

# Revista Española de Salud Pública



VOLUMEN 72

NÚMERO 5

Septiembre-October 1998

## PRESENTACIÓN

Presentación de la Primera Jornada sobre Enfermedad Meningocócica en España. **389**

## PONENCIA

Evaluación de la campaña de vacunación de la enfermedad meningocócica en Galicia. Metodología empleada, ventajas e inconvenientes. Estudio de portadores. **A Malvar Pintos A. 393**

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

Eficacia de seroconversión y duración de la inmunidad de la vacuna frente al meningococo serogrupo C. Estudio incluido dentro de la evaluación de la vacunación masiva de la población de Madrid comprendida entre 18 meses y 19 años de edad. **R**

**Ramírez Fernández. 401**

Actividad bactericida frente a la Neisseria Meningitidis serogrupo C en población vacunada y no vacunada de Andalucía. **E Delgado**

**Torralbo, S Berrón, J García León, J González Enríquez y F Martínez Navarro. 407**

Efectividad de la seroconversión de la vacuna frente a Neisseria Meningitidis serogrupo C, y duración de los niveles de anticuerpos en la Comunidad Autónoma de Extremadura. **JM Ramos-Aceitero. 411**

Efectos de vacuna de la enfermedad meningocócica en Cantabria. **A González de Aledo Linos y J García Merino. 415**

Metodología del estudio de anticuerpos pre y post-vacunación frente al meningococo serogrupo C. **I Espín Ríos, A García Fulgueiras, J Vázquez Moreno, C Navarro Sánchez, T Rodríguez González, JA Navarro Alonso y D Pérez Flores. 419**

Efectividad de la campaña de inmunización masiva contra el meningococo (serogrupo C): en la Comunidad Autónoma del País Vasco. **X**

**Ellexpe Uriarte. 423**

Interpretación de los resultados de laboratorio de estudios de protección tras la vacuna polisacárida frente a Neisseria Meningitidis. **S**

**Berrón Morato, JC Sanz Moreno, E Martín García, C Salcedo Peláez, MP Bermúdez Saugar y JA Vázquez Moreno. 431**

## ESTUDIO DE LABORATORIO CON BAJO RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO APLICABLES EN ENFERMOS. UTILIZACIÓN DE LA PCR

Diagnóstico de la enfermedad meningocócica por PCR. **G Prats, N Margall y M Majó. 435**

Utilización de la PCR para la caracterización de las cepas. **S Berrón y JA Vázquez Moreno. 437**

## OTROS ESTUDIOS EN MARCHA

La enfermedad meningocócica en España. Cambio en su patrón etiológico como problema de salud emergente. **S Mateo Ontañón. 439**

Factores predictores de la aparición de casos secundarios de enfermedad meningocócica en Barcelona. Epidemiología de la enfermedad. **A Orcau Palau y H Pañella. 443**

Encuesta de portadores y caracterización de cepas circulantes de Neisseria Meningitidis en Extremadura. **AI Peralta Peralta. 451**

Validación del registro de enfermedades de declaración obligatoria para la enfermedad meningocócica mediante la metodología de captura-recaptura. **H Pañella Noguera, A Orcau y P Muñoz. 455**

Encuesta de portadores de Neisseria Meningitidis en el área de salud de Gran Canaria. **A García Rojas, A Bordes Benítez, B Lafaga**

**Capuz, J Vázquez Moreno y E López Villarrubia. 459**

## CONCLUSIONES

Conclusiones de la Primera Jornada sobre la enfermedad meningocócica en España. **FA Babín Vich. 463**

## RECENSIONES

Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. **Editor Salleras Sanmartí L. 465**

## PRESENTACIÓN

### PRESENTACIÓN

La enfermedad meningocócica, con presencia constante en nuestro país, ha pasado de un predominio del serogrupo B a un incremento creciente del serogrupo C, de forma que en la temporada epidemiológica 1996/97 el 60% de los casos diagnosticados fueron causados por *Neisseria Meningitidis* del serogrupo C, con un predominio del subtipo C:2b:P.2,5. La Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, aplicando la definición de caso recogida en los protocolos de la misma, puso en marcha un sistema de información rápido, con recogida de datos semanal e individualizada.

Ante la situación creada, las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas, pusieron en marcha una serie de medidas en relación con la prevención de la enfermedad y los estudios pertinentes para evaluar las medidas adoptadas.

La Sociedad Española de Epidemiología, en su reunión anual, formó un grupo de trabajo cuyo objetivo era agrupar a los diferentes epidemiólogos preocupados por conocer las metodologías empleadas, ventajas

e inconvenientes, reproducibilidad, etc, de los estudios realizados, de forma que los resultados puedan ser comparables.

Conscientes de que este trabajo sería de gran utilidad en el marco de las Administraciones Sanitarias, y con la colaboración de la Subdirección de Epidemiología Promoción y Educación para la Salud, y de la Subdirección de Epidemiología e Información Sanitaria implicadas en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la Sociedad Española de Epidemiología y el Centro Nacional de Epidemiología organizaron una jornada de reflexión dirigida a los epidemiólogos interesados en el problema, para intercambiar información sobre los estudios que se encuentran en marcha, con el fin de que puedan aportar información útil con metodología comparable. Esta jornada se celebró el 5 de febrero de 1998 en la Escuela Nacional de Sanidad, con el programa y la participación de las personas que se detalla más adelante. El contenido de las diferentes intervenciones conforman el contenido de este número de la Revista Española de Salud Pública.

## PROGRAMA

**Inauguración:** Juan José Francisco Polledo. Director General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo.

**Evaluación de la campaña de vacunación de la enfermedad meningocócica en Galicia. Metodología empleada, ventajas e inconvenientes. Estudio de portadores.** Ponente: Alberto Malvar Pintos. Comunidad Autónoma de Galicia.

**Mesa Redonda: Estudios sobre efectividad de la vacuna. Diseños y metodología.** Moderador: Enrique Gil López. Subdirector General de Epidemiología, Promoción y Educación para la Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo.

### Temas y Ponentes

- **Seroconversión y duración de la vacuna antimeningocócica.** Rosa Ramírez Fernández. Comunidad Autónoma de Madrid.
- **Actividad bactericida frente a la Neisseria Meningitidis Serogrupo C en población vacunada y no vacunada en Andalucía.** Elena Delgado Torralbo. Comunidad Autónoma de Andalucía.
- **Efectividad de la vacuna.** Julián Mauro Ramos Aceitero. Comunidad Autónoma de Extremadura.
- **Efectos de la vacuna de la enfermedad meningocócica.** Álvaro González Aledo. Comunidad Autónoma de Cantabria
- **Anticuerpos pre y post vacunal frente al meningococo serogrupo C.** María Isabel Espín Ríos. Comunidad Autónoma de Murcia.
- **Efectividad de la campaña de vacunación frente al meningococo C.** Xabier Elexpe Uriarte. Comunidad Autónoma Vasca.
- **Interpretación de los resultados de laboratorio de estudios de protección frente a la vacuna.** Julio Vázquez Moreno. Centro Nacional de Microbiología.

**Mesa redonda «Estudios de laboratorio aplicables en enfermos con bajo rendimiento diagnóstico. Utilización de la PCR».** Moderadora: Concepción Grau Olive. Subdirectora General de Laboratorios y Servicios en Salud Pública. Instituto de Salud Carlos III.

### Temas y Ponentes

- **Diagnóstico de la enfermedad meningocócica por PCR.** Guillermo Prat i Pastor. Hospital de San Pablo. Barcelona.
- **Utilización de la PCR para la caracterización de las cepas.** Julio Vázquez Moreno. Centro Nacional de Microbiología.

**Mesa redonda «Otros estudios en marcha».** Moderadora: Herme Vanaclocha Luna. Sociedad Española de Epidemiología.

**Temas y ponentes**

- **La enfermedad meningocócica en España. Cambio en su patrón etiológico como problema emergente.** Estudio Coordinado. Salvador de Mateo Ontañón. Centro Nacional de Epidemiología.
  - **Factores predictores de la aparición de casos secundarios de la enfermedad meningocócica en Barcelona.** Angeles Orcau Palau. Delegación Territorial de Barcelona.
  - **Factores pronósticos de la enfermedad meningocócica.** Javier Guillén Enríquez. Dirección General de Salud Pública de Andalucía.
  - **Estudios de portadores y caracterización de cepas.** Ana Isabel Peralta Peralta. Comunidad Autónoma de Extremadura.
  - **Validación del registro de la enfermedad meningocócica. Método captura-ptura: modelo log-lineal.** Helena Pañella Noguera. Instituto Municipal de Sanidad. Barcelona.
  - **Incidencia de portadores en un área de Las Palmas.** Amós García Rojas. Comunidad Autónoma de Canarias.
- Coloquio y conclusiones de la jornada.** Francisco Babín Vich. Subdirector General de Epidemiología e Información Sanitaria. Instituto de Salud Carlos III.

**PONENCIA****EVALUACIÓN DE LA CAMPAÑA DE VACUNACIÓN DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN GALICIA. METODOLOGÍA EMPLEADA, VENTAJAS E INCONVENIENTES. ESTUDIO DE PORTADORES****Alberto Malvar Pintos.**

Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad Autónoma de Galicia.

**INTRODUCCIÓN**

Durante la temporada 1995/96 se observó en Galicia un importante aumento del número de casos de enfermedad meningocócica (EM), debido fundamentalmente a la nueva cepa C:2b:P1.2,5<sup>1</sup>. La magnitud de este aumento, la distribución geográfica de los casos y la existencia de vacuna frente al serogrupo C, propició que la Dirección Xeral de Saúde Pública estudiase diferentes estrategias de control y acabase recomendando una campaña de vacunación, con carácter excepcional y dirigida a los residentes en Galicia que durante su desarrollo (diciembre de 1996 y enero de 1997) tuviesen entre 18 meses y 19 años de edad<sup>2</sup>. Así mismo, se consideró oportuno aprovechar la afluencia de los niños a los centros de vacunación para realizar un estudio de portadores de la cepa C:2b:P1.2,5 en dos áreas, una de baja y otra de alta incidencia de EM.

En esta intervención se comenta, primero, la evolución de la EM en el primer año de seguimiento tras la campaña, 1997. Luego, lo que llamamos resultado de la campaña,

con el que intentamos aproximar el beneficio sanitario debido a ella. Para finalizar, se recogen las conclusiones del estudio de portadores realizado a la par que la campaña de vacunación.

**Evolución de la enfermedad meningocócica tras la campaña de vacunación**

Según los datos disponibles en enero de 1998, durante 1997 se observaron en Galicia 10,8 casos de EM por cien mil habitantes ( $c/10^5h$ ), incidencia menor que la observada durante 1996 (14,8  $c/10^5h$ ), si bien se mantuvo por encima de la de 1995 y los años anteriores (menos de 5  $c/10^5h$ )<sup>2</sup>. El descenso ocurrió fundamentalmente en la segunda mitad del año y se puede atribuir, como vemos en la tabla 1, a la disminución de la EM debida al serogrupo C, ya que la incidencia de la debida al serogrupo B y la de los casos en los que hay sospecha clínica y no aislamiento del meningococo (en la tabla, serogrupo «desconocido»), se mantuvieron en niveles semejantes. También disminuyó la mortalidad; de 19 casos en 1996 (15 por serogrupo C) se pasó a 9 (6 de ellos por serogrupo C), por lo que también en este caso parece posible atribuir su descenso al del serogrupo C. La letalidad, en cambio, no mostró un descenso tan acusado.

Correspondencia:

D. Alberto Malvar Pintos

Dirección General de Salud Pública

Consejería de Sanidad y Servicios Sociales

Avda. Camino Francés, 10 Bajo

15771 Santiago de Compostela

Correo Electrónico: dxsp18@jet.es

La sola observación de comportamientos como el descrito nada dicen, sin embargo, de la posible responsabilidad que en ellos pudiera tener la campaña de vacunación. Descensos semejantes, de un año para otro, seguidos de un nuevo aumento de la incidencia, pudieron observarse durante la epidemia de los años 70-80<sup>2</sup>. (Del mismo modo que la incidencia no hubiese variado, o incluso hubiese aumentado ligeramente, no sería indicio suficiente para calificar negativamente el resultado de la campaña de vacunación).

De hecho, sólo podemos valorar el papel de la campaña, sin tener en cuenta la condición de vacunados o no vacunados de los casos y la población, mediante el estudio de la distribución por edad de los casos de EM, ya que es ésta la única característica relacionada con la campaña. (Consideramos que, por su baja frecuencia, carecen de relevancia poblacional las inmunopatías en las que está recomendada la vacunación<sup>3</sup>).

La distribución por edad de los casos de EM es muy característica<sup>4</sup>. Las mayores incidencias ocurren en los menores de cinco años, especialmente en los más pequeños, y suelen suponer alrededor de la mitad de los casos. Por otro lado, cerca de 2/3 de éstos

suelen ocurrir en el grupo de edad que llamaremos «vacunable» (2 a 19 años). Como vemos en la tabla 1, éstas son también las características de la distribución por edad observada en Galicia durante 1996, tanto para toda la EM como para la debida al serogrupo C. Asimismo, distribuciones semejantes fueron observadas en otras comunidades en las que la incidencia de EM también aumentó debido a la C:2b:P1.2,5<sup>5-7</sup>.

La distribución por edad de los casos de EM observada en 1997, también expuesta en la tabla 1, es sólo ligeramente diferente a la observada en 1996, si bien con incidencias menores en todos los grupos de edad, salvo en los mayores de 19 años, que duplican su incidencia y triplican su participación en la enfermedad. La distribución por edad de los casos de enfermedad debida al serogrupo C es, en cambio, radicalmente diferente: más del 40% de los casos ocurren en menores de 2 años, un 25% en mayores de 19 y en edades vacunables sólo 1/3 de ellos, mientras en 1996 habían alcanzado los 2/3. También en Cantabria<sup>5</sup> y La Rioja<sup>7</sup>, tras la campaña de vacunación, se observó la misma alteración en la distribución por edad de los casos debidos al serogrupo C.

La importante discrepancia entre las distribuciones de edad de la EM considerada en

**Tabla 1**  
Enfermedad meningocócica en Galicia. Años 1996 y 1997

Srg. <sup>a</sup> Let. <sup>b</sup>	Año 1996						Año 1997					
	B = 1,3 ; C = 6,3 ; desconocido = 6,8 Lg = 4,8%; Lc = 8,7%						B = 1,4 ; C = 3,3 ; desconocido = 6,0 Lg = 3,0%; Lc = 6,8%					
	Toda la EM			Serogrupo C			Toda la EM			Serogrupo C		
Edad (años)	casos	tasa <sup>c</sup>	%	casos	tasa <sup>c</sup>	%	casos	tasa <sup>c</sup>	%	casos	tasa <sup>c</sup>	%
< 2	88	222	22	44	111	26	74	188	25	37	94	42
2-4	107	166	27	42	65	24	63	98	22	13	20	15
5-9	84	71	21	28	24	16	64	54	22	6	5	7
10-14	47	30	12	18	11	10	18	11	6	2	1	2
15-19	42	20	11	25	12	15	21	10	7	9	4	10
> 19	26	1	7	15	1	9	52	2	18	21	1	24
Total	394	14.8	100	172	6.3	100	292	10.8	100	88	3.3	100

(a) Serogrupos: tasas brutas por 105 h ; (b) Letalidad: general —Lg— y por serogrupo C —Cl ; (c)  $\epsilon/10^5$  h.

conjunto y de la debida a serogrupo C, podría deberse a un fenómeno que dimos en llamar «subdetección de meningococos en vacunados» y que caracterizamos con las cuatro observaciones siguientes: (i) en los no vacunados (*ie*, los que no tenían -durante la campaña, la edad en la que se recomendaba la vacunación), la proporción de casos en los que la sospecha de EM se confirmó microbiológicamente (capacidad de «detección») fue, en 1997, la misma que en 1996; (ii) en los no vacunados, la capacidad de detección observada en 1997 también fue semejante a la observada en 1996 en ese mismo intervalo de edad; (iii) en los vacunados, la capacidad de detectar serogrupo B en 1997 fue consistente con la observada en 1996 en su mismo intervalo de edad; (iiii) en los vacunados, excluidos los casos debidos al serogrupo B, la capacidad de detección observada en 1997 fue cuatro veces menor que la observada en 1996 en su mismo intervalo de edad. Esta concentración de la subdetección en vacunados, unida a que la cantidad y la distribución geográfica de los casos no parecían fácilmente explicables por otro microorganismo, nos hizo considerar la posibilidad de que la vacuna, además de evitar cualquier manifestación de enfermedad en algunos individuos, pudiera en otros entorpecer la evolución clínica dificultando, además, el aislamiento del meningococo. Por este motivo, se ha iniciado un estudio con la intención de determinar el carácter meningocócico de esos casos (mediante PCR) y, si éste se confirma, comparar la gravedad clínica y la capacidad bactericida del suero de vacunados y no vacunados.

### EVALUACIÓN DEL RESULTADO DE LA CAMPAÑA

**Evaluación directa y poblacional.** Consideraciones como la precedente sólo nos permiten afirmar, y ello asumiendo unas determinadas condiciones de variación en la distribución por edad de la EM, que la campaña de vacunación ha sido efectiva. Sin embargo, el objetivo de la campaña es evitar

que se produzcan casos de enfermedad (o muertes, o que se ganen APVP, o, ahora lo vemos, si se constata el carácter meningocócico de la subdetección, disminuir la gravedad de los casos); por lo que el resultado de la misma ha de ser evaluado en estos términos. Otras medidas relacionadas con la campaña, como la efectividad de la vacunación (que habla de la eficacia de la vacuna y las condiciones en que fue aplicada) o la cobertura (que evalúa, por ejemplo, los medios empleados en la captación de vacunados), son también interesantes, pero por sí mismas no son el resultado de la campaña. Es más, nosotros las consideramos como componentes de este resultado, al que, entre otras conceptualizaciones posibles, entendemos constituido por tres elementos: la cobertura vacunal, la efectividad de la vacuna y la incidencia de la enfermedad observada durante el seguimiento.

Si la vacuna sólo afecta a la susceptibilidad del vacunado y no interfiere la transmisión de la infección, estos tres elementos contribuyen al resultado en el mismo sentido, de forma proporcional y de modo independiente. De tal suerte que el resultado será mejor, se evitarán más casos, cuanto mayor sea la cobertura (hay mayor número de individuos protegidos), la efectividad de la vacuna (es mayor la protección) y la incidencia de la enfermedad (hay más casos que evitar). Este modo de entender el resultado de una campaña de vacunación, que fue el que se utilizó en su momento para decidir entre diferentes estrategias de control, conduce a que la evaluación se realice desde una perspectiva que llamaremos directa, basada en la comparación de la incidencia de enfermedad en los vacunados y los no vacunados. (Es el diseño tipo I de Halloran y Struchiner<sup>8</sup>).

En cambio, si la vacuna además de afectar la susceptibilidad interfiere en la transmisión de la infección, los tres elementos mencionados pierden su independencia, ya que la vacunación de unos disminuiría las posibilidades de enfermar de quienes no se vacunan, debido a que será menor la probabilidad de

mantener un contacto efectivo desde el punto de vista de la transmisión<sup>9</sup>. En estos casos, por efecto de la inmunidad de grupo, mayores coberturas producirán incidencias menores en los no vacunados, por lo que no se podrá evaluar el resultado de una campaña sólo con la información obtenida en los miembros de la población en la que se llevó a cabo —que lo subestimaría; habrá que adoptar, pues, una perspectiva diferente, que llamaremos poblacional, en la que es necesaria información de lo ocurrido en una población diferente. (Es el diseño III de Halloran y Struchiner<sup>8</sup>).

Esta última perspectiva de evaluación es la que, creemos, conviene a la enfermedad meningocócica, ya que se ha observado que la vacuna frente al serogrupo C reduce la duración del estado de portador<sup>10</sup>, lo que bien podría disminuir la probabilidad de exposición efectiva de los contactos no vacunados. Sin embargo, carecemos de una población control que sea comparable con la población en la que se realizó la campaña; es decir, que sean semejantes tanto en las características que determinan la difusión de la infección (de tal modo que la población control esté sometida, durante todo el período de seguimiento, al riesgo de enfermedad que se habría observado en la población en la que se realiza la campaña si ésta no se hubiese llevado a cabo), como en la distribución de los factores que determinan la susceptibilidad a la enfermedad. Las poblaciones, además, no deben interactuar en términos de transmisión, y en ellas la definición y búsqueda de casos han de ser similares<sup>11</sup>.

En nuestro caso, lamentablemente, no podemos utilizar como control ninguna población diferente a la de Galicia (las de nuestro entorno tradicionalmente han manifestado intensidades diferentes de EM y, en la actualidad, están vacunadas en mayor o menor medida), ni podemos utilizar tampoco sus antecedentes históricos, ya que la cepa es necesariamente diferente a las del serogrupo B que eran responsables de la EM en años

anteriores, las condiciones sociales que permiten la difusión de la infección cambiaron y, además, la metodología de predicción son ineficientes a un plazo tan largo como el que parece exigir la enfermedad. Para finalizar, se ha propuesto un método para estimar la incidencia de la población control a partir de la incidencia observada en la población de la campaña, pero la EM no cumple al menos dos de los supuestos del método<sup>12</sup>: que infección y enfermedad coincidan, y que siga un modelo de transmisión del tipo Susceptible-Infectado-Recobrado, puesto que se puede adquirir la condición de resistente sin haber sido infectado, debido a la inmunización cruzada por *N. lactamica* o por cepas de meningococos no-capsulados<sup>10</sup>.

Por lo tanto, al no poder realizar una evaluación poblacional del resultado de la campaña, tendremos que conformarnos con una evaluación directa, y tener presente que da lugar a una subestimación del resultado poblacional en presencia de inmunidad de grupo.

**Evaluación directa del resultado.** La evaluación directa del resultado se basa en la comparación de la incidencia de la enfermedad en vacunados y no vacunados, miembros ambos de una misma población. Para evitar que la evaluación resulte sesgada, habrá que asumir, además de que la población es cerrada a efectos de la transmisión, que la exposición de vacunados y no vacunados es comparable, que la vacunación es «aleatoria» y que el efecto de la vacuna es homogéneo<sup>13</sup>.

El diseño que mejor garantizaría la comparabilidad de la exposición entre vacunados y no vacunados, sería alguno de los basados en la medición de las tasas de ataque secundarias en grupos de mezcla de tamaño pequeño (hogares, aulas, colegios, etc...)<sup>14</sup>; pero, en la EM, los casos secundarios ocurren con una frecuencia muy baja<sup>15</sup> y, además, las estrategias de control de la enfermedad van dirigidas precisamente a evitar que ocurran<sup>3</sup>. No pudiendo controlar la exposi-

ción con el diseño, la evaluación ha de afrontar dos problemas, la baja incidencia de la enfermedad y la posible existencia de bolsas de no vacunados.

Se ha afirmado, al parecer de modo arbitrario, que es necesaria una tasa de ataque de al menos un 5% durante el seguimiento, para garantizar la comparabilidad en la exposición de vacunados y no vacunados<sup>16</sup>. En simulaciones que utilizan el SIR como modelo de transmisión, se ha observado que ese umbral, en general insuficiente, varía según ciertas características de la población, y que la exigencia es menor a medida que aumenta la inmunidad de fondo, bien de forma natural o por vacunación<sup>16</sup>. Estas consideraciones son comprometedoras cuando se trata de EM, ya que su incidencia es netamente inferior a la propuesta, aun considerando los grupos de edad con mayor riesgo. Sin embargo, aunque pueden no ser del todo generalizables los hallazgos obtenidos con un modelo SIR, que la EM no cumple, la cobertura en Galicia es elevadísima, especialmente en quienes, entre los vacunables, tienen mayor riesgo de enfermar, por lo que no nos parece que la baja incidencia de la EM suponga un problema grave para la comparabilidad en la exposición de vacunados y no vacunados<sup>3</sup>.

