	2,35	21	0,42	31	0,62
Serogrupo Y	0	0,00	2	0,04	0	0,00
Sin Serogrupo	7	0,14	6	0,12	10	0,20
Total Confirmados	174	3,46	84	1,67	103	2,05
Sospechas clínicas	98	1,95	38	0,76	35	0,70
TOTAL	272	5,42	122	2,43	138	2,75

* Tasas por 100.000 habitantes.

Tabla 2

Riesgos relativos de padecer la enfermedad meningocócica. Comparación de la temporada 1996-97 con 1997-98 y 1998-99, y de la temporada 1998-99 con 1997-98

SEROGRUPO	RR	RR	RR
	96-97/97-98	96-97/98-99	98-99/97-98
Serogrupo A	—	—	—
Serogrupo B	0,89	0,8	1,11
Serogrupo C	5,62*	3,81*	1,48
Serogrupo Y	—	—	—
Sin Serogrupar	1,17	0,7	1,67
Total Confirmados	2,58*	1,69*	1,23
Sospechas clínicas	2,07*	2,8*	0,92
TOTAL	2,23*	1,97*	1,13

* p<0.01.

Tabla 3

Casos y tasas de incidencia específicas por edad y brutas de la enfermedad meningocócica por serogrupo C. Temporada 1996-97, 1997-98 y 1998-99

GRUPOS DE EDAD	Temporada 1996-1997		Temporada 1997-1998		Temporada 1998-1999		Riesgo Relativo (RR)	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	96-97/97-98	96-97/98/99
De 18 meses a 19 años	70	6,32	4	0,36	11	0,95	17,5*	6,63*
< De 18 meses y > de 19 años	48	1,22	17	0,43	20	0,51	2,8*	2,4*
TOTAL	118	2,35	21	0,42	31	0,62	5,62*	3,81*

* p<0.01.

población diana como en el resto de población (tabla 3).

La incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C ha descendido en la mayoría de los grupos de edad estudiados, al comparar las dos últimas temporadas con la temporada epidémica. Los grupos que más disminuyen la tasa son los incluidos en la campaña de vacunación y en especial, la población comprendida entre 5 y 19 años de edad (tabla 4). De forma paralela al descenso de la incidencia

se observa un descenso del número de fallecidos y de la letalidad (tabla 5).

Efectividad de la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo C

Para el cálculo de la efectividad vacunal se ha seguido a la población que se vacunó antes y durante la campaña, obteniendo la efectividad vacunal para un año de seguimiento (temporada 1997-1998) y para dos

Tabla 4

**Casos y tasas específicas por edad. Enfermedad meningocócica por serogrupo C.
Temporada 1996-97, 1997-98 y 1998-99**

Edad	Temporada 96-97		Temporada 97-98		Temporada 98-99	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1	16	34,13	7	14,93	6	12,80
1 a 4	36	20,05	5	2,78	10	5,57
5 a 9	10	4,02	0	0,00	2	0,80
10 a 14	12	3,98	0	0,00	0	0,00
15 a 19	24	6,00	2	0,50	1	0,25
20 a 24	9	1,99	3	0,66	4	0,89
25 a 44	4	0,26	0	0,00	2	0,13
45 a 64	4	0,35	0	0,00	4	0,35
>64	3	0,44	4	0,58	2	0,29
TOTAL	118	2,35	21	0,42	31	0,62

Tabla 5

Letalidad por enfermedad meningocócica. Temporadas 1996-97, 1997-98 y 1998-99

Serogrupo	Temporada 1996-97		Temporada 1997-98		Temporada 1998-99	
	Fallecidos	Letalidad	Fallecidos	Letalidad	Fallecidos	Letalidad
Serogrupo A	–	–	–	–	0	0
Serogrupo B	3	6,1%	4	7,3%	5	8,2%
Serogrupo C	20	16,9%	2	9,5%	4	12,9%
Serogrupo Y	–	–	0	0	–	–
Sin serogrupar	0	0	0	0	1	10,0%
Total confirmados	23	13,2%	6	7,1%	10	9,7%
Sospechas	5	5,1%	2	5,3%	3	8,6%
TOTAL	28	10,3%	8	6,6%	13	9,4%

años de seguimiento (temporadas 1997-1998 y 1998-1999).

En el primer año de seguimiento tras la vacunación (temporada 1997-1998) se obser-

varon 4 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C (en la población diana de la campaña). Estos casos se produjeron 3 en vacunados y 1 en no vacunados. Las edades de las personas vacunadas han sido 17 años y dos

Tabla 6

Efectividad de la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo C, al año (temporada 1997-98) y a los dos años de seguimiento (temporadas 1997-98 y 1998-99)

Edad de la vacunación	Temporada 1996-97 (un año de seguimiento)					Temporadas 1997-98 y 1998-99 (dos años de seguimiento)				
	Vacunados		No vacunados		EV (%)	Vacunados		No vacunados		EV (%)
	Casos	Tasas	Casos	Tasas		Casos	Tasas	Casos	Tasas	
18 meses a 4 años	2	1,42	0	-	-	3	2,13	0	-	-
5 a 9 años	0	-	0	-	-	1	-	0	-	-
10 a 14 años	0	-	0	-	-	0	-	0	-	-
15 a 19 años	1	0,35	1	1,03	65,4	1	0,35	3	3,89	88,5
5 a 19 años	1	0,12	1	0,94	86,8	2	0,24	3	2,82	91,2
18 meses a 19 años	3	0,31	1	0,76	58,3	5	0,53	3	2,29	76,9

niños de dos años. La no vacunada tenía 18 años. La efectividad de la vacuna en el primer año de seguimiento fue para el conjunto de la población vacunada del 58,3% y del 65,4% para la población vacunada entre 15 y 19 años de edad (tabla 6).