Este mismo argumento, la elevada cobertura alcanzada, sirve para relativizar la influencia de las posibles bolsas de no vacunados que pudiesen existir, y que tendrían mayor o menor relevancia dependiendo de la inmunidad de grupo que pueda generar la vacuna. Pero, además, el problema que podrían suponer las bolsas de vacunados se ve disminuido también porque el protocolo de control de la EM recomienda la vacunación de los no vacunados del entorno de los casos.

Por vacunación aleatoria se entiende que la decisión de vacunarse ha de ser independiente de la susceptibilidad individual, de tal modo que los grupos vacunado y no vacunado sean igualmente suscepti-

bles. Como en la EM, salvo la edad, sólo ciertas inmunopatías indican una susceptibilidad diferente, y estas son raras y en todo caso indican la vacunación, podemos asumir que no habrá diferencias de susceptibilidad en favor de los vacunados. La edad, se trata en el análisis.

Un problema difícil de catalogar como relacionado con la exposición o la susceptibilidad, es el definido por la variación de la incidencia de enfermedad en las diferentes estaciones del año y también en el espacio. La catalogación es difícil por la falta de relación estacional entre la prevalencia de portadores y la incidencia de la enfermedad<sup>10</sup>, así como por la ausencia de un conocimiento preciso del por qué enferman los que enferman y otros no lo hacen<sup>10</sup>. En Galicia, como la campaña duró cerca de dos meses y se realizó en la época de mayor riesgo, bastantes individuos vivieron como no vacunados el momento de más riesgo para, luego, una vez vacunados, experimentar como tales la época del año con menor riesgo de enfermedad. Para tratar este problema utilizamos un denominador en personas-semana. Es menor el problema que plantean las diferencias geográficas del riesgo, ya que la cobertura vacunal es uniforme en todo el territorio gallego.

Para finalizar, las vacunas utilizadas no tienen efecto homogéneo: su capacidad de protección y la duración de ésta varían con la edad<sup>17</sup>. El efecto de estas diferencias intentaremos controlarlo especificando el resultado observado en diferentes grupos de edad, y analizándolo en períodos de un año de duración. La presente exposición hace referencia al primero de estos períodos.

**Métrica.** Entendido como casos evitados, el resultado de la campaña lo definimos como el número de casos que habrían de ocurrir en los vacunados para que la incidencia de la EM en ellos fuese igual a la observada entre los no vacunados. Para su cálculo habremos de disponer de datos sobre la inci-

dencia de la enfermedad, sobre el estado vacunal de los casos y sobre la distribución de la vacunación en la población.

La incidencia de la enfermedad se conoce por la vigilancia activa diaria que, sin interrupción, se desarrolla en los hospitales de Galicia desde el comienzo de la temporada 95/96. La vigilancia se basa en la sospecha clínica (meningitis bacteriana, petequias), tras la que se estudia el estado vacunal del caso. En principio, la sospecha debería ser independiente de la condición de vacunado o no vacunado del enfermo, ya que surge tras conocer los resultados del LCR y/o la presencia de petequias. (La independencia entre sospecha y estado vacunal, que se exige para que no se dé un sesgo de sobrevaloración de la vacuna, quizá se vea afianzada en nuestro caso puesto que, como veremos, la efectividad de la vacuna es mayor si se mide sólo con los casos confirmados, circunstancia semejante a la ocurrida recientemente en Canadá en el primer año de seguimiento<sup>18</sup>). Se utilizan dos definiciones de caso, una «específica» y otra «sensible» que se exponen en la tabla 2, al igual que las de caso vacunado y caso no vacunado.

La distribución de la vacunación en la población la conocemos por el sistema de registro numérico empleado en la campaña. Según él, todos los puntos de vacunación remitirían, cada semana, el número

de individuos vacunados en los siguientes grupos de edad: menores de 3 años (donde se acabó alcanzando una cobertura del 86%), de 3 a 5 años (cobertura final del 99%), de 6 a 13 años (97%), de 14 a 17 años (84%) y de 18 y 19 años (47%). La cobertura total al final de la campaña fue del 86%. En este apartado, carecemos de información sobre los que, en edad vacunable y no vacunados en su mayoría, viajaron a Galicia durante 1997. Para incluirlos en el análisis habríamos de disponer de su número, distribución por edad y momento y duración de la estancia, para traducirlo en personas semanas. Sin embargo, como su magnitud es relativamente pequeña y en su mayoría acuden en la época en la que se ha observado un riesgo menor de enfermedad, consideramos que su exclusión en nada altera el análisis.

En la tabla 2 se recogen, divididas en tres grupos de edad (los anteriores, tras excluir los menores de 2 años, porque se hará un análisis separado, y agrupando los de 14 a 19 años, puesto que en un grupo no hay casos del serogrupo C) y las poblaciones de personas-semana vacunadas y no vacunadas acumuladas en el transcurso de 1997. También se recogen, para las definiciones específica y sensible, el número de casos y la incidencia por cien mil en vacunados y no vacunados, así como la efectividad vacunal y los casos evitados.

**Tabla 2**  
**Resultado (provisional) de la campaña tras un año de seguimiento**

Edad (años)	Población <sup>c</sup>		Definición específica <sup>a</sup>							Definición sensible <sup>b</sup>				
			casos		tasa			casos		tasa				
	vac	no	vac <sup>d</sup>	no <sup>d</sup>	vac	no	EV <sup>f</sup>	CE <sup>g</sup>	vac	no	vac	no	EV	CE
2-5	4276687	251632	6	10	5.1	143	96	164	39	16	33	229	86	233
6-3	10857802	248136	1	4	0.3	58	99	174	62	6	21	87	76	201
14-19	8856297	4155309	1	8	0.4	7	94	16	6	13	3	11	78	22
SUMA			8	22				354	107	35				

(a) Definición específica: caso del serogrupo C; ie. aislamiento de meningococo en lugar normalmente estéril.

(b) Definición sensible: caso del serogrupo C o sospecha clínica de EM; (c) población en personas-semana;

(d) Caso vacunado: si recibió la vacuna y enfermó después de 15 días; (e) caso no vacunado: siendo vacunable, no recibió la vacuna o lo hizo y enfermó antes de 5 días; (f) EV: efectividad vacunal, expresada en porcentaje; (g) CE: casos evitados.

## COMENTARIO

Haber medido el resultado de la campaña como casos evitados permite estimar la magnitud del beneficio alcanzado tras la campaña de vacunación, además de que hace posibles ulteriores estudios de carácter económico. Sin embargo, el valor concreto del resultado hay que matizarlo. Primero, en su definición no hay correspondencia con lo que habría ocurrido durante 1997 si no se hubiese realizado la vacunación, auténtico referente de la evaluación de la campaña, especialmente si la vacuna produce inmunidad de grupo. Además, su valor depende en gran medida de la estratificación utilizada. La que presentamos fue impuesta por el sistema de información de la campaña, que iba dirigido a conocer sus progresos semana a semana, para poder intervenir si fuese necesario. De todos modos se corresponde bastante bien con lo que sabemos sobre la distribución de la susceptibilidad a la EM y del comportamiento de la vacuna.

El valor del resultado podría, también, infra o sobrevalorar el papel de la campaña, si hubiese errores en la medición de la incidencia o el estado vacunal de vacunados y no vacunados, así como si estos grupos no son comparables en exposición o susceptibilidad. Por último, recordamos que esta evaluación es sólo la primera de una serie con la que se podrá tener mejor información sobre el comportamiento de la vacuna (que pierde eficacia con el paso del tiempo) y el resultado de la campaña.

Teniendo presente lo dicho, creemos que se puede concluir que durante el primer año la campaña ha obtenido un buen resultado, incluso superior al establecido como objetivo<sup>19</sup>, aun considerando la definición específica. En cuanto a la efectividad, también se mantuvo en los niveles esperados, si bien más bajos cuando utilizamos la definición sensible. La discrepancia entre la efectividad, que es mayor cuando utilizamos la definición específica, y el resultado, que es mayor cuando usamos la definición sensible, se debe a la

mayor cantidad de enfermedad que asume la definición sensible, y a que ese exceso de enfermedad, que en parte fue descrito como subdetección, ocurre preferentemente en vacunados.

## Estudio de Portadores

Como se dijo, durante la campaña de vacunación se realizó, también, un estudio de portadores de la cepa epidémica. Se tomaron dos muestras independientes entre los que acudían a vacunarse, una en la zona de alta incidencia y otra en la de baja. El estudio microbiológico fue diseñado y realizado por el Laboratorio de Meningococos del Centro Nacional de Microbiología.

Como el diseño del estudio ya fue resumido en otro lugar<sup>20</sup>, se resumen ahora sus conclusiones, apoyándolas con la tabla 3, donde se exponen las prevalencias observadas en los distintos grupos de edad en las dos áreas:

## Conclusiones del estudio de portadores

- La prevalencia de portadores de la cepa C: 2b:P1.2,5 es muy baja, 0,6% (IC<sub>95%</sub>: 0,28%-0,93%) en la zona de alta incidencia y 0,41% (IC<sub>95%</sub>: 0,00%-1,04%) en la de baja.
- No se pudo descartar la igualdad de la prevalencia de portadores en ambas áreas, de baja y alta incidencia de enfermedad, pero puede ser efecto del diseño utilizado<sup>19</sup>.
- No se encontraron portadores de cepa epidémica en los de 2 a 4 años de edad.
- La prevalencia del serogrupo B es significativamente mayor que la del C.
- La distribución por edad de las *N. lactamica* y *N. meningitidis* es la habitual.

Tabla 3

Area		<i>N meningitidis</i> serogrupo B	<i>N meningitidis</i> serogrupo C	cepa C:2b:PI.2,5	<i>N lactamica</i>
2-4	Alta	% 1.54	0.22	0.00	17.04
		IC 95% 0.43-2.64	0.00-0.68	—	11.05-23.03
	Baja	% 1.34	0.00	0.00	16.75
		IC 95% 0.34-2.33	—	—	10.88-22.63
5-9	Alta	% 2.34	0.45	0.19	7.22
		IC 95% 1.13-3.54	0.02-0.88	0.00-0.49	4.12-10.33
	Baja	% 4.09	0.18	0.00	9.56
		IC 95% 2.81-5.38	0.00-0.46	—	6.92-12.21
10-14	Alta	% 5.42	1.61	0.62	3.76
		IC 95% 2.47-8.37	0.08-3.13	0.00-1.44	2.36-5.17
	Baja	% 3.89	0.50	0.33	4.52
		IC 95% 2.61-5.16	0.00-1.10	0.00-0.91	2.82-6.23
15-19	Alta	% 9.04	1.77	1.06	1.72
		IC 95% 6.49-11.59	0.92-2.61	0.41-1.64	0.76-2.68
	Baja	% 8.09	1.84	0.79	2.75
		IC 95% 6.34-9.84	0.11-3.58	0.00-1.98	0.00-5.79

## BIBLIOGRAFÍA

1. A enfermidade meningocócica en Galicia: tempada 1995/96. Bol Epidemiol Galicia 1996; IX, (4).
2. A campaña de vacinación fronte o meningococo C: resultados e primeira avaliación. Bol Epidemiol Galicia 1996; IX, (6).
3. Protocolo de actuación fronte á enfermidade meningocócica invasiva, adaptado ó período que segue á vacinación masiva. Guías de Saúde Pública; 1997. Serie I. Informe I. Santiago de Compostela: Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade e Servizos Sociais; 1997.
4. Jones D. Epidemiology of Meningococcal Disease in Europe and USA. En Kartwright K, de. Meningococcal Disease. Wiley; 1995. p. 147-157.
5. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Comunidad de Madrid. Informe: La enfermedad meningocócica en la comunidad de Madrid, 1997. Bol Epidemiol Comunidad de Madrid 1997; 5, (4).
6. Gobierno de la Rioja. Campaña de vacunación fronte al meningococo C en La Rioja y evaluación del efecto a 30 de septiembre de 1997. Bol Epidemiol 1997.
7. Halloran ME, Struchiner CJ. Study Designs for Dependent Hapenings. Epidemiol 1991; 2:331-8.
8. Halloran ME, Struchiner CJ, Longini MI. Study Designs for Evaluating Different Efficay and Effectiveness Aspects of Vacines. Am J Epidemiol 1997; 146:789-803.
9. Cartwright K. Meningococcal Carriage and Disease. En Kartwright K, de. Meningococcal Disease. Wiley; 1995. p. 115-46.
10. Haber M, Watelet L, Halloran ME. On Individual and Population Effectiveness. Epidemiol 1995, 24:1249-60.
11. Haber M. Estimation of the Population Effectiveness of Vaccination. Stat Med 1997; 16:601-10).
12. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic Methods in Immunization Programs. Epidemiol Rev 1996, 18: 99-117.
13. Longini Jr MI, Halloran ME, Haber M, Chen RT. Measuring Vaccine Efficacy from Epidemics of Acute Infectious Agents. Stat Med: 1993, 12:249-63.
14. Begg N. Outbreak Management. En Kartwright K, de. Meningococcal Disease. Wiley; 1995. p. 285-305.
15. Minimum Attack rate for Measuring Measles Vaccine Efficacy. Int J Epidemiol 1995, 24:834-41.
16. Frash CE. Meningococcal Vaccines: Past, Present and Future. En Kartwright K, de. Meningococcal Disease. Wikley; 1995, p. 255-83.
17. De Wals P et al. Impact of mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canadá. Bull WHO 1996, 74:407-11.
18. Campaña de vacinación fronte ó meningococo do serogrupo C. Bol Epidemiol Galicia 1996. IX, núm 4.
19. Prevalencia de portadores de N meningitidis e incidencia de enfermidade meningocócica. Bol Epidemiol Galicia 1997, vol X, n.º 3.

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

### EFICACIA DE SEROCONVERSION Y DURACION DE LA INMUNIDAD DE LA VACUNA FRENTE AL MENINGOCOCO SEROGRUPO C. ESTUDIO INCLUIDO DENTRO DE LA EVALUACION DE LA VACUNACION MASIVA DE LA POBLACION DE LA COMUNIDAD DE MADRID COMPRENDIDA ENTRE 18 MESES Y 19 AÑOS DE EDAD

**Rosa Ramírez Fernández.**

Dirección General de Prevención y Promoción. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid, Instituto de Salud Carlos III y Dirección Provincial del Insalud de Madrid.

#### JUSTIFICACIÓN

El estudio que se plantea forma parte de las actividades de control y evaluación de la vacunación masiva de la población comprendida entre 18 meses y 19 años de edad de la Comunidad Autónoma de Madrid. Dicho estudio no tiene sentido independientemente, sino que debe ser entendido como un elemento más para valorar la situación epidemiológica de la enfermedad meningocócica por serogrupo C tras la vacunación en nuestra Comunidad. Diversos estudios se llevarán de manera paralela al de eficacia de la seroconversión y duración de la inmunidad, como son el de cobertura de vacunación, reacciones adversas y eficacia clínica de la vacuna.

La vacuna de polisacárido capsular para el meningococo serogrupo C se ha utilizado de forma extensa en el control de brotes de enfermedad por meningococo del serogrupo C y en varias intervenciones poblacionales masivas, tanto en España como en otros países. De estas experiencias se han obtenido resultados desiguales en cuanto a eficacia

de la seroconversión en relación a la edad y en cuanto a la duración de la misma, especialmente en el grupo de menores de 5 años<sup>1-4</sup>. Por esta razón se considera de especial interés la realización de un estudio prospectivo de eficacia de seroconversión y duración de la inmunidad en nuestra población que aporte elementos necesarios para evaluar la medida adoptada a nivel poblacional (vacunación masiva) y facilite la toma de medidas de control (elaboración de criterios de revacunación) en poblaciones seleccionadas si la situación epidemiológica de la enfermedad lo aconseja.

#### OBJETIVOS

Los objetivos generales son evaluar la intervención masiva en la Comunidad Autónoma de Madrid y conocer la inmunogenicidad para la población comprendida entre 18 meses y 19 años de edad de la vacunación antimeningocócica frente al serogrupo C.

Los objetivos específicos consisten en conocer:

1. La eficacia de la seroconversión por grupos de edad y para el conjunto de la población estudiada.

Correspondencia:

Dña. Rosa Ramírez Fernández

Jefa de Sección de Enfermedades Transmisibles del Servicio de Epidemiología  
C/ O'Donnell, 52.  
28071 Madrid

2. La duración de la inmunidad por grupos de edad y para el conjunto de la población estudiada.

ción que asisten y al área sanitaria de localización.

## METODOLOGÍA

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio de seguimiento en una muestra de población residente en la Comunidad de Madrid, de edades comprendidas entre 18 meses y 19 años de edad, que acepten previamente ser vacunados con la vacuna antimeningocócica A+C. Esta vacunación se oferta de manera voluntaria y gratuita a toda la población comprendida en los tramos de edad citados de la Comunidad de Madrid (1.000.047 personas) y se recomienda en base a la situación epidemiológica de la enfermedad meningocócica por serogrupo C.

La muestra se obtendrá previo consentimiento informado de los centros escolares y de los centros de vacunación del Insalud.

Se realizará un muestreo de centros escolares, tanto públicos como privados, en base al tamaño del centro escolar y al área sanitaria de localización, para obtener información de la población escolarizada.

Para captar población previa a la escolarización obligatoria y una vez finalizada la misma se realizará un muestreo de centros de vacunación dependientes del Insalud, en base a las características etarias de la pobla-

### Población y tamaño muestral por grupos de edad

La población objeto del estudio es la población residente en la Comunidad de Madrid que no presente ningún criterio de exclusión y que haya aceptado ser vacunada frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo C.

Los grupos de edad seleccionados y el tamaño se incluye en la tabla 1. En el cálculo de la muestra se han tenido en consideración las posibles pérdidas en el seguimiento. Debido a que los menores de 5 años son los que mayores dudas presentan sobre seroconversión y duración de la inmunidad, se ha individualizado este grupo, para obtener resultados representativos para los mismos, aunque ello conlleva un aumento importante del tamaño muestral final.

La muestra se estratificará dentro de cada grupo por edad y sexo. El tamaño muestral final será de 1.100 personas (tabla 1).

### Criterios de exclusión

Se excluirán todos los niños que presenten patologías o condiciones que afecten la respuesta inmune como: 1) inmunodeficiencias congénitas; 2) infección por el virus de la inmunodeficiencia humana; 3) tratamientos inmunosupresores administrados en los últi-

**Tabla 1**  
Grupos de edad y tamaño muestral

Grupos de Edad	N.º de efectivos	IC al 95%. Prevalencia previa estimada de seroconversión
18 meses a 4 años	500	50%
5 a 9 años	320	60%
10 a 19 años	280	85%

mos 3 meses; 4) tratamiento con esteroides orales o parenterales, de más de una semana de duración, a dosis iguales o mayores a 2 mg/kg/día o 20 mg/día de prednisona durante los últimos tres meses; 5) síndrome nefrótico activo. También serán excluidos del estudio todos los niños que hayan recibido previamente vacuna antimeningocócica A+C, los que no residan en la Comunidad de Madrid y aquellos en los que, por alguna razón, la obtención de la muestra postvacunación no sea posible.

### Otras variables

Se recogerán en el estudio otras variables que puedan condicionar la seroconversión o que estén en relación con la infección, pero que no son motivo de exclusión del estudio. Esta información se incluye a efectos de valorar la respuesta inmune.

1.º) Variables relacionadas con la seroconversión (deben ser controladas en el estudio).

- Tamaño de la familia.
- Número de miembros en la familia que superan los 20 años.
- Pertenencia a colectivo del individuo seleccionado.

2.º) Variables generales de identificación

Se incluirán con objeto de poder realizar el seguimiento posterior de las personas participantes y serán aquellas que permitan la identificación personal del caso.

### INMUNIZACIÓN

La pauta de vacunación que se seguirá será idéntica a la de la población que no participe en el estudio y consistirá en una dosis única de 0,5 ml de vacuna reconstituida antimeningocócica A+C. Se utilizará in-

distintamente en la vacunación la vacuna Mencevax AC (Laboratorio Smith-Kline and French) y la vacuna antimeningocócica A+C (Laboratorio Pasteur- Merieux MSD).

La vía de administración recomendada es la subcutánea profunda en la región deltoidea.

### EVALUACION DE LA RESPUESTA INMUNE

#### Muestras de sangre

1.º **En niños menores de 5 años:** se obtendrán 4 muestras de sangre. La primera muestra previa a la vacunación y en el mismo acto de la vacunación, con objeto de conocer la seroprevalencia de anticuerpos frente al meningococo. La segunda muestra de suero se obtendrá un mes (28 días  $\pm$  2 días) después de la vacunación, con objeto de valorar la eficacia de seroconversión. La tercera a los 6 meses  $\pm$  7 días, y la cuarta al año  $\pm$  7 días con objeto de valorar la duración de la inmunidad.

2.º **En niños de edad igual o mayor de 5 años se obtendrán:** 3 muestras de sangre. La primera muestra previa a la vacunación. La segunda al mes de la vacunación (28 días  $\pm$  2 días) y la tercera al año  $\pm$  7 días de la vacunación.

La cantidad de sangre necesaria en cada extracción será de 0,2 ml por venopunción de la vena cubital. Las muestras de sangre se enviarán al Centro Nacional de Microbiología donde se procederá a la centrifugación de las mismas para la obtención del suero y separación en alícuotas. Se tomarán las medidas adecuadas para asegurar el transporte de las muestras en condiciones óptimas (transporte diario en nevera).

La extracción de la muestra de sangre se hará de forma indolora mediante la aplicación de crema anestésica tópica EMLA (Laboratorio Astra) cubierta con esparadrappo

oclusivo en el sitio de la inyección, al menos una hora antes de la extracción.

### **Marcadores de la respuesta inmune**

El suero será analizado en el Laboratorio de Referencia de Meningococos del Centro Nacional de Microbiología. En el estudio se utilizará el Ensayo Bactericida, que determina el nivel de anticuerpos bactericidas y el ELISA para determinación de anticuerpos totales antipolisacárido C. La correlación de ambas técnicas es buena en individuos de más de 10 años y disminuye cuanto más joven sean los sujetos. Se considerarán niveles protectores:

- Título mayor o igual a 1:8 en el ensayo bactericida.
- Concentración mayor o igual a 2 ug/ml de anticuerpos totales por enzimoimmunoensayo.

En ambas técnicas se usarán como sueros control, sueros suministrados por el Center for Disease Control (CDC) de Atlanta, en los que ha sido previamente establecida la actividad bactericida y la concentración de anticuerpos totales.

### **TÉCNICAS DE LABORATORIO**

#### **Ensayo de actividad bactericida**

La actividad bactericida será medida siguiendo el protocolo definido por el CDC<sup>5</sup>. Se usará suero estéril de conejos de menos de cuatro semanas como fuente de complemento por su baja toxicidad para la cepa C11 utilizada. Antes de la determinación, los sueros son inactivados a 56° C durante 30 minutos. Los sueros, en presencia de complemento son enfrentados en diluciones dobles, desde 1:8 a 1:512, a la cepa C11. Al cabo de 18 horas se cuentan las bacterias (colonias) supervivientes y los títulos son definidos como aquella dilución capaz de

«matar» el 50% o más comparado con el crecimiento de la cepa a tiempo 0.

### **ELISA para anticuerpos totales**

El protocolo utilizado en este caso es igualmente un protocolo estandarizado por el CDC de Atlanta<sup>6</sup>. Los sueros son analizados en 8 diluciones dobles seriadas, empezando en una dilución 1:50, utilizando además diluciones dobles seriadas, en triplicado y empezando en 1:150, del suero estandar que se utiliza como control. La técnica es un clásico enzimoimmunoensayo que utiliza polisacárido C de meningococo como antígeno soporte para que se unan los posibles anticuerpos del suero, que a su vez son posteriormente detectados por monoclonales anti-IgG, IgM e IgA humana, conjugados con peroxidasa y revelados mediante la utilización de un sustrato apropiado (tetrametilbenzidina).

### **ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Se valorarán las diferencias en la respuesta inmunitaria pre y postinmunización utilizando los test de Mc Nemar's y Wilcoxon. Se analizarán las diferencias a la respuesta a anticuerpos específicos anti-polisacárido capsular y anticuerpos bactericidas por el test de Mann-Whitney por grupos de edad. Se realizará análisis multivariante para ver las diferencias entre la proporción de sujetos seropositivos en cada grupo de edad. Se utilizará análisis de la varianza y se realizará un estudio de correlación entre anticuerpos específicos y anticuerpos bactericidas al menos por regresión lineal.

Una vez finalizado el estudio se enviará información del resultado del mismo a todos los participantes.

### **RESULTADOS INICIALES**

El tamaño muestral final obtenido ha sido de 1.003 personas; siendo el 52% varones y

el 48% mujeres. Por grupos de edad la distribución ha sido la siguiente: 359 niños menores de 5 años, 327 entre 5 y 9 años y 317 de 10 a 19 años.

La tabla 2 incluye la distribución de la muestra por edad en las primera y segunda extracciones. La tasa de retención ha sido

del 93,7 %. Siendo el grupo de edad que muestra la tasa más elevada el de 5 años.

En la tabla 3 se muestra la proporción de personas en las que se ha observado un título de anticuerpos bactericidas superior a 1:8. Esta proporción aumenta con la edad.

**Tabla 2**

**Distribución de la muestra por edad en la primera y segunda extracción. Tasa de retención**

<i>Edad</i>	<i>Primera extracción</i>	<i>Segunda extracción</i>	<i>Tasa de retención (%)</i>
18 a 4 años	359	327	91.9
5 a 9 años	327	315	96.3
10 a 19 años	317	298	94.0
Global	1003	940	93.7

**Tabla 3**

**Porcentaje de personas con título de anticuerpos bactericidas superior a 1:8 previo a la vacunación (datos provisionales)**

<i>Edad</i>	<i>Sueros con título superior a 1:8 (1ª extracción)</i>		
	<i>total muestras estudiadas</i>	<i>positivas</i>	<i>% (IC 95 %)</i>
18 meses	45	0	0
2 años	83	1	1,2
3 años	112	1	0,9
4 años	111	4	3,6
Total grupo	351	6	1,7 (0,6 - 3,8)
5 años	72	2	2,8
6 años	58	1	1,7
7 años	64	1	1,5
8 años	72	3	4,2
9 años	61	0	0
Total grupo	327	7	2,1 (0,8 - 4,3)
10 años	26	1	3,8
11 años	30	2	6,7
12 años	32	5	15,6
13 años	33	0	0
14 años	43	1	2,3
15 años	29	2	6,9
16 años	33	6	18,2
17 años	30	2	6,7
18 años	34	6	17,6
19 años	27	5	18,5
Total grupo	317	30	9,4 (6,4 - 13,2)
Global	995	43	7,2

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mitchell L., Ochnio J., Glover C., Lee A., Ho M., and Bell A. Analysis of Meningococcal Serogroup C-specific Antibody Levels in British Columbian Children and Adolescents. *J Infect Dis* 1996. (173):1009-13.
2. Nieminen T., Kayhty H. and Kantelf A.. Circulating Antibody Secreting Cells and Humoral Antibody Response after Parenteral Immunization with a Meningococcal Polysaccharide Vaccine. *Scand J Infect Dis* 1996. (28):53-58.
3. King W. et al. Total and functional Antibody response TO a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. *Pediatrics* 1996.128:196-202.
4. Lieberman J. et al. Safety and Immunogenicity of a Serogroups A/C *Neisseria meningitidis* Oligosaccharide-Protein Conjugate Vaccine in young Children. *JAMA* 1996. 275:1499-1503.
5. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti D et al. Standardization and multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bacterial assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4.
6. Gheesling LL, Carlone GM, Pais L et al. Multicenter comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup C anti-capsular poly saccharide antibody levels measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1994. 32 (6):1475-1482.
7. King WJ, McDonald EN, Wells G, Juang J, Alen U et al. Total and funtional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. *J Pediat* 1996; 128 (2): 196-202.

## 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 edad<sup>1</sup> 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<sup>1,2</sup>, 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<sup>3,9</sup>. 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.

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

### EFECTIVIDAD DE LA SEROCONVERSIÓN DE LA VACUNA FRENTE A *NEISSERIA MENINGITIDIS* SEROGRUPO C, Y DURACIÓN DE LOS NIVELES DE ANTICUERPOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EXTREMADURA

**Julián Mauro Ramos Aceitero.**

Servicio Territorial del Bienestar Social de Cáceres. Junta de Extremadura.

#### METODOLOGÍA

Procurando seguir la filosofía de esta jornada, en el sentido de mostrar la metodología utilizada, esta exposición contará de una manera más o menos cronológica los pasos que se han ido dando, desde que la Dirección General de Salud Pública de Extremadura decidió realizar este estudio hasta el día de hoy, y el resultado que se ha obtenido en la práctica.

Así, una vez decidida la vacunación masiva de los niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma (CA) frente a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A y C, que se realizaría a lo largo del mes de octubre de 1997, se planteó la conveniencia de un estudio para evaluar la efectividad de la vacuna, ya que la información al respecto parecía poco clarificadora e incluso contradictoria según los estudios previos, la información de los propios laboratorios fabricantes y el propio informe de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria, no ya sobre la eficacia de la protección conferida por la vacuna, sino fundamentalmente sobre la duración de ésta, ante la posibilidad de

tener que tomar la decisión de revacunar o no, antes de la próxima temporada epidémica de enfermedad meningocócica, y, en su caso, a quien.

En consecuencia, los objetivos planteados en el estudio fueron:

- evaluar la efectividad de la seroconversión tras la vacunación.
- evaluar la posible diferencia de esta efectividad en función de la edad en la administración.
- evaluar la protección conferida a lo largo de un año.

Para conseguir estos objetivos se planteó realizar un estudio prospectivo de base poblacional, que comenzaría justo antes de la campaña de vacunación masiva y que consistiría en una encuesta de seroconversión o de respuesta a la vacuna, es decir personas que no presentando inmunidad previa, sí la presentan tras la administración de la vacuna, y un seguimiento de los niveles de anticuerpos conseguidos durante 12 meses.

El estudio se realizaría, obviamente, en la población que sería objeto de la campaña de vacunación y que, como en otras Comunidades Autónomas (CCAA) es la residente en la Comunidad, comprendida entre 18 meses y 19 años de edad cumplidos. A los efectos del estudio, esta población se dividió en tres

Correspondencia:  
Julián Mauro Ramos Aceitero  
Servicio Territorial del Bienestar Social de Cáceres  
Junta de Extremadura  
Plaza Alférez Provisional, s/n  
10071 Cáceres  
Correo Electrónico: MRamos@bs.juntaex.es

grupos de edad: de 18 meses a 4 años, de 5 a 9 años y de 10 a 19 años, en base a la información bibliográfica previa sobre la diferente respuesta a la vacuna en estas edades. Esta división etaria es idéntica a la realizada en otras CCAA, para poder facilitar las comparaciones de los resultados. Se rechazarían aquellas personas que, habiendo resultado elegidas para participar, padecieran algún proceso o mantuvieran algún tratamiento que pudiera alterar la normal respuesta inmune, así como las que hubieran sido vacunadas previamente frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo C.

En cuanto al tipo de determinación de anticuerpos que se realizaría, nos pusimos en contacto con laboratorio de referencia de meningococos del Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias (CNMVIS) de Majadahonda, Madrid, dependiente del Instituto de Salud Carlos III, a fin de que las determinaciones se realizaran por este laboratorio mediante la firma de un convenio, y se decidió que los análisis se limitarían a la medición de anticuerpos con actividad bactericida, por dos razones, por que se supone que son los que protegen efectivamente, y por que realizar anticuerpos totales dificultaría considerablemente el trabajo de laboratorio.

Esta determinación se realizará en muestras de suero obtenidas antes de la vacunación, al mes de la vacunación y a los 12 meses de la misma en todos los grupos de edad y, además, a los 6 meses en el grupo de menor edad.

El análisis estadístico, para el que contamos con la colaboración del Centro Nacional de Epidemiología, a través del Programa de Epidemiología Aplicada de Campo, se realizará estimando la proporción de vacunados seroconvertidos al mes de la vacunación, y la de los que mantienen niveles adecuados de protección a los 6 y 12 meses, con intervalos de confianza al 95%. Sobre qué niveles de anticuerpos son los considerados

protectores y por qué, me remito a la exposición del Dr. Julio A. Vázquez.

Se decidió que el trabajo de campo en sí, es decir la toma de las muestras necesarias de sangre, se realizara en los equipos de atención primaria (EAP) de las zonas básicas de salud que resultaran elegidas para participar en el estudio. En ellos se citarían a los participantes seleccionados, en los propios consultorios locales o centros de salud, en los cuales se les tomarían una muestra de sangre total de al menos 3 ml., la cual se centrifugaría en el propio consultorio o centro de Salud, y posteriormente se obtendría al menos 1 ml. de suero, que sería remitido a los laboratorios provinciales de Salud Pública correspondientes de Badajoz o Cáceres, debidamente codificado para su identificación. Estos laboratorios provinciales procederían a la separación de las muestras en partes alícuotas y su congelación a menos 80 grados centígrados ( $-80^{\circ}\text{C}$ ) hasta su remisión al CNMVIS para su procesamiento.

El siguiente paso fue el diseño del estudio propiamente dicho. Aunque el estudio es de base poblacional, y por tanto la población diana teórica estaría compuesta por todos los habitantes de Extremadura con edad entre 18 meses y 19 años, en la práctica no era posible obtener de manera efectiva un listado censal, por ello se decidió seleccionar la muestra de participantes de los listados de tarjeta sanitaria obrantes en las gerencias de área del Insalud ya que en ellos se incluyen datos de domicilio y teléfono y, en Extremadura, su cobertura se acerca al 100% de la población.

Por lo tanto la población elegible sería la asistida por el sistema público con tarjeta sanitaria y residente en la CA a fecha 1 de septiembre de 1997 y, obviamente, que hubieran sido vacunados durante la campaña de vacunación. Se excluirían del estudio aquellas personas que, habiendo resultado elegidas, presentasen algún proceso que pudiera alterar la respuesta inmune, y los que hubieran sido previamente vacunados.

Para la selección aleatoria de la muestra de esta población de elegibles, se diseñó un muestreo por conglomerados, bietápico y, en principio, equi-probabilístico. En una primera etapa se seleccionaron 10 de las 97 zonas de Salud de la CA, como unidades primarias de muestreo. En una segunda etapa se seleccionaron los participantes o unidades elementales de muestreo, en cada una de estas 10 zonas de Salud, en número proporcional a la población de cada zona y grupo de edad, hasta obtener el tamaño mínimo necesario.

Una vez seleccionados los participantes, les fue remitida una carta a los padres o tutores en las que se les explicaba en que consistía el estudio y se les pedía su participación. Esta carta estaría seguida de una conversación telefónica a fin de confirmar la participación y cumplimentar un cuestionario para decidir si era finalmente admitido al estudio, citándoles para el día y hora de la extracción de la muestra de sangre.

El tamaño muestral que se estimó como mínimo necesario para el estudio fue de 73 personas por grupo de edad a estudiar, aplicando la conocida fórmula del muestreo aleatorio simple, a la que se le añadió un efecto de diseño de 1,5 dando un tamaño final de 110 en cada grupo de edad. Esta estimación se realizó bajo las siguientes premisas: proporción esperada de seroconvertidores del 95%, error absoluto del 5% (lo que supone un error relativo de menos del 6%), nivel de significación estadística del 95%. En realidad, se eligió un número aproximadamente cuatro veces mayor de posibles participantes a fin de poder soportar bajas tasas de respuesta y de participación, que esperábamos rondaran el 50%.

Todo lo dicho hasta ahora era lo que se esperaba según el diseño teórico del estudio, vamos ahora a ver el resultado obtenido en práctica. La primera pregunta que nos hicimos fue si podíamos considerar representativa a la muestra obtenida. Creemos que sí ya que por una parte la distribución de las

Zonas de Salud elegidas aleatoriamente fue heterogénea, con representación tanto urbana como rural, y por otra la población elegible (inscrita en tarjeta sanitaria) se aproxima mucho a la teóricamente en estudio (la población general de la CA) ya que la cobertura media de la tarjeta sanitaria en Extremadura supera el 95% de la población según las estimaciones de las Gerencias Área del Insalud; las coberturas estimadas por nosotros para las 10 zonas de salud participantes, en base a datos del censo de 1991, resultaron ser aun mayor, del 96,91%. Es decir, sólo un 3,1% de la población diana no era elegible a priori.

En cuanto a la tasa de respuesta superó las expectativas, alcanzando globalmente el 76%, al igual que la tasa de participación que, aunque presentó un valor menor, del 63,5%, también superó lo que esperábamos. Ambas fueron inversamente proporcional al tamaño de la localidad, esto es, fue mayor (prácticamente el 100%) en las localidades más pequeñas, y menor (alrededor del 50%) en las localidades más grandes, y diferentes de una zonas a otras.

Por esto, y a pesar de que el diseño originalmente pretendía obtener una muestra equi-probabilística, al no ser el número de participantes por cada zona de Salud proporcional a las poblaciones respectivas, hemos obtenido una muestra no equi-probabilística con el siguiente tamaño total:

- Grupo de edad de 18 meses a 19 años: 178 participantes.
- Grupo de edad de 5 a 9 años. 193 participantes.
- Grupo de edad de 10 a 19 años: 179 participantes.

Todos ellos superiores al que habíamos estimado como tamaño mínimo necesario. Este número de participantes ya se ha visto reducido en la segunda toma, la realizada al mes de la vacuna, entre un 2 y un 6%, debido a los problemas para la obtención de la

muestra de sangre la primera vez, es decir, niños a los que hubo extraer varias muestras y sus padres han decidido no continuar en el estudio, a pesar de lo cual existe población suficiente para el estudio.

Ya que la muestra resultó no equi-probabilística, nos veremos obligados a realizar las ponderaciones oportunas, aplicando la fórmula según la cual la ponderación o peso de cada elemento de la muestra, es igual al inverso de la probabilidad de ser elegido como participante. Para estimar cuanta población representa nuestra muestra hemos realizado la suma de todas las ponderaciones de cada una de las unidades elementales de muestreo resultando un total de 281.736 personas, que comparada con la que sería la población en estudio estimada sobre el censo de 1.991 de 265.098 personas, parece demostrar que la muestra elegida tiene el suficiente poder estadístico.

En conclusión, creemos que el planteamiento o diseño teórico del estudio nos ha permitido obtener una muestra representativa, ahora bien este diseño, como todos, ha tenido sus ventajas y sus inconvenientes.

La principal ventaja, a la hora de utilizar el registro de tarjeta sanitaria, ha sido su accesibilidad (el Insalud, no transferido en Extremadura, no sólo no ha puesto ningún problema sino, al contrario, nos ha facilitado la tarea, dependiendo siempre de la disponibilidad de sus trabajadores), su facilidad de manejo al estar informatizado que, incluso, ha permitido obtener directamente un listado aleatorio, y su relativa exactitud, ya que las personas tienden a inscribirse donde recibe el servicio independientemente de otras consideraciones, lo que facilita la adscripción del participante a una población de referencia.

Pero también ha presentado dificultades, precisamente una de ellas ha sido esta exactitud relativa y no completa. Así, hemos comprobado la existencia de adscripciones a una zona de Salud diferente a la del lugar de residencia de la persona en centros de

Salud urbanos debido a la libre elección de médico, lo que ha dificultado el contactar con los padres, que unido a los errores en las direcciones postales y en los números de teléfono que figuraban, e incluso al hecho de que en contados casos estos no figuraban, ha imposibilitado, o al menos dificultado, el contactar con los padres.

Este problema se solucionó en las poblaciones pequeñas gracias a los contactos personales de los médicos de los EAP con sus pacientes, pero no así en las zonas urbanas, en las que el contacto ha sido únicamente telefónico, encontrándonos a veces que no contestaba nadie al teléfono o lo hacía la abuela u otro pariente, etc.

Hemos de señalar el error que cometimos al no incluir en las cartas un número de teléfono de contacto al que los padres pudieran llamar, de hecho algunos padres se han puesto en contacto con nosotros consiguiendo el teléfono por la guía telefónica, pero una vez terminado el trabajo de campo.

Una dificultad añadida ha sido la relativa premura de tiempo con la que se realizó esta fase del trabajo, dado que la primera muestra de sangre debía obtenerse antes del comienzo de la campaña de vacunación el 1 de octubre, que los padres tenían mucha prisa por vacunar a los niños y que, por diferentes razones, no se comenzó la selección de los participantes hasta primeros de septiembre, prácticamente se realizó en un mes.

Por último, la recogida de las muestras de sangre, también nos causó dificultades, el tener que pinchar a los niños ha hecho que bastantes padres se negaran, a otros ha sido imposible tomarles la muestra tras varios intentos, o se les acabó tomando la primera muestra tras varios pinchazos y han abandonado el estudio en la segunda muestra, y en algunos de los centros salud elegidos no había centrifugadoras por lo que hubo que establecer un sistema de recogida y transporte de la sangre entera hasta los laboratorios o la toma de muestra directamente en ellos.

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

### EFFECTOS DE LA VACUNA DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN CANTABRIA

Álvaro González de Aledo Linos y Jesús García Merino.

Programa de vacunación antimeningocócica. Consejería de Sanidad de Cantabria.

#### INTRODUCCIÓN

A principios de 1997 la Consejería de Sanidad detectó en Cantabria un incremento en la incidencia de enfermedad meningocócica, con un mayor predominio del serogrupo C y una mayor letalidad de las formas clínicas. La tasa de incidencia de enfermedad meningocócica en 1996 había sido de 10,8/100.000, y el porcentaje del serogrupo C del 53,8%. La «tasa primaria de ataque» por el serogrupo C, en el grupo de riesgo de 18 meses a 19 años, aumentó preocupantemente a principios de febrero de 1997: mientras que a finales de 1996 era de 3/100.000, en la semana 4 de 1997 se elevaba a 7/100.000, en la semana 5 a 13/100.000 y en la semana 7 a 14/100.000. En las 8 primeras semanas del año se produjo un incremento en el número de meningitis meningocócicas del 190% respecto al mismo período de 1996, y un incremento del 260% en los casos por serogrupo C. Además, éstos revistieron mayor gravedad, con una letalidad del 13,79% para el total de las meningitis meningocócicas y del 11,11% para las del serogrupo C. Por otra parte, se detectó la difusión de la misma cepa epidémica que estaba circulando en España (la C: 2b: Pl. 2, 5) en los casos en que se serotipó.

Ante esta situación, se tomó la decisión de iniciar una campaña de vacunación de la población de riesgo (18 meses a 19 años), a realizar en el menor tiempo posible, para atajar el brote y dejar a la población protegida, con la intención de disminuir los niveles endémicos en los próximos años. El grupo de riesgo fue establecido en las edades especificadas debido a que en 1996 más del 95% de los casos de enfermedad meningocócica en Cantabria se habían producido en menores de 20 años. Se calculó evitar por lo menos 150 casos de meningitis C, y 16 muertes en los próximos 5 años, que se elevarían a casi el doble si la eficacia clínica de la vacuna se cifrara en 10 años, como está descrito para los niños más mayores y los adultos<sup>1</sup>. Se utilizó la vacuna con polisacárido bivalente antimeningocócica A+C. Aunque en el mundo se han administrado más de 250 millones de dosis de esta vacuna desde hace más de 20 años, su utilización no tenía precedentes en esta Comunidad Autónoma, y en el resto del país sólo se había utilizado en campañas masivas de ámbito regional ese mismo invierno, en Galicia y en la Rioja.

#### DESARROLLO DE LA CAMPAÑA DE VACUNACIÓN

La decisión de vacunar se tomó el 14 de febrero de 1997. Se consiguió tramitar la adquisición y disponer de las dosis vacunales en una semana, a pesar de que en aquella época aún no se había autorizado su comer-

Correspondencia:  
Álvaro González de Aledo  
Dirección General de Sanidad y Consumo  
C/ Marqués de la Hermita, 8  
39009 Santander

cialización en España, por lo que hubo que importarla. La campaña se dividió en dos fases. La primera (vacunación escolar) se dirigió a vacunar a la población escolarizada, y se desarrolló entre la tarde del 24 de febrero y el día 28 del mismo mes. Se dio prioridad a este colectivo por ser fácilmente accesible, al ser la escolarización obligatoria, y suponer más del 85% del total del grupo de riesgo. Con los equipos de atención primaria dependientes de la Consejería de Sanidad y del Insalud, así como con otros equipos de las Direcciones Generales de Sanidad y de Bienestar Social —es decir, sin contrataciones especiales de personal— se vacunaron 88.207 escolares (el 94,32% del censo escolar y el 81,83% de la totalidad de grupo de riesgo) en 4 días y medio, y ello a pesar de la huelga del transporte que dificultó todas las operaciones de reparto de las vacunas, que debió realizarse con medios y personal propios, y con la ayuda de la Policía Local y Guardia Civil. La segunda fase, vacunación de los niños no escolarizados en los puntos habituales de vacunación, se desarrolló entre los días 3 y 12 de marzo. En las dos semanas de campaña se consiguió vacunar a 100.732 niños, es decir, el 93,45% de la población diana. En los meses siguientes se mantuvo abierta la vacunación para quienes no se habían vacunado en su momento y para los lactantes que fueran alcanzando la edad de 18 meses. Este criterio viene motivado porque en Cantabria la endemia meningocócica, al menos en los años más recientes, no tiene carácter estacional, produciéndose tantos casos en el período primavera-verano como en el de oto-

ño-invierno. Con esta pauta, hasta el 31-12-97 se mantuvo una cobertura vacunal del 95,17%, sólo en el sector público, teniendo en cuenta que la vacuna ya está libremente disponible en las farmacias y muchos niños se están vacunando en centros privados.

Los únicos efectos adversos de la vacuna durante la campaña de vacunación, sobre más de 100.000 dosis administradas, fueron una reacción urticarial inmediata, 2 reacciones urticariales tardías, y una convulsión febril postvacunal coincidente con proceso infeccioso, recuperándose todas ellas sin secuelas.

### RESULTADOS DE LA CAMPAÑA EN CUANTO A EFICACIA CLÍNICA

Después de la campaña de vacunación transcurrió un año sin producirse ningún caso de meningitis C entre los vacunados (eficacia del 100%). En la semana 7 de 1998 se produjo el primer caso en una niña de 5 años que había sido vacunada, con un curso clínico benigno (eficacia vacunal actualmente del 95,68% en todas las edades), no habiéndose declarado más casos hasta la semana 10 de 1998, en que se hace este análisis (figura 1). Este hecho no puede ser atribuido a la estacionalidad que se atribuye al meningococo, pues entre los no vacunados la incidencia no ha disminuido significativamente, con lo que también parece deducirse que la vacuna no induce inmunidad de rebaño (tabla 1)<sup>2</sup>. Por otra parte la letalidad global de la enfermedad (tanto en vacunados como en no vacunados) ha caído a cero.

**Tabla 1**  
Efecto de la vacunación

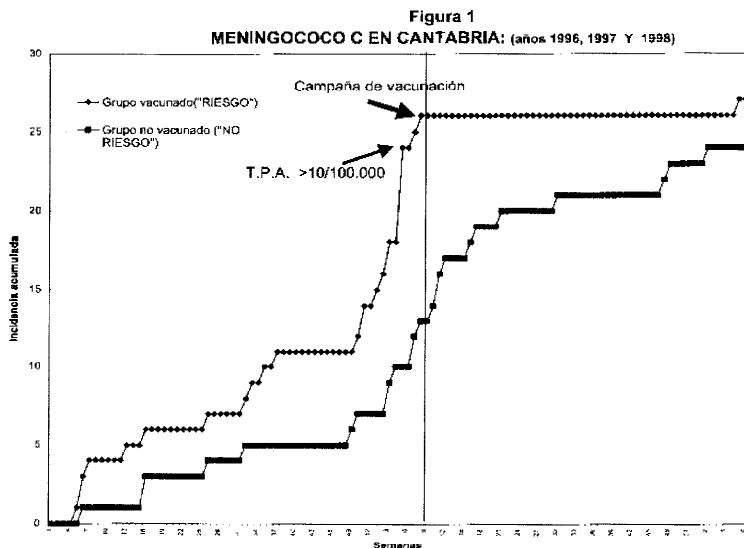
Grupo de edad	Incidencia 3/96 a 2/97	Incidencia 3/97 a 2/98	p
< 18 meses	105,26/100.000	122,80/100.000	NS
18 m.-19 a. Vacunados	21,33/100.000	0,92/100.000	0.05
18 m.-19 a. No vacunados (*)	21,33/100.000	0/100.000 (**)	NS
>= 20 años	1,39/100.000	0,93/100.000	NS

(\*) Incidencia en el grupo de riesgo antes de la campaña de vacunación.