A los dos años de seguimiento se han producido en la población diana de la campaña de vacunación, 8 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, de estos casos 5 se han observado en población vacunada y 3 en población no vacunada. La efectividad de la vacuna ha sido para el conjunto de la población vacunada del 76,9% y del 88,5% en el grupo de vacunados entre 15 y 19 años (tabla 6).

También se ha calculado la efectividad de la vacuna, a los dos años de seguimiento en el grupo de 18 meses de edad, teniendo en cuenta tanto los que fueron vacunados durante la campaña como con posterioridad. En esta población se han producido 9 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, 7 en niños vacunados (incidencia de 12,13 por 1000.000 habitantes) y 2 en niños no vacunados (incidencia de 2,73 por 100.000 habitantes). En este grupo de población la vacuna no

parece producir una protección adecuada frente a la enfermedad.

Si consideramos tanto los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C como por serogrupo A (se ha producido un caso por este serogrupo en la temporada 1998-99), la efectividad de la vacuna aumenta (ya que el caso se produjo en una niña no vacunada), siendo del 82,6% para el conjunto de la población vacunada y del 47% para el grupo de vacunados entre 18 meses y 4 años.

DISCUSIÓN

La incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C ha descendido de forma significativa, tras la campaña de vacunación. Este descenso ha sido más marcado en la población diana (población comprendida entre 18 meses y 19 años de edad) que el observado en el resto de la población. En la temporada 1998-99 se ha producido un aumento de la incidencia, no significativo, al compararse con la temporada 1997-98. No se han detectado cambios significativos en la enfermedad meningocócica debida a otros serogrupos.

Tal vez uno de los aspectos más importantes a destacar, tras la campaña de vacunación, ha sido el descenso en la letalidad de la enfermedad meningocócica por serogrupo C. Esta letalidad durante la temporada epidémica, fue superior en nuestro medio a la detectada por otras Comunidades Autónomas^{5,6} y a la descrita en otros países⁷.

En relación a la eficacia de la vacuna anti-meningocócica A+C, se sabe que la misma tiene un elevado efecto protector en los estudios de seroconversión, aunque es difícil precisar su magnitud en condiciones reales debido a la baja frecuencia de la enfermedad meningocócica y al escaso número de casos observados en los diferentes estudios⁸.

En nuestra Comunidad se produce la misma situación, por lo que para contar con suficientes efectivos se ha realizado un seguimiento de dos años. La efectividad de la vacuna frente a la enfermedad por serogrupo C ha sido para la población vacunada de 18 meses a 19 años de edad del 76,9% y del 88,5% para los vacunados de 15 a 19 años. Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios a nivel internacional, en los que las diferencias en cuanto a metodología y grupos de edad no permiten una comparación estricta^{7,9}; aunque los valores son algo inferiores a los observados en otras Comunidades Autónomas^{5,6,10}, si bien la metodología y los períodos de seguimiento no han sido similares.

En el grupo de 18 meses a 4 años (cuando se calcula la efectividad para los serogrupos A y C) se presenta una menor efectividad vacunal, lo que coincide con lo descrito en la literatura^{7,9}; y con los resultados del estudio de seroconversión y duración de la inmunidad realizado en la Comunidad de Madrid¹¹, que se publica también en este número de la revista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Informe: La Enfermedad Meningocócica en la Comunidad de Madrid. 1997. Vol 5, núm 4, abril 1997

2. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eurosurveillance*, Vol 2, núm 10, octubre 1997.
3. Estadística de Población de la Comunidad de Madrid. 1996. Tomo 1. Características demográficas básicas.
4. Oreste WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ and Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull Wld Hlth Org*. 1985; 63 (6): 1055-68.
5. La campaña de vacunación frente al meningococo C: resultados y primera evaluación. *Bol Epidemiol Semanal* 1996, vol 4 núm 46.
6. González de Aledo A y García Merino J. Evolución epidemiológica de la meningitis C y finalización de la campaña de vacunación. *Boletín epidemiológico de Cantabria*, núm 3, 1999.
7. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, et al. Impact of a mass immunization campaign serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull WHO* 1996; 74(4): 407-11.
8. González Enríquez J, García Comas L, Alcaide Jiménez JF, Sáenz Calvo A y Conde Olasategui J. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 103-126.
9. Rosenstein N, Levine O, Taylor JP, Evans D, Plikaytis BD, Wenger JD and Perkins BA. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA* 1998; 279 (6):435-439.
10. Campaña de vacunación frente al meningococo C en La Rioja y evaluación del efecto a 30 de septiembre de 1997. *Boletín epidemiológico*. Gobierno de La Rioja, núm 117, noviembre 1997.
11. L. García Comas, R. Ramírez Fernández, R. Castañeda López, JC Sanz Moreno, J Vázquez Moreno, MD Lasheras Carbajo, J Jover Ibarra. Estudio de eficacia y duración de la inmunidad de la vacuna frente al meningococo serogrupo A y C. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74: 425-431.