(\*\*) Sobre 4.311 niños del grupo de riesgo que quedaron sin vacunar.

Figura 1

Meningococo C en Cantabria: (años 1996, 1997 y 1998)



## ESTUDIO DE SEROPROTECCIÓN. DESARROLLO Y RESULTADOS

A pesar del buen resultado inicial de la campaña de vacunación, se realizó en Cantabria un estudio de seroprotección para ayudarnos a decidir la revacunación si la evolución epidemiológica fuera desfavorable al acercarnos al límite de eficacia de la vacuna en los más pequeños, que los expertos sitúan entre 1 y 3 años<sup>3,4</sup>. Para ello, durante tres semanas de diciembre de 1997 (10 meses tras la campaña, para tener los resultados en febrero de 1998) se obtuvieron muestras de sangre de 423 niños vacunados de los que finalmente 414 fueron válidos para el estudio. Esta muestra se obtuvo de extracciones oportunistas realizadas en los hospitales y Centros de Atención Primaria, así como de niños escolarizados en las guarderías dependientes de la Dirección General de Bienestar Social. Los 9 niños excluidos del análisis lo fueron por estar recibiendo tratamiento inmunosupresor o corticoterapia,

por referir historia de meningitis bacteriana previa, o por problemas técnicos en la prueba. Se midió la tasa de anticuerpos bactericidas<sup>5</sup> en el laboratorio de neisserias del Centro Nacional de Microbiología de Majadahonda, estableciéndose el nivel de «efecto vacunal» en la dilución  $\geq 1/8$ . Este título es el sugerido por el Instituto de Salud Carlos III para unificar la evaluación de los estudios que se realicen en diferentes Comunidades Autónomas, aunque algunos trabajos de la bibliografía lo sitúan en  $1/4$ <sup>6,7</sup>. De un primer análisis provisional de los resultados se deduce una relación directa entre la edad al vacunarse y el porcentaje de niños con nivel bactericida  $\geq 1/8$ , siendo en el grupo de 18-24 meses del 0%, en los del grupo de 25-36 meses alrededor del 8%, en los del grupo de 37-48 meses alrededor del 1% y los mayores de 49 meses alrededor del 48%. No obstante, es preciso estratificar más este último grupo por su heterogeneidad de edades, y al haber comprobado que en los mayores de 14 años la positividad supera el 80%<sup>8</sup>.

## CONCLUSIONES DE LA EXPERIENCIA EN CANTABRIA

De esta experiencia en nuestra Comunidad Autónoma podemos extraer las siguientes conclusiones:

- 1.º) La indicación de realizar una campaña de vacunación debe basarse únicamente en la epidemiología local, debido a las grandes diferencias interprovinciales.
- 2.º) Si se decide vacunar, debe darse gran importancia a la información pública, pues puede ocurrir que las diferentes autoridades sanitarias o profesionales estén enviando mensajes contradictorios a la población.
- 3.º) El éxito de la campaña, en cuanto a rapidez y cobertura, depende de una coordinación entre todas las instituciones sanitarias y de la prioridad que se le conceda, debiéndose posponer otras actividades durante la misma. En nuestro caso, opinamos que el resultado positivo durante el primer año de seguimiento obedece a la rapidez con que se consiguió vacunar al grupo de riesgo.
- 4.º) Debe darse prioridad a la vacunación en los colegios o grupos organizados.
- 5.º) Debe seguirse estrictamente un protocolo, pues la presión social, una vez iniciada la campaña, es enorme en el sentido de extender la vacunación más allá de la edad considerada de riesgo.
- 6.º) La eficacia inmediata de la vacuna para el control del brote es excelente, ofreciendo una gran seguridad (mínimos efectos secundarios y muy pocas contraindicaciones).
- 7.º) La tasa de anticuerpos bactericidas decae pronto, sobre todo en las edades inferiores. Las dos últimas circunstancias nos obligan a ser muy cautos con el uso indiscriminado de la vacuna, y a utilizarla exclusivamente, como recoge la bibliografía, en situaciones epidémicas.

- 8.º) Es urgente llegar a un acuerdo entre todas las Comunidades Autónomas en cuanto a definir qué se entenderá por «persistencia del riesgo epidémico» de cara a la revacunación de los más pequeños, pues este extremo no queda claro en los trabajos publicados (para la primovacunación se define una «tasa primaria de ataque» fácil de calcular, pero no así para la revacunación).

## 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. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, Drapeau J and De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *WHO Bull* 1996; 74: 407-411.
3. Centers For Disease Control And Prevention. 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* 1997; 46 (No. RR-5): 1-21.
4. American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. *Pediatrics* 1996; 97: 404-411.
5. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, Donaldson K, Harakeh HS, Dykes JK et al. Standardization and Multilaboratory comparison of *Neisseria Meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diag Labor Immunol* 1997; 4: 156-167.
6. Peltola H, Safari A, Kayhty H, Karanko V, y André FE. Valoración de dos vacunas meningocócicas tetravalentes (ACYW135) en lactantes y niños pequeños. Estudio clínico comparando el efecto inmunógeno de los polisacáridos 0-acetil negativo y 0-acetil positivo del grupo C. *Pediatrics* (ed.esp.) 1985; 20: 54-58.
7. Mitchell LA, Ochnio JJ, Glover C, Lee AY, Ho M and Bell A. Analysis of meningococcal serogroup C-specific antibody levels in British Columbia children and adolescents. *J Infect Dis* 1996; 173: 1009-13.
8. González de Aledo Linos y García Merino J. Seroprevalencia de anticuerpos bactericidas frente al meningococo C en Cantabria, 10 meses después de la campaña de vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 365-374.

**ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA.  
DISEÑOS Y METODOLOGÍA.****METODOLOGÍA DEL ESTUDIO DE ANTICUERPOS PRE  
Y POST-VACUNACIÓN FRENTE AL MENINGOCOCO SEROGRUPO C**

**Isabel Espín Ríos (1), Ana García Fulgueiras, (1), Julio Vázquez Moreno (2), Carmen Navarro Sánchez (1), Tomás Rodríguez González (3), José A. Navarro Alonso (1), Domingo Pérez Flores (4).**

(1) Dirección General de Salud. Consejería de Sanidad y Política Social. Murcia.

(2) Laboratorio de Neisserias. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.

(3) Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario. Murcia.

(4) Unidad de Bioestadística. Facultad de Medicina. Murcia.

Tras el estudio de la situación de la enfermedad meningocócica durante la temporada 1996-1997<sup>1</sup>, la revisión de toda la documentación disponible sobre la vacuna frente al meningococo serogrupo C<sup>2-6</sup>, consultados distintos expertos en el tema y sometido a discusión en la Comisión Asesora de Inmunizaciones, en Julio de 1997 la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia decide la vacunación de la población de mayor riesgo, comprendida por individuos entre 18 meses y 19 años de edad. además de los mayores de 18 meses con inmunodeficiencias, asplenia funcional o anatómica y con déficit de complemento en su parte terminal o en la vía alternativa. Con esta intervención se pretende disminuir la morbimortalidad debida a la infección por el meningococo serogrupo C. La campaña de vacunación se desarrollará entre el 1 de septiembre y el 31 de octubre de 1997.

En los menores de 5 años de edad, según la documentación disponible, no solo la eficacia

vacunal es inferior que en edades posteriores sino que la duración de la inmunidad es más corta; algunos autores señalan que la duración es de 2 ó 3 años e incluso puede ser inferior a un año. La revacunación, tras la primera dosis vacunal, no muestra un efecto «booster» pero sí pueden alcanzarse niveles de anticuerpos semejantes a los de primera dosis vacunal<sup>7-13</sup>.

Por este motivo y coincidiendo con la campaña regional de vacunación, se propone realizar un estudio para conocer la seroconversión vacunal y la titulación de anticuerpos al año de la vacunación en un grupo de niños, residentes en la Región, mayores de 18 meses y menores de 5 años de edad. Esta información sería un valioso instrumento que ayudaría a decidir en un futuro, en base a la situación epidemiológica, si deben revacunarse o no los niños menores de 5 años de edad.

Los objetivos propuestos son:

1. Estimar el porcentaje de niños mayores de 18 meses y menores de 5 años que muestran seroconversión postvacunal.
2. Determinar el porcentaje de niños mayores de 18 meses y menores de 5 años de edad que presentan títulos de anticuerpos frente al meningococo serogrupo C al año de la vacunación.

Correspondencia:

Isabel Espín Ríos

Consejería de Sanidad y Política Social

C/ Ronda de Levante. 11.

30008-MURCIA

Telef: 968-362249. Fax: 968-201614

Correo electrónico:isabel.espin@carm.es

A los niños estudiados se les determinarán los títulos de anticuerpos frente al meningococo serogrupo C inmediatamente antes, al mes y al año de la administración de la vacuna antimeningocócica A+C.

Los incluidos en el estudio pertenecen a cuatro centros de salud de salud de distintos municipios de la Región, y son seleccionados en función de distintas características (aceptabilidad, disponibilidad, recursos humanos en los centros, etc...) para optimizar en lo posible la viabilidad del trabajo.

Son excluidos del estudio:

- Los niños que han sido vacunados con anterioridad al inicio de la campaña.
- Los niños cuyos padres se niegan a la extracción sanguínea y también en los que se prevé, a pesar de conseguir una colaboración inicial, la no disposición a acudir a citas posteriores.
- Los niños que padecen enfermedades agudas o crónicas.
- Niños que, por cualquier circunstancia, están sometidos a frecuentes extracciones sanguíneas y/o exploraciones médicas complementarias.
- Niños que padecen inmunodeficiencias.

La muestra de niños se divide en 3 grupos: de 18 a 35 meses, de 36 a 48 meses, y de 49 a 60 meses de edad. Se pretende conseguir la participación de 100 niños por cada grupo en la primera extracción.

Considerando una tasa de respuesta del 80% para la segunda determinación (al mes de la vacunación), una muestra de 240 niños, con una prevalencia previsible de anticuerpos del 50% y un nivel de confianza del 95%, supondría una precisión del  $\pm 6.31\%$ . En la tercera determinación (al año de la vacunación), con una tasa de respuesta del 70% respecto a la segunda, para una preva-

lencia previsible de anticuerpos del 30% y un nivel de confianza del 95%, la precisión sería del  $\pm 6.92\%$ .

Se recogerá información de las siguientes variables: datos de identificación (nombre y apellidos del niño, fecha de nacimiento, nombre y apellidos de la madre/padre o tutor, dirección, teléfono de los padres y otro teléfono familiar de contacto), centro de salud al que está adscrito, nombre del pediatra y número de historia clínica si es posible, fecha de la vacunación, fabricante y lote de la vacuna, fechas de extracción de las muestras de sangre, titulación de anticuerpos bactericidas frente al meningococo serogrupo C (en cada determinación), número de hermanos (incluido el estudiado), número total de convivientes en el hogar y asistencia o no a guardería y/o centro escolar.

Para la selección de niños se ha solicitado la colaboración expresa de pediatras y personal de enfermería de los centros de salud participantes.

Una enfermera con experiencia en extracciones sanguíneas a niños y debidamente entrenada es la encargada de explicar a los padres con claridad el motivo del trabajo, el beneficio de la información obtenida, así como la importancia de que acudan a las siguientes citas para la obtención de las distintas muestras de sangre.

A los padres de los niños preseleccionados se les entrega la hoja informativa sobre el estudio, que deben leer detenidamente, y posteriormente se les solicita el «consentimiento informado» (según el Real Decreto núm 561/1993 del 16-4-1993, y tras el estudio y aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Murcia adscrito al Servicio Murciano de Salud).

Una vez aceptada la participación, se procede a la extracción de la primera muestra de sangre y posteriormente se administra la dosis vacuna. A continuación se les cita, y

se les recordará telefónicamente la fecha de las siguientes extracciones.

Tras cada extracción de sangre, las muestras se mantienen en las condiciones adecuadas hasta ser trasladadas, diariamente, al laboratorio de microbiología del Hospital General Universitario de Murcia para su centrifugación y congelación a  $-70^{\circ}$  C. Posteriormente se derivan al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, donde se determinan los anticuerpos bactericidas frente al meningococo serogrupo C, según el protocolo estandarizado de los CDC<sup>14</sup>.

La vacuna administrada en todos los casos es del laboratorio Pasteur Mérieux-MSD, que es la utilizada en la Campaña de Vacunación.

La confidencialidad de los datos se garantiza según establece la Ley Orgánica 5/1992, de 29 de octubre, de Regulación del tratamiento Automatizado de Datos de carácter personal.

Se realizará un análisis descriptivo de los datos globalmente y en función de las distintas variables estudiadas. Se compararán los porcentajes de seroconversión entre las dos determinaciones con el test de McNemar y se utilizará un modelo de regresión logística para valorar la posible influencia de otras variables estudiadas en la tasa de seroconversión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Servicio de Epidemiología. Enfermedad Meningocócica en la Región de Murcia: Temporada Epidemiológica 1996-1997. Bol Epidemiol Murcia 1998; 19: 5-12.
2. Sección de Salud Infantil. Informe sobre la vacuna antimeningocócica A+ C. Dirección General de Salud. Murcia: Mimeografiado. Consejería de Sanidad y Política Social. Murcia; 1997.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreak. Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices. MMWR 1997; 46 (RR-5):1-21 Immunization.
4. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Paediatric Society. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice based physicians. Pediatrics 1996-, 97:404-12.
5. Lepow M. Meningococcal vaccines. En: Vaccines. second edition. Plotkin and Mortimer editores. Philadelphia: WB.Saunders Company; 1994. p. 503-16.
6. 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.
7. Gold R, Lepow M, Goldschneider I, Draper T, Gotschlich E. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal vaccines administered during the first six years of life: prospect for routine immunization on infants and children. J Infect Dis 1979; 140:690-7.
8. Mitchell LA, Ochnio J, Glover C, Lee A, Ho M, Bell A. Analysis of meningococcal serogroup C- specific antibody levels in British Columbian children and adolescent. J Infect Dis 1996; 173:1009-13.
9. Mohammed I, Onyemelukwe G, Obineche E, Gupta N, Oyeyinka G. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. Persistence of antibody four years after vaccination. J Infect 1984-, 9:197-202.
10. Lepow M, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Gotschlich E. Persistence of antibody following immunization of children groups A y C meningococcal polysaccharide vaccines. Pediatrics 1977; 60:673-80.
11. Lepow M, Beeler J, Randolph M, Samuelson J, Hankins W. Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children. J Infect Dis 1986; 154:1033.
12. Peltola H, Safary A, Káyhly H, Karanko V, André F. Evaluation of two tetravalent (ACYW135) meningococcal vaccines in infants and small children: a clinical study comparing immunogenicity of O-Acetyl-negative and OAcetyl-positive group C polysaccharides. Pediatrics 1985, 76:91-6.

13. King W, MacDonald N, Wells G, Huang J, Allen U, Chan F et al. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. *J Pediatr* 1996; 128:196-202.
14. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE et al. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diag Labor Immunol* 1997; 4 (2): 156-167.

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

### EFECTIVIDAD DE LA CAMPAÑA DE INMUNIZACIÓN MASIVA CONTRA EL MENINGOCOCO (SEROGRUPO C) EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DEL PAÍS VASCO

**Xabier Elexpe Uriarte.**

Dirección Territorial de Vizcaya. Departamento de Sanidad.

#### INTRODUCCIÓN

Desde el 15 de septiembre hasta el 31 de octubre del pasado año, en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV), se llevó a cabo una campaña de inmunización masiva contra el meningococo C. Se prefijó un objetivo de cobertura del 85%. Estuvo dirigida a la población entre 18 meses y 20 años de la CAPV (ambas edades incluidas), previamente no vacunada. Si bien el componente principal de la campaña se llevó a cabo entre los citados meses de septiembre y octubre de 1997, la misma sigue abierta hasta finales de junio de 1998 para aquella cohorte de niños que vayan cumpliendo 18 meses durante dicho período. Se utilizaron las vacunas Mencevax AC (SB) y antimeningocócica A+C (Pasteur Mérieux MSD).

Se pretende cuantificar el efecto de esta intervención vacunal con el objeto de aportar evidencias científicas que sustenten la conveniencia de la medida de salud acordada. Para ello, se han prefijado los siguientes objetivos:

#### Objetivo principal:

Cuantificar el efecto a corto plazo (1 año) de la intervención sanitaria propuesta.

#### Objetivos específicos:

a) Comparar la incidencia de meningitis meningocócica C en el global de la población diana tras la vacunación, respecto a la incidencia de la enfermedad en el global de la población diana antes de la intervención.

b) Comparar la incidencia de meningitis meningocócica C tras la vacunación en la población diana vacunada respecto a la población diana no vacunada.

c) Comparar la gravedad de la sintomatología clínica de aquellos casos incidentes de meningitis meningocócica C que aparezcan en el período post-intervención entre la población diana vacunada respecto a aquellos que aparezcan en la población diana no vacunada en el mismo período, y también respecto a aquellos casos que aparecieron en la población diana no vacunada en el período previo a la intervención.

**Objetivo secundario:** Conocer el tipo/subtipo/genotipo más prevalente de meningococo C entre aquellos casos de meningitis meningocócica C incidentes en el pe-

Correspondencia:

Xabier Elexpe Uriarte

Dirección Territorial de Vizcaya. Departamento de Sanidad

Subdirección de Salud Pública

C/ María Díaz de Haro, 60

48010 Bilbao

Teléfono: 944881552

ríodo post-intervención, tanto en la población diana vacunada como no vacunada.

## METODOLOGÍA

El diseño del estudio es «de intervención», cuasi-experimental, «antes-después». La población inaccesible sería el universo de población comprendido entre los 18 meses y los 20 años, ambos inclusive. La población accesible, representativa de la anterior, y sobre la que se llevará a cabo el estudio, es la población de la CAPV para los mismos grupos de edad.

No se plantea efectuar muestreo alguno: el estudio se pretende llevar a cabo sobre la totalidad de la población accesible.

En lo que respecta a los criterios de inclusión, el único considerado para definir la población a estudio es el grupo de edad al que pertenece un individuo dado: son objeto de la intervención aquellos con edades comprendidas entre los 18 meses y los 20 años, ambos inclusive.

Por otro lado, no se plantea aplicar ningún criterio de exclusión a la población especificada a través de los criterios de inclusión. Aquellos pertenecientes a la población diana que presenten alguna de las contraindicaciones a la administración de la vacuna (estado febril, reacción adversa previa a la administración de la vacuna, hipersensibilidad conocida a alguno de sus componentes,...) forman parte de la población diana no vacunada.

Respecto al período de estudio, si bien la intervención en sí tuvo lugar en las fechas referidas, para cumplir con los objetivos del presente proyecto, se tendrán en cuenta todos los casos incidentes de meningitis meningocócica C en cada uno de los territorios históricos de la CAPV desde el 15 de septiembre de 1989 hasta el 15 de septiembre de 1998.

Las definiciones de caso que se utilizarán serán las siguientes:

**Definición clínica de caso:** «enfermedad que se puede presentar como meningitis y/o meningococemia que puede progresar rápidamente a púrpura fulminante, shock y muerte. La meningitis meningocócica suele tener un comienzo brusco con fiebre, cefalea intensa, náuseas, vómitos, rigidez de nuca y eventualmente petequias».

**Caso sospechoso:** «Compatible con la definición clínica de caso, pero sin confirmación microbiológica de *Neisseria meningitidis* serogrupo C».

**Caso confirmado:** «Compatible con la definición clínica de caso y confirmado por aislamiento en laboratorio (aislamiento de *Neisseria meningitidis* serogrupo C en un sitio normalmente estéril: sangre, LCR,...)».

En cuanto a las variables que se recogerán por cada caso incidente durante el período de estudio, y sin ánimo de ser exhaustivos, citaremos solamente las más relevantes: Fecha de presentación de la enfermedad. Lugar de residencia del caso: municipio y Territorio Histórico. Fecha de nacimiento. Sexo del caso. Clasificación del caso: confirmado/sospechoso. Tipo de caso: primario/secundario/coprimario. Tipo de muestra: frotis faríngeo / sangre / Líquido cefalorraquídeo / otros (petequia o púrpura cutánea,...). Método diagnóstico: tinción de Gram / látex / cultivo / PCR / otros. Resultados de la identificación del germen: Serogrupo, tipo, subtipo, genotipo (en la fase pre-intervención, estas variables se conocerán en una proporción dada. En la fase post-intervención, con el objeto de conocerlas en todos los casos incidentes, los laboratorios de microbiología hospitalarios están actuando de manera consensuada de acuerdo a un protocolo elaborado por el Departamento de Sanidad. El genotipo solamente se recogerá en los casos incidentes durante el período post-intervención). Individuo vacunado/no vacunado con la vacuna A+C. Fecha de vacunación. Tipo de vacuna empleada. Antecedentes de qui-

mioprofilaxis. Forma clínica (forma localizada, bacteriemia inaparente benigna, meningitis sin sepsis, meningitis con sepsis pero sin CID, meningitis con sepsis y con CID, Sepsis sin meningitis y con CID, Sepsis sin meningitis y sin CID,...). Existencia de factores predisponentes. Fallecimiento. ¿Pertenece el caso a un brote institucional o comunitario?

Dado que, tal y como se ha señalado en el apartado de «objetivos», una de las estrategias para estudiar la conveniencia de la campaña de inmunización masiva es analizar la gravedad clínica entre los casos incidentes en vacunados y no vacunados, se recogerán también una serie de variables clínicas durante el ingreso hospitalario y variables relacionadas con las posibles secuelas de la enfermedad durante el ingreso hospitalario y primer año desde la instauración del caso. Entre ellas, mencionaremos las siguientes: Temperatura (máxima alcanzada y número de horas en que la temperatura se mantuvo elevada). Anorexia / rechazo del alimento. Vómitos «en escopetazo». Irritabilidad. Cefalea intensa / Llanto cerebral. Signos meníngeos: Rigidez de nuca / Tendencia al opistótonos/Signo de Amoss/ Signo de Kernig/ signo Brudzinski. Hiperestesia generalizada. Distonía. Alteración de la conciencia (desde confusión a coma): En niño menor de 3 años → Puntuación en la Escala de Raimondi/ En niño de 3 a 7 años → Puntuación en la Escala de Glasgow / En persona mayor de 7 años: Presencia de letargia, confusión, coma. N.º de horas en que el nivel de conciencia se mantuvo disminuido. Hipertensión de la fontanela. Convulsiones. Herpes labial. Artralgias / Artritis. Exantema petequeal. Púrpura. Alteración de la tensión arterial. Frecuencia cardíaca. Frecuencia respiratoria. pO<sub>2</sub> (gasometría arterial). Saturación de O<sub>2</sub> (gasometría arterial). pO<sub>2</sub> (gasometría venosa). Saturación de O<sub>2</sub> (gasometría venosa). Necrosis aguda corticosuprarrenal. Shock. Parálisis de los movimientos del globo ocular (por afectación de los pares craneales III.º, IV.º y VI.º, nervios motores oculares). Hipoacusia/Sordera (por parálisis del VIII.º par, nervio auditivo). Edema cerebral. Edema agudo

de pulmón. Miocarditis/Endocarditis/Pericarditis. Endoftalmítis. Ceguera cortical. Absceso cerebral. Empiema cerebral. Hemorragia subdural. Trombosis de la arteria carotídea. Dilatación ventricular (Hidrocefalia obstructiva). Hemiparesia/cuadriparesia. Infarto cerebral. Ataxia cerebelar o vestibular. Trastorno convulsivo permanente. Lesiones cutáneas permanentes/mutilantes. Diabetes insípida. Trastornos del comportamiento. Retraso del lenguaje. Retraso mental.

Además, se recogerá información proveniente de la analítica del líquido cefalorraquídeo (Presión, glucorraquia, relación glucemia/gluorraquia,...), de la sangre (hemograma completo con fórmula leucocitaria, estudio de coagulación y bioquímica) y de la orina. También se prestará especial atención a las pautas terapéuticas empleadas (antibióticos, expansores, drogas vasoactivas, corrección hidroelectrolítica, exanguinotransfusión, ventilación asistida, etc...).

Las fuentes de información serán las siguientes:

- a) Sistema de registro de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (Unidades de Vigilancia Epidemiológica).
- b) Registros propios de los laboratorios de microbiología de los hospitales de agudos del SVS/Osakidetza: Sistema de Información Microbiológica (SIM).
- c) Conjunto Mínimo Básico de Datos hospitalario (a partir de 1993).
- d) Registro de Mortalidad de la Comunidad Autónoma del País Vasco.
- e) Historias clínicas hospitalarias.

En estas fuentes de información, la búsqueda activa de casos incidentes de meningitis meningocócica durante el período a estudio constará de dos fases:

- a) Fijación de códigos u otras estrategias de identificación particulares de cada una de las fuentes, de tal manera que se permita una búsqueda lo más sensible posible, aún sacrificando la especificidad del método en esta fase.
- b) Comprobación del caso acudiendo a los documentos pertinentes (historia clínica, informe microbiológico, etc.): se aumentará en la especificidad del método en esta fase.

Se diseñarán hojas de recogida de datos para el médico revisor y bases de datos en dBASE-III plus o EXCEL en las que se vuelque la información recopilada en las hojas, de tal manera que dicha información sea susceptible de análisis estadístico.

En lo que respecta al análisis estadístico, y para el apartado a) del objetivo principal, se llevará a cabo:

1) Descripción de las tasas observadas:

Confección de series temporales de tasas anuales\*: por un lado, específicas para cada uno de los cuatro grupos de edad de interés\*\*, y por otro lado, globales/truncadas para todos ellos (brutas y ajustadas). En el caso de las tasas truncadas ajustadas, la población estándar será la propia población «global» de la CAPV para el rango de edad «global» de interés y período correspondiente. La serie será desde el período 89-90 hasta el período 97-98, corresponderá naturalmente a casos incidentes de meningitis meningocócica C, y se llevará a cabo para el total de la CAPV y para cada uno de los territorios históricos.

\* El período anual «a riesgo» de la población para el cálculo de las tasas de incidencia será de 12 meses; pero este período no se corresponderá con un año del calendario sino que, teniendo en cuenta que el «pico» de incidencia de la enfermedad comienza una vez pasado el verano, corresponderá al período que va desde el 15 de

septiembre de un año al 15 de septiembre del próximo. Igualmente, las tasas de incidencia en el período post-vacunación se obtendrán considerando los 12 meses posteriores al 15 de septiembre de 1997.

- \*\*a) 18 meses cumplidos-3 años cumplidos
- b) 4 años cumplidos-6 años cumplidos
- c) 7 años cumplidos-10 años cumplidos
- d) 11 años cumplidos-20 años cumplidos

Obtención de intervalos de confianza del 95% para las tasas ajustadas, calculándose el error estándar mediante la aproximación de Poisson.

Análisis de la tendencia de las tasas anuales de incidencia durante el período previo a la campaña (89-90, 90-91, 91-92, 92-93, 93-94, 94-95, 95-96, 96-97) y el período posterior a la campaña (97-98).

Se dedicará una atención especial a la interpretación de los resultados según el nivel de cobertura vacunal alcanzado en cada uno de los niveles de análisis (unidad geográfica \* grupos de edad).

2) Modelización de la serie temporal de tasas de incidencia para la cuantificación de los cambios observados, y para la evaluación del efecto de la intervención (determinación de si ha habido un descenso y de si dicho descenso es mayor que lo predecible en base a las tasas observadas antes de la intervención):

2.1) Mediante regresión de Poisson:

Se plantea un modelo Poisson en el que la variable dependiente sea las tasas anuales de incidencia de meningitis meningocócica C desde el período 89-90 hasta el período 97-98, en los diferentes grupos de edad de interés y en los tres Territorios Históricos, y las variables independientes: los períodos anua-

les, los grupos de edad, los Territorios Históricos y una «variable indicadora» → la intervención o campaña de vacunación masiva contra el meningococo C.

La estimación de los parámetros  $\beta$  se llevará a cabo mediante métodos de máxima verosimilitud. Este parámetro  $\beta$ , para todas las variables independientes, se puede interpretar como el logaritmo del riesgo relativo, ajustado por el efecto del resto de las variables incluidas en el modelo. En este caso, el coeficiente de la variable indicadora proporciona una estimación del *ratio* o cambio en las tasas de incidencia antes y después de la intervención.

Deberá prestarse atención al modo en que las variables son introducidas en el modelo (como nominales o como continuas/ordinales), a los diferentes *deviances* que se obtengan hasta lograr el mejor modelo, a la posible existencia de sobredispersión de Poisson y a su corrección, y la identificación de fenómenos de interacción entre las variables.

Se dedicará una atención especial a la interpretación de los resultados según el nivel de cobertura vacunal alcanzado en los diferentes Territorios Históricos y grupos de edad.

2.2) Mediante análisis de series temporales:

Se intentará predecir la variable dependiente no en base a variables externas independientes, sino en base a observaciones previas de la misma variable. Así, en el modelo, se pretende identificar al período de intervención como asociado a un descenso de las tasas de incidencia. Se desarrollarán modelos ARIMA para el total de observaciones, y para cada una de las unidades de análisis (grupos de edad de interés \* Territorios Históricos).

Se dedicará una atención especial a la interpretación de los resultados según el nivel de cobertura vacunal alcanzado en cada

uno de los niveles de análisis (unidad geográfica \* grupos de edad).

*Para el apartado b) del objetivo principal:*

Obtención de tasas de incidencia, en el período post-vacunación, en población diana vacunada y población diana no vacunada, para cada uno de los grupos de edad ya señalados y para el total (brutas y ajustadas por edad-población estándar: la población de la CAPV para dicho rango de edad y durante el período correspondiente), y para el global de la CAPV y para cada uno de sus Territorios Históricos. En cada uno de los niveles de análisis resultantes y globalmente, cálculo del riesgo relativo (razón de tasas) entre la población diana vacunada y no vacunada. Obtención del intervalo de confianza del riesgo relativo → identificación de diferencias significativas.

También para cada uno de los niveles de análisis resultantes y globalmente, cálculo del grado de efectividad a corto plazo (1 año) de la campaña de vacunación mediante la siguiente fórmula:

$1 - (\text{tasa de incidencia ajustada por edad en vacunados} / \text{tasa de incidencia ajustada por edad en no vacunados})$ . Se obtendrá su intervalo de confianza del 95% de acuerdo al método de Longini. Se dedicará una atención especial a la interpretación de los resultados según el nivel de cobertura vacunal alcanzado en cada uno de los niveles de análisis (unidad geográfica \* grupos de edad).

*Para el apartado c) del objetivo principal:*

Particularmente para cada grupo de edad y para el global de todos los casos:

Para aquellas variables clínicas cuantitativas continuas: contraste de medias e identificación de diferencias estadísticamente significativas. Para aquellas variables clínicas categóricas dicotómicas: contraste de proporciones e identificación de diferencias es-

tadísticamente significativas. Para aquellas variables clínicas categóricas ordinales: test de Ji cuadrado para tendencias e identificación de diferencias significativas.

**Para el objetivo secundario:** Contaje de los diferentes tipos, subtipos y genotipos que aparezcan en los casos incidentes en el período post-intervención. Estimación de proporciones. Dependiendo de la calidad de la información que se recopile acerca de estas variables en los casos pre-intervención, se podría emprender un análisis de comparación de subtipos antes y después de la campaña de vacunación (el genotipo, como ya se ha señalado, solamente se recogerá para los casos incidentes en el período post-intervención).

#### ASUNCIONES DEL ESTUDIO

1) La sensibilidad y especificidad del sistema de registro de casos desde el período 89-90 hasta el período post-vacunación 97-98 son altas, constantes a lo largo del tiempo y similares en los tres Territorios Históricos. El hecho de incluir como casos «confirmados» una fracción proporcional de las meningitis «sospechosas», si tal estrategia fuera utilizada, es correcto.

2) Además del «numerador» de las tasas, también el denominador de éstas para el período de estudio está recogido de manera fiable: los censos y padrones de la CAPV son sistemas de información demográfica de alta fiabilidad a partir de los cuales se puede conocer/estimar con precisión la población a riesgo durante el período a estudio.

3) Idealmente, para analizar «exactamente» el grado de efectividad de la campaña, la totalidad de la población diana en el período pre-vacunación no se debiera encontrar vacunada: su situación inmune debiera ser aquella que dicha población hubiera adquirido naturalmente. De igual manera, en la fase de post-vacunación, toda la población diana debiera haber sido vacuna-

da. Estas dos asunciones solamente se mantienen parcialmente.

4) La situación inmune, «de protección», de todos los individuos de la población diana una vez efectuada la intervención es la misma: tanto en el caso de los primovacunados durante la campaña, como en el caso de los revacunados durante la campaña y de aquellos que habiendo sido vacunados previamente a la campaña no precisan revacunación.

5) Dado que la cobertura que se pretende lograr es del 85%, existirá suficiente proporción de población diana no vacunada en cada uno de los estratos de edad como para poder llevar a cabo el análisis.

6) Para los diferentes niveles de comparación (períodos de tiempo pre- y post-vacunación, vacunados *versus* no vacunados,...) el riesgo basal de incidencia de un caso de meningitis C (*baseline risk*) es el mismo: son homogéneos respecto a posibles variables de confusión (nivel de hacinamiento,...), por lo que éstas no confundirán los resultados.

7) Para el cálculo de las tasas de incidencia de cada una de las unidades de análisis (unidad geográfica \* grupos de edad) en el período post-vacunación, se asume que dicho período comienza el 15 de septiembre de 1997, es decir, que el riesgo de padecer meningitis C una vez vacunado comienza en dicha fecha, pues ello no afectará de manera sustancial a la estimación de las tasas de incidencia «reales» durante dicho período.

8) Se trata de un diseño cuasi-experimental «antes-después» → el cambio cuantitativo en la incidencia de la enfermedad tras la intervención es debido a la intervención y no a otros factores de confusión.

#### LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1) A pesar de la búsqueda retrospectiva y activa de casos durante el período a estudio que emprenderá el médico revisor, tanto en

los registros de Microbiología como a partir del CMBD, EDOs y Registro de Mortalidad, la sensibilidad y la especificidad del sistema de registro puede presentar deficiencias:

- 1.1. El CMBD solamente existe a partir de 1993; previamente, la búsqueda activa se va a limitar a los registros de Microbiología y EDOs principalmente, los cuales, si bien asegurarán un alto grado de especificidad, probablemente presentarán problemas de sensibilidad.
- 1.2. Por el contrario, la búsqueda a partir del CMBD podría presentar problemas de especificidad.
- 1.3. Consiguientemente, previamente a la aparición del CMBD, la búsqueda activa sería poco sensible. A partir de la aparición del registro de altas hospitalarias se podría efectuar una búsqueda poco específica. Como resultado, el sistema de registro de casos no presentaría una sensibilidad y especificidad ni adecuadas ni constantes a lo largo del período a estudio.
- 1.4. Y además de una sensibilidad y especificidad no adecuadas e inconstantes a lo largo del período de estudio, éstas podrían ser diferentes según Territorio Histórico.
- 1.5. Por el contrario, en el período post-vacunación, si bien pueden subsistir problemas de especificidad, tanto ésta como la sensibilidad serán claramente mejores que en el período pre-vacunación.
- 1.6. Además, el hecho de incluir como casos «confirmados» una fracción proporcional de las meningitis meningocócicas no confirmadas como C (en el caso de que se utilizara esta estrategia) pudiera ser incorrecto (pues podría estar agravando aún más los problemas de especificidad ya mencionados) y, consiguientemente, la estimación del

numerador de las tasas podría resultar aún más sesgada.

2) Pudiera ser que la fiabilidad del «denominador» de las tasas no fuera tan grande como se pudiera esperar. Ello implicaría una disminución de la fiabilidad de las tasas de incidencia.

3) No en toda la población diana la inmunidad existente ha sido adquirida naturalmente: campañas de vacunación masiva a nivel de localidades concretas, vacunación administrada a contactos de casos en brotes concretos, y la vacunación discrecional emprendida por ciudadanos a nivel particular han provocado que, entre dicha población diana, exista ya antes de emprenderse la campaña de vacunación masiva a nivel de toda la CAPV un cierto nivel de inmunidad adquirida artificialmente. En consecuencia, ante un efecto dado de la intervención, éste será probablemente infravalorado. Igualmente, y para el período post-intervención, si bien se espera que la cobertura de la campaña de inmunización esté por encima del 85%, naturalmente no todos los individuos de la población diana estarán vacunados: consiguientemente, la aparición de casos en no vacunados durante la post-intervención tendería a infravalorar el efecto real de la vacunación (en este sentido, el análisis por separado de las tasas correspondientes al período post-vacunación en vacunados y no vacunados ayudará a interpretar más adecuadamente los resultados).

4) El supuesto de que la situación inmune, «de protección», de todos los individuos de la población diana una vez efectuada la intervención sea la misma (es decir, tanto en el caso de los primovacunados durante la campaña, como en el caso de los revacunados durante la campaña y de aquellos que habiendo sido vacunados previamente a la campaña no precisan revacunación) pudiera ser incorrecto.

5) A pesar de que la cobertura que se pretende lograr sea del 85%, pudiera ocurrir que no existiera suficiente proporción de po-

blación diana no vacunada en cada uno de los estratos de edad como para poder llevar a cabo el análisis.

6) Para los diferentes niveles de comparación (períodos de tiempo pre- y post-vacunación, vacunados *versus* no vacunados,...) el riesgo basal de incidencia de un caso de meningitis C (*baseline risk*) pudiera no ser el mismo; podrían no ser homogéneos respecto a posibles variables de confusión (nivel de hacinamiento,...), por lo que éstas confundirían los resultados.

7) No se pretende estudiar la efectividad de la campaña de vacunación masiva bajo otros puntos de vista, tales como el coste y/o la aceptabilidad de la intervención por parte de la Comunidad.

8) Pudiera ocurrir que el considerar que el período de riesgo de la población diana en la fase post-intervención comienza el 15 de septiembre afectara en cierta proporción al cálculo de las tasas y, por consiguiente, que éstas no se estimaran adecuadamente del todo. En realidad, el período «a riesgo» de un vacunado comienza al de dos semanas aproximadamente de haber recibido la vacuna → el «no descontar» a cada sujeto vacunado el número de días desde el 15 de septiembre hasta dos semanas después de haber sido vacunado podría «agrandar» artificialmente el período «a riesgo» y, por lo tanto, implicar el cálculo de tasas de incidencia menores que las reales (este hecho sería más notable cuanto más alejada del 15 de septiembre se encuentre la fecha en que un individuo es vacunado). Por otro lado, también podría ocurrir lo contrario: una persona perteneciente a la población diana que, una vez pasado el 15 de septiembre, todavía no ha sido vacunado y desarrolla la enfermedad → se estaría contando como un caso en período post-vacunación (sobre-estimación de la tasa). En realidad, parece razonable asumir que el primero de los sucesos, si

bien ocurrirá regularmente, será de escasa envergadura comparado con la amplitud total del período post-vacunación y que, por lo tanto, no alterará sustancialmente el cálculo de las tasas. En el caso del segundo supuesto, dado que ocurrirá excepcionalmente, tampoco se piensa que sesgará los cálculos finales.

9) Pudiera ser que el cambio en la incidencia de la enfermedad tras la intervención fuera debido a otras variables de confusión desconocidas y que no pueden ser incluidas en el análisis (tendencia descendente previa de la enfermedad, por ej.).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Eusko Jaurlaritzaren Osasun-Saila. Infekzio meningozikoen eta b motako *haemophilus influenzae*-arengatiko infekzioaren profilaxia. Vitoria-Gasteiz: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen-Zerbitzu Nagusia: 1995.
2. Hubert B, Caugant DA. Recent changes in meningococcal disease in Europe. *Eurosurveillance* 1997; 2: 69-71.
3. Fogarty J. Trends in serogroup C meningococcal disease in the Republic of Ireland. *Eurosurveillance* 1997; 2: 75-6.
4. Xunta de Galicia. Consellería de Sanidade e Servizos Sociais. A campaña de vacinación fronte o meningococo C: Resultados e primeira avaliación. *Bol Epidemiol Galicia* 1996; 9:1-2.
5. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M et al. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull World Health Org* 1996; 74: 407-411.
6. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Disease Prevention and Control Strategies for Practice-based Physicians. *Pediatrics* 1996; 97(3): 404-411.
7. Rosenstein N, Levine O, Taylor JP et al. Efficacy of Meningococcal Vaccine and Barriers to Vaccination. *JAMA* 1998; 279: 435-9.

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

### INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LABORATORIO DE ESTUDIOS DE PROTECCIÓN TRAS LA VACUNA

**Sonsoles Berrón Morato, Juan Carlos Sanz Moreno, Elena Martín García, Celia Salcedo Peláez, María Pilar Bermudez Saugar y Julio A. Vázquez Moreno.**

Laboratorio de Referencia de Meningococos. Centro Nacional de Microbiología-Instituto de Salud Carlos III.  
Ministerio de Sanidad y Consumo.

Tras la vacunación con vacuna polisacárido frente a *Neisseria meningitidis* A+C, se obtiene una respuesta de anticuerpos polisacárido específicos hacia las dos semanas después, alcanzándose los niveles máximos de anticuerpos inducidos al mes de la vacunación<sup>1</sup>. En el momento actual, los dos métodos más ampliamente aceptados para conocer *in vitro* los niveles de seroconversión y «traducir» de ellos la protección adquirida son: medida de actividad bactericida del suero y medida de anticuerpos totales polisacárido-específicos.

Es de una gran importancia la determinación de la inmunidad natural presente en la población diana antes de la vacunación, con objeto de poder «cuantificar la protección debida a la inmunización». En este sentido, la colonización de la mucosa nasofaríngea por meningococo estimula la producción de anticuerpos circulantes al cabo de 8-10 días. No obstante, la tasa de portadores de meningococos de serogrupo C es demasiado baja (datos no mostrados) como para explicar la mayoría de la inmunidad natural que, en algunas zonas, puede alcanzar entre un 10 y un 15%. La explicación más factible debe

ser la de inmunización vía contacto con otras bacterias que produzcan reactividad cruzada y, muy especialmente, con *N. lactamica*<sup>2</sup>, especie frecuentemente encontrada en la nasofaringe en los primeros años de vida.

La importancia de la actividad bactericida en la protección conferida por la vacuna se refleja en:

Hay una clara inducción de dicha actividad justo después de la vacunación.

Se observa una clara correlación inversa entre la presencia de actividad bactericida y la incidencia de la enfermedad en los diferentes grupos etarios.

Hay un alto incremento de incidencia de enfermedad meningocócica en familias con déficits genéticos en el sistema del complemento.

Así pues, con estas premisas, el método de elección para la determinación de los niveles de seroconversión es desde 1976 la medida de actividad bactericida, según recomendaciones de la OMS<sup>3</sup>. Posteriormente, ante el variado número de protocolos que estaban siendo utilizados, lo que implicaba una pobre extrapolación de resultados de un laboratorio a otro, se decidió estandarizar un protocolo de determinación de actividad bactericida, finalmente publicado en 1997<sup>4</sup>, que es

Correspondencia:  
Julio A. Vázquez Moreno  
Centro Nacional de Microbiología  
Instituto de Salud Carlos III  
Majadahonda  
28220 Madrid

el aceptado en este momento. Según dicho protocolo, en el que se definen todos los reactivos y controles a utilizar, se estima como nivel protector un título  $\geq 1:8$ , si bien han habido diversos autores que han utilizado un punto de corte ligeramente inferior ( $\geq 1:4$ ); debe quedar claro que la actividad que se mide es inespecífica, esto es, no es necesariamente fruto de anticuerpos anti-polisacárido. Aunque lo ideal sería utilizar en la determinación el complemento intrínseco del suero problema, el protocolo define expresamente la utilización de complemento exógeno, de cría de conejos, lo que puede resultar en títulos ligeramente superiores a los que se obtendrían de otra forma<sup>(4)</sup>; e igualmente, la utilización de una cepa diferente a la recomendada (C11) puede producir resultados diferentes. Por último, es importante reseñar que es indispensable la utilización de sueros control de amplio consenso para la unificación de los resultados. En estos momentos, en los análisis de actividad bactericida que el Laboratorio de Referencia de Meningococos del Instituto de Salud Carlos III está llevando a cabo, en colaboración con diversas Comunidades Autónomas (Andalucía, Cantabria, Extremadura, Madrid y Murcia), se incluye cada día un suero control de título conocido suministrado por el CDC de Atlanta, controles de complemento sin suero, para eliminar actividad bactericida no atribuible al mismo y controles de suero sin complemento. Sólo se utilizan lotes de complemento de cría de conejo testados en paralelo por el CDC y por nuestro Laboratorio.

El método alternativo para evaluar la seroconversión tras la vacunación es la medición de anticuerpos totales inducidos. Esta medición ha sido realizada por un amplio número de técnicas, pero en este momento se suele realizar mediante enzimoimmunoensayo, con polisacárido C como soporte de unión de los posibles anticuerpos presentes en el suero<sup>5</sup>. Si bien en este caso, los anticuerpos que se miden sí son específicos frente a polisacárido C, su funcionalidad no se concreta, de tal forma

que la correlación entre la determinación de actividad bactericida y la medida de anticuerpos totales puede no ser siempre buena. Es decir, hay que contemplar la posibilidad de unión de los llamados «anticuerpos de baja afinidad» que no son funcionales desde el punto de vista de protección y que pueden dar lugar a «falsos niveles de protección». Así mismo, la eficacia de unión del polisacárido C con el plástico del soporte es muy baja, por lo que se utiliza seroalbúmina humana metilada que, ocasionalmente, provoca unión inespecífica de anticuerpos presentes en el suero. La técnica es muy laboriosa y presenta una baja reproducibilidad, ya que cada suero debe ser ensayado en duplicado en 8 diluciones dobles, permitiéndose un coeficiente de variación intraensayo  $<20\%$ , lo que muchas veces no se cumple. En este caso, el nivel más ampliamente considerado como protector es la presencia de más de 2  $\mu\text{g/ml}$ .

Debe mencionarse el hecho de que la respuesta inmunitaria frente a la infección meningocócica implica la producción de anticuerpos que estimulan la actividad bactericida, pero también la de anticuerpos que promueven la fagocitosis<sup>7</sup> y, por lo tanto, puede haber otros factores influyendo en el grado de protección inferida, además de los que en este momento estamos analizando. Los propios autores de la elaboración del protocolo aceptado en este momento para la determinación de actividad bactericida<sup>4</sup> recuerdan que *el título absoluto o el incremento en el título de actividad bactericida entre los sueros pre y post vacunales necesarios para proteger frente a meningitis meningocócica de serogrupo A y C es desconocido e igualmente recogen el hecho de que la identificación de anticuerpos bactericidas en suero puede no dar una respuesta definitiva a la protección frente a la enfermedad. Sólo estudios inmunogénicos en conjunción con estudios de eficacia clínica determinarán si de verdad hay una buena correlación entre la actividad bactericida y la protección frente a la enfermedad meningocócica.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brandt BL, Artenstein MS, Smith CD. Antibody response to meningococcal polysaccharide vaccines. *Infection Immun* 1973; 8(4): 590-596.
2. Griffiss JMCL. Mechanisms of host immunity. En: *Meningococcal disease*. Chichester. UK: John Wiley & Sons Ltd; 1995. p. 35-70.
3. World Health Organization. Requirements for meningococcal polysaccharide vaccine (requirements for biological substances n.º 23). *WHO Tech Rep Serv* 1976; 594: 72-73.
4. Maslanka SF, Gheesling IJ., Libutti DE, et al. Standardization and multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diag Lab Immunol* 1997; 4(2): 156-167.
5. Gheesling LL, Carlone GM, país LB et al. Multicenter comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup C anti-capsular polysaccharide antibody levels measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1994; 32(6): 1475-1482.
6. Griffiss JMCL, Apicella MC, Greenwood B, Mäkelä PH. Vaccines against encapsulated bacteria: a global agenda. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 176-188.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO CON BAJO RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO APLICABLES EN ENFERMOS. UTILIZACIÓN DE LA PCR

### DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA POR PCR

Guillermo Prats, Nuria Margall y Mónica Majó.

Servicio de Microbiología. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo.

La meningitis bacteriana es una enfermedad grave del sistema nervioso central (SNC), causada por un conjunto de microorganismos cuya frecuencia varía según diversos factores, entre los que destacan la edad y localización geográfica. En nuestro ámbito, el agente causal más frecuente es *Neisseria meningitidis*, a continuación *Streptococcus pneumoniae* y, con una incidencia mucho más reducida, *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* y *Listeria monocytogenes*, entre otros<sup>1</sup>.

Los actuales métodos de diagnóstico microbiológico de las meningitis bacterianas son poco sensibles y/o específicos. En los últimos años se han puesto a punto técnicas de diagnóstico molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con el fin de detectar de forma rápida la presencia de bacterias en diferentes tipos de muestras. En el caso de las meningitis bacterianas se han realizado estudios, en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre, por la técnica de PCR, para la detección de un único agente causal como *H.influenzae*, *N.meningitidis* o *S.pneumoniae*, respectivamente<sup>2-6</sup>. Para

el análisis de las meningitis meningocócicas en muestras de LCR, se han amplificado secuencias específicas de *N. meningitidis* presentes en el gen de la dihidropterato sintasa (*dhps*)<sup>4</sup> o la secuencia de inserción IS1106<sup>5</sup>, obteniéndose resultados de sensibilidad adecuados de hasta cinco unidades formadoras de colonias<sup>2</sup>.

En 1994, Leong y Greisen<sup>7</sup> publicaron la estrategia de amplificar una secuencia presente en la mayoría de bacterias (región del genoma bacteriano que codifica la subunidad 16S del RNA ribosómico), mediante iniciadores universales o consenso. Este sistema permite la detección de un amplio espectro de bacterias, entre las que se incluyen los agentes bacterianos que causan meningitis con más frecuencia. La identificación posterior del microorganismo se efectúa por hibridación de los fragmentos amplificados, con sondas internas a la región amplificada, y específicas para cada microorganismo, marcadas con isótopos radiactivos o no radiactivos. A partir de este trabajo, han surgido escasas publicaciones para la detección de meningococo en LCR y con series muy reducidas.

En nuestro laboratorio se ha efectuado un estudio preliminar empleando éste método, aunque con hibridación posterior de los amplificados con sondas marcadas con fluoresceína. Los resultados obtenidos han permitido incrementar en un 13% el diagnóstico microbiológico de los casos con sospecha de meningitis. Paralelamente, otros autores han

Correspondencia:  
Guillermo Prats  
Servicio de Microbiología.  
Hospital de la Santa Cruz y San Pablo.  
Avda Sant Antoni Maria Claret, 167  
08025 Barcelona  
Correo electrónico: 2175@hsp.santpau.es  
Teléfono: 93 2919069

utilizado la técnica de amplificación de Leong y Greisen y la hibridación posterior con sondas específicas mediante un sistema de enzimo-inmunoanálisis (Gen-Eti-K DEIA, Sorin Biomédica) con resultados de sensibilidad similares.

Más recientemente, se ha aplicado la técnica de PCR para la identificación directa de los serotipos B o C de meningococo en LCR, mediante la amplificación del gen de la sialiltransferasa<sup>8</sup>. La tipificación se efectúa, bien por digestión posterior del producto o por hibridación de los amplificados marcados con digoxigenina, con sondas de captura específicas y sistema de detección inmunoenzimático (PCR-ELISA). Estos métodos deben ser valorados con series clínicas más exhaustivas antes de incorporarse al diagnóstico microbiológico de rutina.

La principal ventaja de la PCR, su sensibilidad, es también uno de sus principales inconvenientes; es decir, la posibilidad de obtener falsos positivos por contaminación. Este peligro puede minimizarse con el empleo de áreas separadas antes y después de la amplificación y una manipulación técnica rigurosa. Es por ello que éstos métodos, dada la trascendencia del diagnóstico de la meningitis meningocócica, deben efectuarse en laboratorios que dispongan de personal especializado y de una infraestructura adecuada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Departament de Sanitat i Seguretat Social (Generalitat de Catalunya). Resumen de los microorganismos declarados al SNMC durante el año 1996. Bull Epidemiol Catalunya 1998; XIX: 51-52.
2. Van Ketel RJ, de Wever B and van Alphen L. Detection of *Haemophilus influenzae* in cerebrospinal fluids by polymerase chain reaction DNA amplification. J Med Microbiol 1990; 33: 271-276.
3. Hobson RP, Williams A, Rawal K, Pennington TH, Forbes KJ. Incidence and spread of *Haemophilus influenzae* on an Antarctic base determined using the polymerase chain reaction. Epidemiol Infect 1995; 114: 93-103.
4. Kristiansen BE, Ask E, Jenkins A, Fermer C, Rådstrøm P, Skøld O. Rapid diagnosis of meningococcal meningitis by polymerase chain reaction. Lancet 1991; 337: 1568-1569.
5. Ni H, Knight A, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. Polymerase chain reaction for diagnosis of meningococcal meningitis. Lancet 1992; 340: 1432-1434.
6. Zhang Y, Isaacman DJ, Wadowsky RM, Rydquist-White J, Post JC, Ehrlich GD. Detection of *Streptococcus pneumoniae* in whole blood by PCR. J Clin Microbiol 1995; 33: 596-601.
7. Greisen K, Loeffelholz M, Purohit A and Leong D. PCR primers and probes for the 16S rRNA gene of most species of pathogenic bacteria, including bacteria found in cerebrospinal fluid. J Clin Microbiol 1994; 32: 335-351.
8. Borrow R, Claus H, Guiver M, Smart L, Jones DM, Kaczmarski EB, Frosch M and Fox AJ. Non-culture diagnosis and serogroup determination of meningococcal B and C infection by sialyltransferase (siaD) PCR ELISA. Epidemiol Infect 1997; 118: 111-117.

## ESTUDIOS DE LABORATORIO CON BAJO RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO APLICABLES EN ENFERMOS. UTILIZACIÓN DE LA PCR

### UTILIZACIÓN DE LA PCR PARA LA CARACTERIZACIÓN DE LAS CEPAS

Sonsoles Berrón Morato y Julio A Vázquez Moreno.

Laboratorio de Referencia de Meningococos. Centro Nacional de Microbiología.  
Instituto de Salud Carlos III.

Tras las campañas de vacunación masivas frente a meningitis meningocócica A+C, la única posibilidad de evaluar con una precisión razonable la eficacia de las mismas es combinar la realización de estudios de inmunogenicidad junto con los de eficacia clínica<sup>1</sup>. Desafortunadamente, es muy frecuente un alto porcentaje de casos de meningitis bacterianas sin filiación etiológica, lo que dificulta enormemente la evaluación de la eficacia clínica de la vacunación. Estas dificultades, no pueden ser resueltas solamente con una mejora en los porcentajes de filiación etiológica, lo que se conseguiría con alguno de los protocolos de PCR descritos<sup>2</sup>, ya que no se obtiene información sobre el serogrupo de la cepa de meningococo implicada en la producción del caso.

En este sentido, Borrow y cols.<sup>3</sup> describieron en 1997 un protocolo de PCR que en un primer paso detecta la posible presencia de *N. meningitidis* y, posteriormente identifica si se trata de un meningococo de serogrupo B o C. En un primer paso, la muestra, que preferiblemente debe ser líquido cefalorraquídeo, es sometida a dos protocolos de amplificación: uno que amplifica la secuencia de inserción *IS1106* (de la que existen alrededor de 6 copias en el genoma completo) y otro que am-

plifica una región del gen *CtrA*, implicado en el transporte activo a través de la cápsula. Si alguna ó las dos amplificaciones resultan positivas, se procede a un segundo proceso de amplificación, esta vez con otros dos protocolos: uno que amplifica el gen *Siad B* (gen que codifica para la incorporación de ácido siálico en la cápsula de polisacárido B) y otro que amplifica el gen *Siad C* (correspondiente al polisacárido C), con lo que obtendremos información sobre el serogrupo.

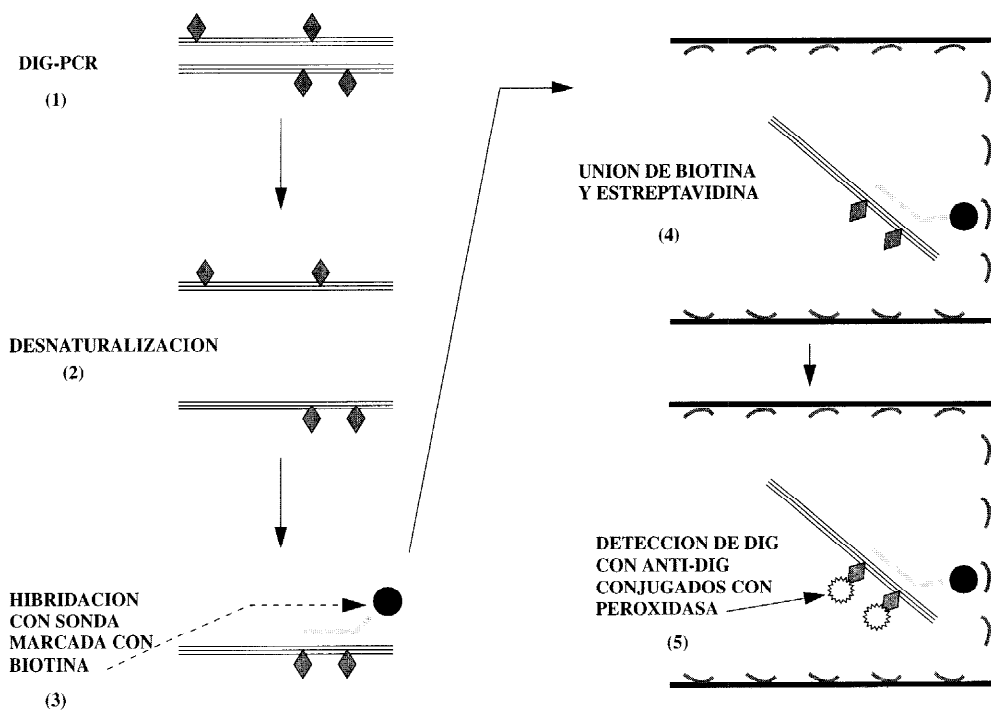
La detección de todos los productos de amplificación se realiza mediante un ELISA con sonda de captura, lo que proporciona una especificidad del 100%<sup>3</sup> (figura 1). Los niveles de sensibilidad no son óptimos y dependen mucho del tipo de muestra con la que se trabaja: 80-85% en LCR, 60-65% en sangre y tan sólo un 30% cuando se trata de suero. No obstante, se ha descrito un protocolo modificado con el que parece mejorarse en gran medida la sensibilidad obtenida con suero<sup>4</sup>, aunque esto debe ser más ampliamente evaluado.

El protocolo descrito incluye la utilización de Uracil-N-glicosilasa, que permite eliminar la contaminación con amplificadores provenientes de anteriores ciclos de amplificación: el enzima degrada el ADN que lleva dUTPs incorporados en lugar de los dTTPs del «ADN natural». Esto va a impedir la aparición de falsos positivos por la mencionada contaminación, muy frecuente en la utilización de esta metodología para la detección de material genético.

Correspondencia:  
Julio Vázquez Moreno  
Centro Nacional de Microbiología  
Instituto de Salud Carlos III  
Majadahonda  
28220 Madrid

Figura 1

Esquema del enzimoimmunoensayo para la detección de los productos de amplificación en la detección y caracterización de *Neisseria meningitidis*



Así pues, el futuro de la detección de *Neisseria meningitidis* pasa por la detección de su ADN en muestras clínicas, aunque el cultivo debe seguir siendo el método de elección. En estos momentos ya hay algún protocolo en evaluación para realizar el tipado y subtipado (de gran importancia en el seguimiento de la situación epidémica, como ha quedado recientemente puesto de manifiesto), pero la susceptibilidad frente a antimicrobianos no podría ser evaluada si en el futuro no contáramos más que con la detección del ADN de la bacteria.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, et al. Standardization and multilaboratory comparison of

*Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. Clin Diag Labor Immunol, 1997; 4(2): 156-167.

2. Rådström P, Bäckman A, Qian N, Kraghsbjerg P, Pählson C, Olcén P. Detection of bacterial DNA in cerebrospinal fluid by an assay for simultaneous detection of *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, and streptococci using a seminested PCR strategy. J Clin Microbiol 1994; 32(11): 2738-2744.

3. Borrow R, Claus H, Guiver M et al. Non-culture diagnosis and serogroup determination of meningococcal B and C infection by a sialyltransferase (*siaD*) PCR Elisa. Epidemiol Infection 1997; 118: 111-117.

4. Newcombe J, Cartwright K, Palmer WH, McFadden J. PCR of peripheral blood for diagnosis of meningococcal disease. J Clin Microbiol 1996; 34(7):1637-40.

**OTROS ESTUDIOS EN MARCHA****LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA. CAMBIO EN SU PATRÓN ETIOLÓGICO COMO PROBLEMA DE SALUD EMERGENTE****Salvador Mateo Ontañón.**

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

**INTRODUCCIÓN**

La nueva situación epidemiológica ocasionada por la enfermedad meningocócica en España condujo al Servicio de Vigilancia Epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología a elaborar un proyecto de investigación que tiene como objetivo principal caracterizar el patrón epidemiológico de la enfermedad meningocócica en España durante el período considerado de cambio etiológico, 1990-1997. Este proyecto, remitido a evaluación al Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) como proyecto coordinado, fue discutido previamente por los Servicios de Vigilancia de los niveles central y autonómico y su presentación, que a continuación se ofrece, fue el objetivo de la comunicación.

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN****Antecedentes**

La enfermedad meningocócica continúa siendo un importante problema de salud a nivel mundial. La presencia de casos esporádicos y/o agrupaciones de casos (cluster)

originan gran preocupación y alarma en las comunidades donde se detectan, debido a la relativamente alta letalidad de ciertas formas clínicas<sup>1</sup>.

El comportamiento epidemiológico de la infección meningocócica está asociado estrechamente al serogrupo predominante<sup>2</sup>: el serogrupo A causa importantes epidemias en el África subsahariana y otras áreas del mundo en desarrollo; el serogrupo B, responsable de la infección en muchos países desarrollados en las últimas décadas, suele ligarse a una mayor presencia de casos esporádicos y, por último, el serogrupo C, cuya incidencia ha ido aumentando en algunos países en los inicios de esta última década, produce, sobre todo, brotes y, ocasionalmente, epidemias.

En España se dispone de datos sobre la incidencia de esta enfermedad a través de la declaración obligatoria de casos que se instauró en 1901 (rúbrica: meningitis cerebroespinal epidémica). Posteriormente, a partir de 1981, se siguió con la declaración, pero se sustituyó ese término por el de infección meningocócica, con el fin de englobar las meningococemias sin manifestaciones meníngeas. En 1996, tras la puesta en marcha de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>3</sup>, se cambió otra vez el término por el más preciso de enfermedad meningocócica y se suprimió su carácter de declaración urgente al nivel estatal, permaneciendo como tal en los niveles de intervención. En base a esta fuente de información, se ha po-

Correspondencia:  
Salvador Mateo Ontañón  
Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III  
C/ Sinesio Delgado, 6  
28029 Madrid

Tabla 1

**Proyecto de Investigación: La enfermedad meningocócica en España. Cambio en su patrón etiológico como problema de salud emergente**

**Resumen del proyecto:** (Objetivo, Diseño, Ambito del estudio; Sujetos de Estudio, Instrumentalización, Determinaciones.)

**Objetivo general:** Caracterizar el patrón epidemiológico de la enfermedad meningocócica en España durante el período 1990-1997.

**Diseño:** Estudio retrospectivo de los casos incidentes de enfermedad meningocócica ocurridos en España durante el período 1990-1997.

**Ámbito del estudio:** Población residente en el territorio nacional, durante el período 1990-1997.

**Instrumentalización y determinaciones:** Recogida de variables epidemiológicas y microbiológicas de casos esporádicos y asociados a brotes para determinación de morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad meningocócica. Cálculo de tasas globales y específicas por edad, ámbito geográfico y etiología específica. Estudio de tendencia y variación estacional. Estimación de efectos de edad, sexo, año y región en la tasa de incidencia. Estimación de efectos de etiología específica, edad, sexo, forma clínica, año y región en la letalidad de la enfermedad.

dido verificar un comportamiento cíclico multianual de la enfermedad, con un importante y último pico epidémico en 1979 —año en que se alcanzó una tasa de 17,86 por 100.000 habitantes— y un prolongado descenso que se extendió hasta el inicio de la década de los 90, donde se alcanzaron incidencias similares a las de los períodos interepidémicos anteriores, esto es, 2-3 casos por 100.000 habitantes<sup>4</sup>.

La presentación de la enfermedad en ese último período (década de los ochenta) estaba estrechamente ligada a un predominio del serogrupo B con la aparición de casos esporádicos y pequeños clusters<sup>4,5</sup>. La incidencia era más elevada en los meses de finales de invierno y principios de la primavera, y, aunque cualquier grupo de edad podía verse afectado, las mayores tasas de ataque se daban en niños menores de 5 años. La presencia de los serogrupos A y C era rara, a pesar de algún brote institucional atribuido a serogrupo C<sup>6</sup>.

No obstante, a partir de la década de los años 90 y, más concretamente, a partir de la temporada 1991-92, se ha observado una tendencia creciente de cepas de serogrupo C en los aislamientos de algunas zonas del oeste del país<sup>7</sup>, no acompañada de una elevación de las tasas de incidencia. Ahora bien, en la temporada 1995-96 la situación en alguna de esas zonas cambió drásticamente<sup>8</sup>, observándose un aumento de la incidencia, más notorio en las edades superio-

res a los 10 años, y un predominio de *N.meningitidis* serogrupo C —en concreto, una cepa identificada como C: 2b:P1.2,5<sup>9</sup>. Este hecho, junto a la experiencia de otros países en el control de situaciones semejantes<sup>10,11</sup>, ha llevado a la puesta en marcha de campañas de vacunación masivas en esas zonas —Galicia, La Rioja y Cantabria— en el inicio de la temporada 1996-97<sup>12</sup>.

Por otra parte, tras el inicio de esta última temporada, a nivel estatal se detectó un aumento en el número de casos declarados semanalmente<sup>9</sup>, que sobrepasaban el canal endemoepidémico del quinquenio anterior, coincidiendo con agrupaciones locales de casos de meningococemias por serogrupo C en algunas zonas concretas de Andalucía y Castilla-La Mancha. En estas comunidades, que no habían señalado aumento de incidencia en temporadas anteriores, también se llevaron a cabo intervenciones de vacunación, aunque restringidas a población a riesgo. Simultáneamente, en la comunidad autónoma de Madrid, se detectó la existencia de un brote epidémico con ausencia de agregaciones de casos en contactos directos y un discreto aumento de la letalidad.

La nueva situación epidemiológica ocasionada por esta enfermedad, que podría calificarse de emergente en España, obliga a conocer su evolución en los últimos años, y, preferentemente, la asociada al serosubtipo C:2b:P1.2,5, identificado en las dos últimas temporadas 1995-96 y 1996-97 y considera-

do responsable del cambio en el patrón epidemiológico de esta enfermedad. Un mejor conocimiento de la tendencia experimentada por esta enfermedad y de los cluster de casos, así como de su relación con otras características, puede ser de gran ayuda para predecir la actividad meningocócica. Igualmente, esto permitirá evaluar la efectividad de las distintas medidas de prevención y control empleadas en diferentes contextos, contribuyendo de este modo al control eficaz de esta enfermedad en la población española.

### OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Dentro de los objetivos específicos del estudio, se pueden citar los siguientes:

1. Estimar la incidencia de la enfermedad meningocócica en general y la asociada a los distintos serogrupos y, en concreto, al serosubtipo C:2b:P1.2,5 en España durante el período 1990-97.
2. Conocer la evolución temporoespacial de la enfermedad meningocócica en España durante el período 1990-97 y su distribución por edad y serogrupo.
3. Caracterizar su forma de presentación en forma de casos esporádicos, brotes y agregaciones de casos.
4. Estimar la letalidad de la enfermedad en general y la asociada a los distintos serogrupos.

### METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

El diseño puede calificarse de estudio retrospectivo de los casos incidentes de enfermedad meningocócica ocurridos en España durante el período 1990-97, y el ámbito, la población residente en el territorio del estado español, durante el citado período.

Las definiciones que se usarán en el estudio, tanto de caso incidente (confirmado

y sospechoso/probable) como de brote, son las vigentes actualmente en la red nacional de vigilancia epidemiológica y que figuran en los protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria<sup>13</sup>. Igualmente, las variables a estudiar serán las recogidas usualmente por el sistema de vigilancia de esta enfermedad, incluyendo fecha de presentación de la enfermedad, lugar de residencia, edad, sexo, clasificación de caso, forma clínica, evolución (exclusivamente mortalidad) y resultados de identificación del germen (serogrupo, serotipo, subtipo). Por cada agregación de casos, tipificada como brote o cluster, se requerirá además información sobre ámbito (familiar, institucional, comunitario).

Como principales fuentes de información se usarán las notificaciones de casos y brotes de enfermedad meningocócica, declarados a través del Sistema de Declaración Obligatoria de enfermedades (EDO), completados por la información de los registros autonómicos de mortalidad y las identificaciones realizadas de *N. meningitidis* por los laboratorios de CC.AA. y el laboratorio de referencia nacional —Centro Nacional de Microbiología—. La evaluación de la validez de la información recogida se realizará comparando los casos de enfermedad meningocócica notificados al sistema de vigilancia con los casos hospitalizados por enfermedad meningocócica (CIE). 9.<sup>a</sup> Rev: 036) y que aparecen en el Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD). Además, de esta forma se podrá estimar el potencial sesgo de notificación de las últimas temporadas, como consecuencia de la atención preferente de los medios de comunicación a este problema y la vigilancia activa llevada a cabo por los servicios epidemiológicos.

Para alcanzar los objetivos planteados, se estudiará la tendencia y estacionalidad experimentada durante el período analizado por la enfermedad meningocócica tanto a nivel del conjunto estatal, como a nivel de comunidad autónoma y de provincia. Mediante regresión de Poisson se estudiarán los efec-

tos de edad, sexo, año y región (CC.AA.) en la tasa de incidencia, y a través de un análisis multivariable de regresión logística condicional se estimará el efecto de edad, sexo, forma clínica, etiología específica y región en la letalidad de la enfermedad. Por último, mediante pruebas de contraste de hipótesis se establecerán diferencias entre casos esporádicos y asociados a brotes con respecto a edad, sexo y características temporoespaciales.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison LH. The worldwide prevention of meningococcal infection: still an elusive goal (editorial). *JAMA* 1995; 273:419-421.
2. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. *JAMA* 1995; 273:383-389.
3. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. BOE núm 21, 24/01/1996.
4. Miguel C. Infección meningocócica. Información procedente del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. *Bol Epidemiol Microbiol* 1993; 1(11): 212-214.
5. Vázquez JA. Infección meningocócica. Informe del laboratorio de referencia de meningococos Años 1989-1992. *Bol Epidemiol Microbiol* 1993; 1(11): 209-211.
6. Sáez-Nieto JA, Perucha M, Casamayor H, et al. Outbreak of infection caused by *Neisseria meningitidis* group C type 2 in a nursery. *J Infect Dis* 1984; 8:49-55.
7. Vázquez JA, de la Fuente L, Berrón S. Infección meningocócica. Informe del laboratorio de referencia de meningococos sobre estado actual de serogrupos (enero-diciembre 1996). *Bol Epidemiol Sem* 1996; 4:205-212.
8. A enfermidade meningocócica en Galicia: tempada 1995/96. *Bol Epidemiol Galicia* 1996; 9(4):1-4.
9. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eurosurveillance* 1997; 2:71-74.
10. De Wals P, Dionne M, Douville M, Boulianne N, Drapeau J, De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull World Health Organ* 1996; 74:407-411.
11. Kriz P, Vlckoka J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. *Epidemiol Infect* 1995; 115:411-418.
12. Gestal JJ, Farjas P. La vacuna frente al meningococo C. *Med Preventiva* 1997; 3:35-38.
13. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997.

## OTROS ESTUDIOS EN MARCHA

### FACTORES PREDICTORES DE LA APARICION DE CASOS SECUNDARIOS DE ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN BARCELONA. EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD

Ángeles Orcau Palau (1) y Helena Pañella Noguera (2).

(1) Sección de Epidemiología. Delegación territorial en Barcelona del Departamento de Sanidad, Generalitat de Catalunya.

(2) Servicio de Epidemiología. Instituto Municipal de Salud Pública. Ajuntament de Barcelona.

#### OBJETIVO

Determinar los factores asociados a un mayor riesgo de aparición de casos secundarios de enfermedad meningocócica (EM) y descripción de las características epidemiológicas y clínico-microbiológicas de los casos diagnosticados en la provincia de Barcelona de mayo de 1995 a diciembre de 1997.

#### PERSONAS Y MÉTODOS

##### Sujetos del estudio

Los casos de EM registrados en el período indicado en residentes en la provincia de Barcelona, notificados por los médicos o detectados por el sistema de vigilancia activa para la EM<sup>1</sup>.

##### Criterios de inclusión

Según la definición clínica de caso de EM hecha por el *meningococcal disease surveillance group*, incluyendo aquellos

con confirmación microbiológica o con cultivo negativo<sup>2</sup>.

Los casos se han clasificado en esporádicos o asociados según esta definición:

- **caso esporádico:** aquel caso de EM que ocurre en una comunidad donde no hay evidencia de asociación (personal, espacial, temporal) con otro caso.
- **caso asociado:** aquel caso que ocurre en una comunidad asociado con otro en el tiempo, en el espacio (pertenecientes al mismo ámbito familiar, escolar, laboral o de relación) en los que no se determinen serogrupos diferentes de *N. meningitis*.
- **casos asociados confirmados:** cuando además de cumplir los criterios anteriores, los marcadores biológicos de las cepas son concordantes.

##### VARIABLES DEL ESTUDIO

- **Sociodemográficas, de contactos y ambientales:** edad, sexo, ocupación del cabeza de familia, lugar de residencia, metros cuadrados de la vivienda y de la clase, n.º de contactos íntimos y mediana de edad, ámbito donde se ha

Correspondencia:  
Ángeles Orcau Palau  
Paseo de Lluís Companys, 7  
08003 Barcelona

producido el caso, no de alumnos de la clase y mediana de edad.

- **Clínicas:** forma clínica, antecedentes de tratamiento antibiótico previo y de enfermedad infecciosa previa, tratamiento de la enfermedad y evolución.
- **Del agente causal:** serogrupo, serotipo, subtipo y estudio de las características genéticas.
- **De cumplimiento de la quimioprofiaxis (QP):** retraso en la declaración, retraso en el inicio de la QP en la familia y en la escuela, cumplimiento correcto del tratamiento. Hemos considerado tratamiento correcto cuando todos los contactos íntimos se han identificado, el tratamiento se ha realizado con rifampicina a dosis de 10 mg/kg ó 600 mg/ 12 h/ 2 días y todos los contactos la han realizado a la vez.

Para cada caso incluido en el estudio se ha realizado una encuesta epidemiológica con las variables citadas. Para todas las cepas aisladas, se ha facilitado el envío al la-

boratorio de referencia de meningococos (LRM) del CNMVIS. En este centro se ha determinado el serotipo, subtipo y los marcadores genéticos de las cepas mediante técnicas de epidemiología molecular.

### Análisis

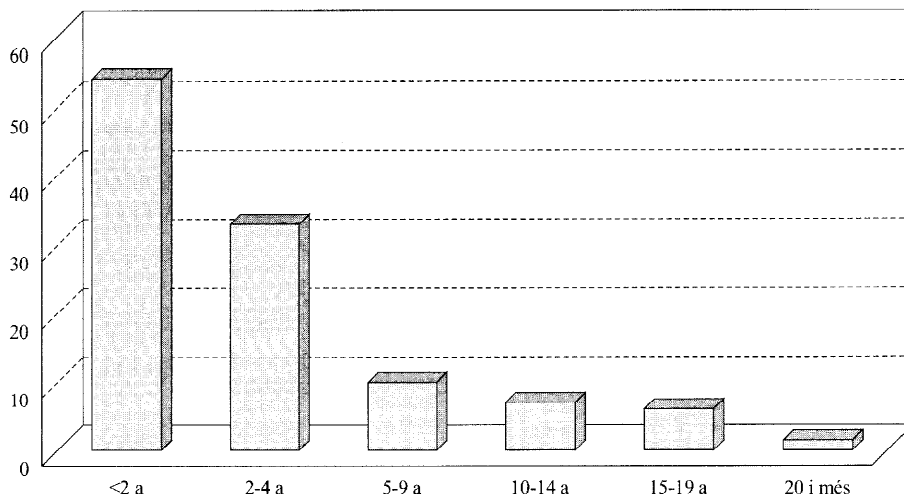
La comparación entre los casos esporádicos y los asociados se ha realizado mediante análisis estadístico bivalente (chi cuadrado, análisis de la varianza).

## RESULTADOS

### Incidencia y características sociodemográficas

Durante el período de estudio se han declarado en esta provincia 499 casos de EM. La tasa de incidencia de 1995 fue 3,4 casos por 100.000 hb y las de 1996 y 1997 fueron de 4,5 casos por 100.000 hb. La tasa de incidencia acumulada (IA) para el período ha sido 10,7 casos por 100.000 hb. La enfermedad presenta incidencias más elevadas en los menores de 5 años (figura 1). La TA por

Figura 1  
Incidencia por grupos de edad  
(tasa media 1995-1997)



géneros ha sido de 10,4 en hombres y 11 en mujeres. A pesar de que las tasas de incidencia de 1996 y 1997 fueron iguales, la distribución temporal del período estudiado, muestra que en 1997 hubo un acúmulo de casos en el primer trimestre (figura 2). La distribución de los casos según la ocupación del cabeza de familia muestra que la mayoría se producen en familias de trabajadores cualificados y no cualificados (59%). La media en metros cuadrados de las viviendas de los enfermos fue de 96 y la mediana 80.

La presentación **clínica** más frecuente fue la sepsis con o sin meningitis (69,5%). Un 35% de los pacientes tuvieron una enfermedad infecciosa en las dos semanas anteriores al inicio de su enfermedad (catarro de vías altas 69%, otitis-amigdalitis-bronquitis 20%, otras 11%). Habían recibido tratamiento antibiótico previo al diagnóstico el 18% de los enfermos, aislándose en este grupo *N. meningitidis* en un 39%. En los casos sin tratamiento antibiótico previo, se aisló la bacteria en un 70%. ( $p=0,0001$ ).

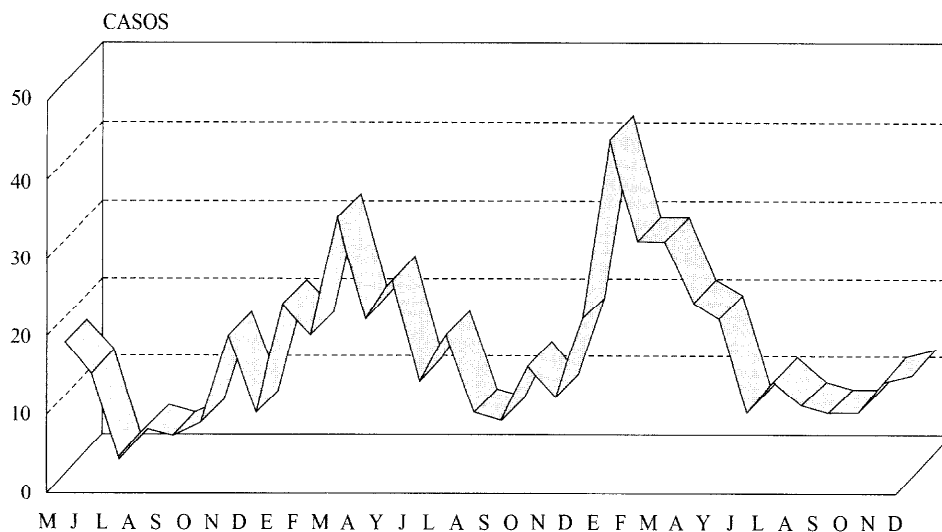
El total de aislamientos fue de 317 (64%) siendo los serogrupos más frecuentes el B (56%) y el C (36%). Dentro del serogrupo B, el subserotipo encontrado con mayor frecuencia fue 4:p 1. 15 (45% de los aislados), aunque de este serogrupo se han detectado hasta 29 combinaciones de subserotipos diferentes. En el serogrupo C, el subserotipo más frecuente fue 2b:p 1. 2,5 (42% de los aislados), encontrándose hasta 12 combinaciones diferentes. La enfermedad se trató con cefotaxiina en un 75% de los pacientes y con ceftriaxona un 10%. Sólo el 2% fueron tratados con penicilina.

Murieron 32 pacientes, con una letalidad global del 6,5%, siendo ligeramente superior en el serogrupo C (8,5) que el B (6%), aunque las diferencias no han sido estadísticamente significativas ( $p=0,39$ ).

### Características de la quimioprofiaxis

El retraso en la notificación de los casos fue de 1 día de mediana (0-36). La media de

Figura 2  
Distribución temporal  
Mayo 1995 a diciembre 1997



tratamiento QP correcto en la familia fue de 93,6% con una mediana de 100%. El tiempo medio desde la notificación de los casos hasta el inicio de la QP en los contactos escolares fue de 0,5 días con un cumplimiento correcto medio del 99%.

### Análisis de las características de los casos asociados

Habían tenido relación con un caso 31 enfermos (6,4%) del total. El ámbito de relación de los casos asociados fueron: 13 casos compartían parvulario, 6 eran compañeros de escuela primaria, 4 reconocían entre ellos un contacto esporádico, 3 tenían relaciones familiares, 5 tenían relación con un acuartelamiento militar, siendo 4 de ellos contactos íntimos de soldados.

Los casos asociados se agruparon en 13 brotes, seis se confirmaron epidemiológica y microbiológicamente (3 de ellos con campo pulsado) y siete se relacionaron epidemiológicamente.

La mediana de tiempo de aparición entre el caso primario y los secundarios fue de 12 días con un rango entre 1 día y 11 meses. Siete brotes fueron causados por el serogrupo B, siendo el subtipo más frecuente el 4:Pl.15. Seis brotes fueron causados por el serogrupo C, siendo el subtipo más frecuente el 2b:pl.2,5. Ver tabla 2.

### Análisis de las diferencias entre los casos aislados (453) y los casos asociados (31)

**De las características sociodemográficas:** No se han encontrado diferencias en la distribución por edad, sexo y comarcas. Tampoco se han encontrado diferencias en la ocupación del cabeza de familia ni el tamaño de la vivienda y aula.

**De las características clínicas:** Hubieron diferencias en cuanto a los antecedentes de haber hecho quimioprofilaxis antes de la enfermedad. No encontramos diferencias en la presentación clínica, evolución y serogrupo causal (tabla 3).

**Tabla 1**  
Características de los contactos familiares y escolares

<i>Contactos familiares</i>		
<i>Característica</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Mediana (Min-Máx)</i>
Personas viven mismo domicilio	2,5 (1,5)	2 (0-13)
Personas duermen con el caso	0,8 (0,8)	0 (0-6)
Personas pasan mínimo 4 h diarias con el caso	1,9 (2,6)	1 (0-15)
Dormir más de una noche con caso	0,1 (0,5)	0 (0-6)
Edad convivientes	31 (11)	29 (12-82)
Edad no convivientes	35 (19)	32 (1-85)
Las características de los contactos escolares, para aquellos casos que asistían a escuelas (254, 52%) fueron:		
<i>Característica</i>	<i>Media (DE)</i>	<i>Mediana (Min-Máx)</i>
Metros cuadrados clase	43 (16)	42 (12-113)
Alumnos clase	22,5 (8,4)	23 (2-89)
Edad contactos clase	7,6 (5,2)	6 (1-25)
Alumnos mesa clase	3,3 (3,4)	2 (0-33)

Tabla 2

## Descripción de los casos asociados

Casos asociados	Tiempo aparición	Edades	Ámbito relación	Serogrupo serotipo	Campo pulsado
3	3 días	4 años	misma clase parvulario	C-2a:Pl.5 C-2 <sup>a</sup> NA	confinado —
2	11 meses	3-8 años	hermanos	NA B-4:P 1. 15	—
2	5 meses	3-4 años	misma clase parvulario	B-4:p 1. 15 NA	—
2	3 días	16-75 años	mismo pueblo	C-2b:pl.2,5	pendiente
5	12 días	11-19 años	soldado contactos íntimos de reclutas misma compañía	2-NA 2-C-2b L-C-NT	confirmado
2	37 días	6-29 años	contacto esporádico mismo pueblo	C-2b:Pl.2 C-2b	confirmado
2	9 meses	4-5 años	misma clase parcelario	NA B-4:p 1. 15	—
4	6 meses	3-62 años	mismo parvulario  abuela niño parvulario	NA 2-C-2b:Pl.2,5 1-C pdte	pendiente
2	3 meses	4-5 años	misma planta parvulario	B-4:p 1. 15	pendiente
3	45 días	3-7 años	misma escuela/hermano	NA 2-B-15:pl.16	pendiente
2	8 meses	3-4 años	mismo parvulario	2-B pdte	pendiente
3	17 días	5-10 años	misma escuela	2 NA C	—
2	2 días	1 año	misma guardería	2-B pdte	pendiente

**De las características de los contactos:** Sólo encontramos diferencias en cuanto al antecedente que el caso tuviera relaciones familiares con alguien que estuviera realizando el servicio militar (tabla 4).

**De las características de la quimioprofilaxis indicada:** No se encontraron diferencias en los cumplimientos de las pautas indicadas. Tampoco fueron diferentes el retraso desde la declaración hasta el inicio de la QP.

## CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

La incidencia de la EM ha aumentado ligeramente en nuestra provincia en los dos

últimos años, aunque se encuentra por debajo de las incidencias encontradas a finales de los ochenta.

En nuestro medio la forma de presentación clínica más frecuente es la sepsis, una tercera parte de los enfermos habían tenido una infección previa, mayoritariamente de vías respiratorias altas, y casi un 20% habían tomado antibiótico previo, disminuyendo en gran medida el aislamiento del germen (39%). El serogrupo predominante ha sido el B (56%) aunque el serogrupo C se sitúa en un 36%. Respecto a las combinaciones de subserotipo, dentro del serogrupo B se han detectado hasta 29 combinaciones diferentes, siendo la mayoritaria B:4:p 1.15. Dentro

**Tabla 3**

<i>Significación</i>	<i>Casos aislados n=453</i>	<i>Casos asociados n=31</i>	<i>Significación estadística</i>
<b>Entidad clínica</b>			
Meningitis	124 (27,4%)	6 (19,4%)	NS
Sepsis	237 (52,3%)	15 (48,4%)	
Meningitis y Sepsis	76 (16,8%)	9 (29%)	
<b>Evolución</b>			
Curación	426 (94%)	30 (97%)	NS
Muerte	27 (6,0%)	1 (3%)	
<b>Antibiótico tratamiento</b>			
Penicilina	8 (1,3%)	1 (3,2%)	NS
Cefotaximia	337 (75,4%)	21 (67,7%)	
Ceftriaxona	44 (9,8%)	5 (16,1%)	
Otros	58 (12,8%)	4 (13%)	
<i>Antec enf infecc previa<sup>1</sup></i>	159 (35,3%)	13 (42%)	
<b>Trat antibiótico previo</b>	86 (19%)	3 (10%)	p=0.000016
<b>QP anterior del caso</b>	5 (1,1%)	6 (19,4%)	
<b>Aislamiento N. Meningitidis</b>	288 (63,6)	22 (71%)	
<b>Serogrupo</b>			
B	165 (57,3%)	9 (41%)	NS
C	100 (34,7%)	13 (59,1%)	

**Tabla 4**

<i>Significación</i>	<i>Casos aislados n=453</i>	<i>Casos asociados n=31</i>	<i>Significación estadística</i>
Media de contactos en domicilio (1)	3,2 (1,6)	3,4(1,3)	25 (6,6%)
Mediana de contactos en domicilio (2)	3 (0-15)	3 (2-6)	2 (7,4%)
Porcentaje casos con novio/a	1 (0,3 %)	1 (4,2 %)	p=0,13
El caso estaba haciendo la mili	7 (2,1 %)	4 (16%)	p=0,004
El caso tenía contacto con alguien que hacia la mili	13 (0-85)	17 (0-69)	
Mediana edad familiares no convivientes	29 (0-82)	30 (16-61)	
Mediana edad convivientes	6 (1-25)	4 (1-17)	
Mediana y media de edad de la clase de un caso	7,8 (5,2)	5,9 (4,2)	p=0,08

(1) Entre paréntesis la

(2) Entre paréntesis el rango.

del serogrupo C, se han encontrado menos combinaciones de subserotipo(12), siendo la más frecuente C;2b:pl.2,5. Los enfermos fueron tratados con cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona), siendo tratados con penicilina sólo el 2% de los casos.

La legalidad global que hemos encontrado ha sido baja (6,5%) y aunque ha sido ligeramente superior para el serogrupo C, las diferencias con el B no han sido significativas.

Aproximadamente la mitad de los enfermos, 254 (52%) asistían a un centro escolar. Respecto al número de contactos familiares y escolares de los casos, la mediana de metros cuadrados por persona en el domicilio es alta (20m) y en la escuela de casi 2 metros.

En el período de estudio, se han producido casos asociados en un 6,5%, dando lugar a 13 brotes con 31 casos asociados en total. La parte más compleja de nuestro estudio ha sido decidir si dos casos aparecidos en el

mismo ámbito estaban asociados o no. La decisión se tomaba de manera muy individualizada, teniendo en cuenta las características de riesgo de cada ámbito (familiar y parvulario versus escuela primaria u otros ámbitos), la proximidad en el tiempo y las características microbiológicas.

La mayoría de los casos secretos aparecieron en menos de un mes de la aparición del caso índice, pero en algunos casos se han considerado asociados casos aparecidos en la misma familia en que el tiempo pasado era de casi un año. La duración del estado de portador, que puede ser de casi un año, de esta enfermedad dificulta establecer el tiempo máximo en que dos casos pertenecientes al mismo ámbito pertenezcan a la misma cadena de transmisión<sup>3,4</sup>.

Estudiando los ámbito de aparición, la mayoría se han producido en aquellos considerados de riesgo, como la familia y el parvulario, aunque algunos brotes se han producido en escuelas primarias y entre personas que habían mantenido contactos esporádicos<sup>3,4,7</sup>. El brote más importante de los estudiados se ha producido entre contactos familiares de soldados de un mismo acuartelamiento militar, donde se había producido un solo caso, y que pertenecían a dos compañías diferentes.

El pequeño número de brotes estudiados, y las características encontradas dificulta establecer un patrón de comportamiento reproducible.

El análisis comparativo entre los casos esporádicos y los asociados no ha mostrado diferencias en las características sociodemográficas, clínicas, microbiológicas, de contactos o de cumplimiento de la quimioprofilaxis. El hecho de no haberlas encon-

trado puede ser debido en parte a los pocos efectivos estudiados, por eso hemos decidido alargar el período de estudio durante un año, para intentar tener un mayor número de casos asociados.

Finalmente comentar que la logística necesaria para poder confirmar casos asociados sospechosos a través del análisis fenotípico y genotípico de las cepas aisladas es muy compleja y probablemente no viable en circunstancias normales de vigilancia epidemiológica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dougan M, Orcau A., Álvarez J. Et al. Casos asociados de enfermedad meningocócica en Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10(supl 2):47.
2. Barquet N, Domingo P, Cyulà JA., et al. Epidemiologic features of meningococcal disease in Barcelona (1987-1990). Abstract book of the 6<sup>th</sup> International Congress for Infectious Diseases. Praga, 26-30 abril 1994. Praga: International Society for Infectious Diseases; 1994. p.119 (313).
3. Olivares R., Hubert B. Clusters of Meningococcal disease in France 1987-1988. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:737-742.
4. Wall R, Wilson JJ, McArdle B. et al. Meningococcal infection: evidence for school transmission. *J Infection* 1991; 23:155-9.
5. Hudson PJ, Vogt RL., Heun EM et al. Evidence for school transmission of *Neisseria meningitidis* during a Vermont outbreak. *Ped Infect Dis* 1986; 5:213-8.
6. Jacobson JA., Moreira Camargos PA, Teubner Ferreira J. Et al. The risk of meningitis among classroom contacts during an epidemic of meningococcal disease. *Am J Epidemiol* 1976; 104:552-5.
7. Riodan T. A College outbreak of group C meningococcal infection: how widely should investigation and profilaxis extend? *Com D Rep* 1997; 7:1:5-9.

## OTROS ESTUDIOS EN MARCHA

### ENCUESTA DE PORTADORES Y CARACTERIZACIÓN DE CEPAS CIRCULANTES DE *NEISSERIA MENINGITIDIS* EN EXTREMADURA

**Ana Isabel Peralta Peralta.**

Unidad de Epidemiología. Servicio de Programas Sanitarios. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Consejería de Bienestar Social. Junta de Extremadura.

#### INTRODUCCIÓN

En el marco de las actuaciones llevadas a cabo por la Dirección General de Salud Pública y Consumo, de la Consejería de Bienestar Social de la Junta de Extremadura, en relación con la campaña de vacunación antimeningocócica A+C, desarrollada durante el mes de octubre de 1997<sup>1</sup>, se han puesto en marcha dos estudios de investigación que pretenden:

- Valorar el alcance de esta intervención.
- Conocer su efectividad<sup>2</sup>.
- Ser el punto de partida de otras investigaciones que nos acerquen cada vez más al conocimiento de esta enfermedad.

Los proyectos citados son:

- Estudio de seroconversión<sup>3,4</sup>.
- Estudio de portadores y caracterización de cepas. (Expuesto a continuación).

#### Objetivos

1. Conocer la tasa de portadores y los tipos circulantes de *Neisseria meningitidis* en la población residente en Extremadura.
2. Comparar la tasa de portadores y las cepas circulantes entre la población adulta no vacunada mayor de 19 años, y la infanto-juvenil sí vacunada de 18 meses a 19 años de edad.
3. Conocer el patrón de distribución de portadores de *Neisseria meningitidis* en la población adulta.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

##### Diseño del estudio

1. **Tipo de estudio:** El estudio será prospectivo consistente en una muestra poblacional transversal de una muestra seleccionada aleatoriamente en la población residente en Extremadura a fecha 1 de noviembre de 1.997. El trabajo de campo se realizará durante los meses de marzo-mayo de 1.998<sup>5</sup>.

Del estudio se excluirán aquellas personas que, habiendo resultado seleccionadas, no residan habitualmente en Extremadura durante el año académico y las que presenten patologías o estén sometidas a tratamientos, especialmente quimioterápico/antibiótico, o

Correspondencia:  
Dña. Ana Isabel Peralta Peralta  
Servicio de Programas Sanitarios. Dirección General de Salud Pública y Consumo  
Paseo de Roma, s/n  
Mérida  
06800 Badajoz

posean otras condiciones que puedan alterar los resultados.

**2. Determinación de la muestra.** Se realizará un muestreo por conglomerados bietápico no equiprobabilístico con asignación fija del tamaño de muestra a cada conglomerado. En una primera etapa se hará la selección aleatoria de 24 unidades primarias de muestreo. Se considerarán como tales todas y cada una de las Zonas de Salud de la Comunidad Autónoma. En la segunda etapa se realizará la selección de las unidades elementales de muestreo con asignación fija a 100 unidades por cada unidad primaria, 50 de ellas de cada grupo de edad a estudiar. Se han utilizado para la selección los listados de tarjeta sanitaria facilitados por las Gerencias de Atención Primaria de Insalud, para el grupo de mayores de 19 años, y/o de los listados de niños vacunados, que han sido aportados por los Servicios Territoriales de la Consejería de Bienestar Social.

**3. Tamaño de la muestra:** Los cálculos sobre el tamaño mínimo que debería tener la muestra a estudiar se basan en las siguientes premisas<sup>6</sup>:

- La proporción esperada de portadores 30% ( $p=0,3$ ).
- El máximo error absoluto admisible será del 3%, que representa el 10% de error relativo ( $e=0,02$ ).
- El nivel de significación deseado será del 90% ( $\alpha=0,10$ ).
- El efecto de diseño (DEF) de 1,5.

Así pues, para cada grupo de edad, seleccionándose para cada uno de ellos a un total de 1200 personas ( $50 \times 24$  Zonas de Salud), el tamaño de la muestra es de 631 y 946 individuos respectivamente, a fin de contar con las posibles negativas a participar en el estudio y las muestras que no puedan procesarse por cualquier eventualidad. El total

de muestras estimadas a procesar será de 2400.

## Recogida de las muestras

En ambos grupos de edad se toma una muestra de exudado rinofaríngeo con sembrado *in situ* y remisión inmediata a los laboratorios participantes, siendo conveniente su introducción en la estufa de CO<sub>2</sub> por un período de tiempo aproximado de 3 horas.

## Determinaciones

Se llevan a cabo en los laboratorios de Salud Pública de los Servicios Territoriales de Bienestar Social y en el laboratorio de microbiología del Hospital Infanta Cristina, bajo la supervisión y el control del Laboratorio de Referencia para meningococos de Majadahonda del Instituto de Salud Carlos III, que caracterizará las cepas aisladas remitidas por los anteriores.

## Análisis de los datos

Se realizará mediante la estimación de la proporción de personas que presentan cultivos positivos a *Neisseria meningitidis* en ambos grupos y su comparación. Para este análisis se contará con la colaboración del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III.

## Trabajo de campo

Se realiza entre los meses de marzo y mayo de 1.998, comprendiendo tres fases:

### Primera fase:

- Selección aleatoria de los candidatos a participar en cada zona.
- Información del estudio a los coordinadores médicos de los equipos de aten-

ción primaria de las zonas de salud participantes.

- Solicitud de participación a los candidatos seleccionados, mediante carta remitida desde los Servicios Territoriales.

### Segunda fase:

- Toma de muestra (exudado rinofaríngeo), por un equipo de los Servicios Territoriales compuesto por un médico y un ATS, en el Centro de Salud y/o los Consultorios Locales correspondientes. Traslado de las muestras al laboratorio correspondiente. En el caso de que la distancia desde la Zona seleccionada hasta el laboratorio correspondiente suponga una duración del traslado superior a tres horas, se requerirá la colaboración de los laboratorios de microbiología de los diferentes hospitales de la Comunidad Autónoma, a fin de realizar el traslado en «etapas»<sup>7 8</sup>.

### Tercera fase:

- Las muestras procesadas por los laboratorios, que resulten positivas, se remitirán al laboratorio de referencia de meningococos de Majadahonda del Instituto de Salud Carlos III, que caracterizará las cepas aisladas.
- Los datos de las muestras con resultado positivo, y la caracterización de las mismas, serán procesados por los Ser-

vicios Territoriales en las correspondientes bases de datos, y posteriormente analizados por el Servicio de Programas de la Dirección General de Salud Pública y Consumo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Acero Ramos S, Alejandro Alejandro J. Memoria de la campaña de vacunación antimeningocócica A-C en Extremadura, octubre 1.997. Mérida: Consejería de Bienestar Social de la Junta de Extremadura; 1.998.
2. Instituto de Salud «Carlos III». Ministerio de Sanidad y Consumo. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del Grupo C. Madrid: 1.997.
3. Vega Alonso AT, Ruiz Cosín C. 1.ª Encuesta seroepidemiológica de Castilla y León. Valladolid: Consejería de Sanidad y Bienestar Social de la Junta de Castilla y León; 1.996.
4. Ramírez Fernández R. II Encuesta de serovigilancia de la Comunidad de Madrid. Madrid: Consejería de Sanidad y Servicios Sociales; 1.995.
5. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Madrid; 1.996.
6. Vigilancia de la enfermedad meningocócica en Extremadura. Bol Epidemiol Extremadura 1.997: núm 1-6.
7. Lillo Bravo FJ, Benegas Capote JM. Enfermedad meningocócica. Primer Nivel 1.997; 1(4): 7-13.
8. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del Grupo C. Rev Esp Salud Pública 1.997. 71(2): 103-126.

**OTROS ESTUDIOS EN MARCHA****VALIDACIÓN DEL REGISTRO DE ENFERMEDADES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA PARA LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA MEDIANTE LA METODOLOGÍA DE CAPTURA-RECAPTURA****Helena Pañella Noguera (1), Angeles Orcau Palau (2) y Pilar Muñoz (3).**

(1) Instituto Municipal de Salud Pública de Barcelona

(2) Delegación Territorial de Sanidad de Barcelona

(3) Departamento de Estadística e Investigación Operativa. UPC de Barcelona.

**OBJETIVO**

El objetivo del estudio fue estimar el número de casos de enfermedad meningocócica (EM) en la provincia de Barcelona para los años 1993-1994 y determinar la sensibilidad del sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO).

**PERSONAS Y MÉTODOS**

Se utilizaron todos los registros que existen para EM en la provincia de Barcelona que contienen casos confirmados, es decir, con aislamiento de *Neisseria Meningitidis* o con los códigos específicos de la Clasificación Internacional de Enfermedades para EM. Los registros fueron el de las EDO correspondiente a la provincia de Barcelona, el de altas hospitalarias de los hospitales generales y de agudos que declaran al registro de altas para la provincia, el registro de mortalidad para el mismo territorio, el de todos los laboratorios de microbiología de hospitales generales o de agudos de la provincia y el registro de aislamientos remitido

al laboratorio de referencia del meningococo también de los hospitales de la provincia.

Las variables utilizadas para el estudio y el apareamiento de registros fueron: número de historia clínica, nombre y apellidos, fecha de nacimiento, código del hospital de ingreso, código del municipio de residencia, edad, aislamiento y serogrupo de la *Neisseria Meningitidis*. La primera variable utilizada para encontrar parejas fue el número de historia clínica; las variables posteriores fueron cuatro o tres de cuatro, nombre y apellidos, código de residencia, código del hospital de ingreso y fecha de nacimiento. Para encontrar las parejas se utilizó una aplicación informática creada para este fin.

El método de captura-recaptura utilizado fue el de varias fuentes, que utiliza los modelos log-lineal. Se introdujeron interacciones entre fuentes para ajustar el modelo a la dependencia existente entre ellas. Para solventar el problema de heterogeneidad de los datos, es decir, de probabilidad distinta de que una persona este registrada en función de una característica, se estratificó por edad, región sanitaria y año de declaración, construyendo un modelo distinto para cada una de las estratificaciones. Se estimó el número de casos y su intervalo de confianza al 95% (IC<sub>95%</sub>).

Correspondencia:  
Helena Pañella Noguera  
Instituto Municipal de la Salud  
Plaza Lesseps, 1  
08023 Barcelona

La sensibilidad del registro EDO se calculó a partir del cociente entre los casos identificados por el registro EDO y el total de casos estimados por el mismo.

## RESULTADOS

El total de casos identificados entre todos los registros fue 394 para los dos años, de los cuales el 81% pudieron ser apareados. Del registro EDO quedaron por aparear 28 casos, del registro de altas 36, del de los laboratorios de microbiología 9 y del registro del laboratorio de referencia 2.

El número de casos confirmados estimados para el período 1993 a 1994 fue de 423 (IC<sub>95%</sub> de 417 a 430 casos). La sensibilidad del registro EDO fue del 79% (IC<sub>95%</sub> 78-80%).

Se encontraron diferencias significativas en la detección de casos respecto a la edad y al año de aparición del caso, de manera que en los mayores de 10 años se detectan menos casos a expensas de los que se confirman. La sensibilidad del registro EDO para el grupo de edad de 0 a 9 años fue del 84% (IC<sub>95%</sub> de 82 al 85%) y para los mayores de 10 años del 73% (IC<sub>95%</sub> del 70 al 75%). Para los años de menor incidencia, también disminuye el número de casos detectados y sobretodo de los casos confirmados, así la sensibilidad del registro EDO para el año 1993 (de mayor número de casos) fue del 80% (IC<sub>95%</sub> 77 al 83%) y la del año 1994 del 72% (IC<sub>95%</sub> del 68 al 74%).

## DISCUSIÓN

La estimación de casos a partir de la metodología de captura-recaptura parte de la asunción que no existe ningún registro que recoja todos los casos de una determinada enfermedad o característica. El método utilizado asume que los casos registrados corresponden a casos verdaderos de la enfermedad y que la población regis-

trada es cerrada. El método permite ajustar los modelos a la dependencia de las fuentes, es decir, la probabilidad de que el hecho de estar en un registro no es independiente de la de estar en otro y a la heterogeneidad de la información. Permite calcular también la sensibilidad de un registro, característica importante para conocer las limitaciones de los resultados que se facilitan a partir de un registro u otro.

Las tasas de incidencia calculadas a partir del registro EDO subestiman en un punto la tasa con los casos estimados, para toda la provincia y período. Las tasas por grupos de edad y año se encuentran subestimadas también pero, además, de manera más importante en los mayores de 10 años y en los años de menor incidencia, remarcando las diferencias entre un grupo y otro, no siendo, pues, debidas al comportamiento de la enfermedad si no al sistema de vigilancia.

La sensibilidad del registro EDO fue la más alta, siendo el registro de altas hospitalarias el segundo registro con una sensibilidad mayor. Para el sistema de vigilancia el registro de altas es el que permite capturar mayor número de casos de EM que no detecta el registro EDO, a pesar de ser un tipo de registro con limitaciones de confidencialidad y rapidez para establecer medidas de control.

## CONCLUSIONES

El sistema de vigilancia para la EM en la provincia presenta una sensibilidad alta para el conjunto, subestimando la tasa de incidencia en un punto, pero disminuye y se sesga en las edades mayores de 10 años y en los años de menor incidencia. Las tasas de incidencia para los casos globales en estas dos situaciones están menos subestimadas que las tasas de incidencia de los casos confirmados.

## RECOMENDACIONES

Si tenemos en cuenta que la provincia de Barcelona dispone de sistemas de vigilancia activa para esta enfermedad y a pesar de ello se encuentran casos sin detectar por el sis-

tema EDO, el uso de registros como las altas y los laboratorios de microbiología de forma rutinaria constituye una necesidad y más aún los años en los que la incidencia disminuye o cuando se trata de personas mayores de 10 años de edad.

**OTROS ESTUDIOS EN MARCHA****ENCUESTA DE PORTADORES DE NEISSERIA MENINGITIDIS EN EL ÁREA DE SALUD DE GRAN CANARIA (\*)**

**Amós García Rojas (1), Ana Bordes Benítez (2), Bernardo Lafarga Capuz (2), Julio Vázquez Moreno (3) y Elena López Villarrubia (1).**

(1) Sección de Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública.

(2) Laboratorio de Microbiología. Hospital Nuestra Señora del Pino-Gran Canaria.

(3) Laboratorio de Meningococos. Centro nacional de Microbiología. Majadahonda.

(\*) Estudio becado por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas.

**INTRODUCCIÓN**

Durante los primeros meses de 1997 se produjo, en el conjunto del estado español, una de las más importantes crisis de salud pública de los últimos años, derivada, entre otras cosas de la alarma social generada ante la enfermedad meningocócica causada por el meningococo del serogrupo C. La Comunidad Autónoma Canaria no fue ajena a la referida crisis, aunque en la misma se manifestó de una manera más atenuada, debido, fundamentalmente, a tres factores: La situación de lejanía con respecto al resto del Estado, una incidencia baja y la pronta y contundente respuesta de la Administración Sanitaria Canaria a la situación planteada.

El motivo último de aquella crisis fue el aumento en el número de casos de enfermedad meningocócica en general y de las cepas de serogrupo C en particular. En Canarias, a lo largo de 1997, las cepas de serogrupo C también tuvieron, por primera vez, una mayor presencia que las del serogrupo B. Este proceso se observó más claramente

en la isla de Gran Canaria (tabla 1). Históricamente, el comportamiento epidemiológico de la enfermedad meningocócica en este área de salud (en Canarias, según la Ley de Ordenación Sanitaria, cada isla es un área de salud), es similar al que se ha observado en el resto del país, es decir, ciclos multianuales con un último pico epidémico en el año 1979 y un posterior descenso hasta comienzos de la década de los 90.

En el año 1996 el serogrupo predominante en Gran Canaria era el B, que solía dar lugar a casos esporádicos y, a veces, a pequeños cluster. En el año 1997 la situación se caracterizó por una baja incidencia y un cambio en el serogrupo predominante que pasó a ser el C y, fundamentalmente, el serogrupo C subtipo 2b:Pl.2,5. La estrategia de intervención seguida ante esta nueva situación se basó y se basa en:

- La actuación enérgica ante casos y brotes epidémicos, con quimioprofilaxis y vacunación a contactos, según se define en el protocolo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y
- Favorecer de distintas líneas de investigación aplicadas al conocimiento epidemiológico de la enfermedad meningocócica.

Correspondencia:

Amós García Rojas

Dirección General de Salud Pública

Sección Promoción de la Salud

C/ Alfonso XIII, 5

35003 Las Palmas de Gran Canaria

**Tabla I**  
**Enfermedad meningocócica y sospecha clínica. Área de salud de gran canaria 1.991-1.997**  
**tasas × 100.000 habitantes**

Año	Serogrupo B		Serogrupo C		Sin Serogrupar		Total Neisseria		Sospecha Clínica		Total	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas		
1991	5	0,75	0	0	1	0,15	6	0,90	18	2,70	24	3,60
1992	7	1,05	0	0	4	0,60	11	1,65	8	1,20	19	2,85
1993	7	1,05	2	0,30	4	0,60	13	1,95	9	1,35	22	3,30
1994	2	0,30	2	0,30	3	0,45	7	1,05	5	0,75	12	1,80
1995	6	0,90	3	0,45	4	0,60	13	1,95	1	0,15	14	2,10
1996	4	0,60	3	0,45	0	0	7	1,05	8	1,20	15	2,225
1997	4	0,60	8	1,20	0	0	12	1,80	0	0	12	1,80

Fuente: Sección de promoción de la salud-Las Palmas. Dirección General de Salud Pública.

De esta manera, desde el Servicio de Epidemiología en la provincia de Las Palmas, se planteó realizar el presente estudio, que tiene como finalidad conocer la prevalencia de portadores de *Neisserias Meningitidis* en la población del Área de Salud de Gran Canaria.

### Diseño de la muestra

Se realizará un diseño descriptivo transversal, con un muestreo aleatorio en etapas múltiples y por conglomerados. Teniendo en cuenta que el 98% de la población de la isla está adscrita al Servicio Canario de Salud, en una primera etapa se hará un muestreo por conglomerados utilizando como unidad primaria la zona básica de salud. De las 51 zonas básicas de salud del Área, se han elegido aleatoriamente 11 para participar en el estudio: Agüimes (16.156 habitantes), Santa María de Guía (10.937), Vecindario (36.210), Vega de San Mateo (6.153), Isleta (24.548), Alcaravaneras (26.456), Miller Bajo (34.265), Guanarteme (35.145), Barrio Atlántico (15.805), San Gregorio (25.264) y El Calero (16.578).

En una segunda etapa se realizará un muestreo aleatorio simple en cada una de las zonas básicas de salud para la selección de la muestra final, teniendo en cuenta que

se conoce exactamente la población que depende de cada Centro.

Se ha predeterminado un tamaño muestral mínimo de 707 personas, para una prevalencia esperada del 8%, con una confianza del 95% y precisión de 0,02, que se estratificarán según grupos de edad. Asumiendo que un 15% de las personas citadas no querrá colaborar, se ha incrementado el tamaño muestral a 831, distribuido en cada estrato proporcionalmente a la población dependiente de éste.

Los individuos de la muestra se identificarán en sus propios hogares, donde se les invitará a participar en el estudio. A los que acepten, se les citará en los Centros de Salud respectivos para una toma de muestra de frotis nasofaríngeo, así como para realizar una entrevista individual en la que se cumplimentará un cuestionario que engloba diferentes variables de interés epidemiológico. Se excluirán del estudio a los individuos que cumplan los criterios de exclusión establecidos al efecto.

### Toma y análisis de las muestras

Las muestras se enviarán el mismo día de la realización del frotis nasofaríngeo y en período de tiempo inferior a tres horas, al Laboratorio de Microbiología del Hospital

Nuestra Señora del Pino, en torunda estéril con medio de transporte. En el laboratorio se procederá a la siembra en medio selectivo Tayer-Martín. Si se produce crecimiento, se verificará la confirmación de diplococos gram negativos, oxidasa positivos, bioquímicamente meningococos. En este caso, se procederá mediante técnicas de serogrupaje a identificación de serogrupo. Los serogrupos obtenidos se enviarán el mismo día de su obtención, en placa agar-chocolate, al Laboratorio de Referencia de Meningococos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, donde se procederá a su subtipaje.

Según los resultados que se vayan obteniendo, se investigará la posible relación entre unos valores de prevalencia de porta-

dores, en función de ciertas variables recogidas en el cuestionario.

#### LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Las derivadas del marco del muestreo: Habrá una pérdida de población que no utiliza la red sanitaria asistencial pública, y otra de población marginal.
- Al identificar a los individuos en sus propios hogares, tendremos la ventaja de que este marco de muestreo equivale a la población estudiada, pero los inconvenientes del encarecimiento del proyecto y de que puede aumentar el número de rechazos a participar en el estudio, con el riesgo de sesgos unidireccionales.

**CONCLUSIONES****CONCLUSIONES****Francisco de Asís Babin Vich.**

Subdirector General de Epidemiología e Información Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III.

---

Estimados compañeros, buenas tardes,

Quisiera comenzar por agradecer a la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) su iniciativa para la organización de esta Jornada, en la que tanto la SEE como el Instituto de Salud Carlos III han participado, propiciando el marco en el que los diversos profesionales que ejercen su labor en distintos ámbitos territoriales, han gozado de la oportunidad de exponer sus investigaciones que se encuentran en marcha, en relación con la epidemia de Enfermedad Meningocócica del Serogrupo C (EM), que se ha desarrollado en España. A unos y otros, muchas gracias.

A lo largo de las diversas ponencias se han presentado la metodología y objetivos de muchos de los distintos trabajos de investigación planteados por diversas Comunidades Autónomas y a nivel de los Centros Nacionales de Epidemiología y Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, para conocer alguno o varios de los siguientes aspectos de la epidemia:

- Efectividad de las estrategias de vacunación desarrolladas.
- Estudios de laboratorio aplicables en enfermos con bajo rendimiento diagnóstico. Utilización de PCR.
- Tendencia de la epidemia.
- Evaluación del estado de portador en el seno de la comunidad.

- Factores pronósticos de la enfermedad meningocócica.
- Validación del registro de EM.

Somos conscientes de otros trabajos que se encuentran esbozados y serán emprendidos en breve. A todos se ha intentado dar cabida en estas jornadas, si bien, la prudencia de sus autores esperando a conocer la viabilidad de los mismos, no ha permitido contar con ellos en todos los casos.

La gran virtud de una jornada de este tipo pasa por el establecimiento de objetivos comunes y metodología homogénea, que permitan obtener resultados comparables entre investigaciones similares y, con ello, el mejor conocimiento posible de la realidad del problema y de la idoneidad de las intervenciones pasadas o futuras.

En este contexto, las conclusiones individuales, cuando las haya, por el estado de desarrollo de los trabajos presentados en esta jornada, conforman el cuerpo de este número monográfico y por ello no se reproducirán aquí. Conviene, sin embargo, señalar que las distintas acciones emprendidas en relación con cada uno de los epígrafes señalados más arriba, aportarán, o están aportando ya (como en el caso de Galicia, primera Comunidad Autónoma en vacunar), importante información que ha de servir más adelante para la adopción de nuevas estrategias o la perseverancia en las ya emprendidas y, que todo ello, habrá de ser objeto de tratamiento

en el seno de unas nuevas jornadas que, como conclusión de éstas, se acuerda desarrollar al final del presente año epidemiológico.

De entre las Comunidades Autónomas participantes como ponentes en estas jornadas (nueve en total), siete de ellas han presentado sus investigaciones tendentes a evaluar la efectividad de la vacuna, en muchos casos con el apoyo técnico del Instituto de Salud Carlos III, a través del Centro Nacional de Microbiología. Por otra parte, cuatro de estas Comunidades han puesto en marcha estudios sobre portadores de *Neisseria meningitidis*.

En otros casos, las aportaciones han estado centradas en evaluar los factores predictores de la aparición de casos secundarios de la enfermedad meningocócica, la validación del registro de la enfermedad, y el planteamiento de un proyecto coordinado para la evaluación del cambio del patrón etiológico de la enfermedad meningocócica en España coordinado por el Centro Nacional de Epidemiología, del Instituto de Salud Carlos III.

Quedan preguntas abiertas que deben ser respondidas basándose en los resultados de las investigaciones cuya metodología y objetivos han sido aquí presentadas y, entre otras, las siguientes:

- ¿Cómo debe quedar definida la «persistencia de riesgo epidémico» de cara a futuras posibles intervenciones?
- ¿La eficacia clínica demostrada por la vacunación pone en entredicho las cifras de anticuerpos bactericidas utilizadas como estándar en la valoración de posibles revacunaciones?

- ¿Existen dificultades diagnósticas en niños vacunados? ¿Cuál puede ser la contribución de otras técnicas de laboratorio distintas de las habituales en el proceso de serogrupar estos casos?
- ¿Cuál es el subtipo e inmutipo de las cepas circulantes en cada lugar y período de tiempo?
- ¿Cuál es la duración del estado de portador cuando este existe?
- ¿Cuál es la dinámica de la inmunidad natural?

Opinamos que la relevancia de estas cuestiones y la posible complementariedad de las acciones, que ya se han emprendido o se van a emprender en un futuro inmediato, nos obligan a ser sensibles al planteamiento de la continuidad de estas jornadas.

A ello nos comprometemos en la seguridad de que la colaboración entre todos, autoridades sanitarias y técnicos, puede redundar en el fin último de nuestras acciones, es decir, en la adopción de las medidas más ajustadas a la realidad epidemiológica de nuestra situación en cada momento y, con ello, al beneficio de la población que las recibe, cada vez con una participación más activa, al posicionarse con su propio criterio ante la toma de dichas decisiones.

La interesantísima experiencia de coordinación de estas acciones con la Sociedad Española de Epidemiología, debe tenerse en cuenta así mismo para perseverar en esta línea de colaboración.

A todos los participantes, independientemente de su cometido específico en estas jornadas, muchas gracias.

**RECENSIÓN****VACUNAS PREVENTIVAS. PRINCIPIOS Y APLICACIONES****Lluís Salleras Sanmartí****Año 1998****Masson. Barcelona****ISBN 84-458-0660-2****739 páginas.**

Recensión: Cristina Pérez Andrés. Subdirección General de Epidemiología, Promoción y Educación para la Salud. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo.

---

El libro *Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones*, editado por Lluís Salleras Sanmartí, es un verdadero tratado sobre las vacunas, que incluye una extensa introducción sobre el sistema inmunitario humano y las clases de vacunas existentes, así como sobre los conceptos de salud pública de interés en este terreno, como son los relativos a la inmunidad individual y la de grupo, los de vacunas sistemáticas y no sistemáticas y, con ello, a los de los criterios necesarios para el diseño de programas de vacunación para la comunidad.

En los diferentes capítulos de la obra (*Principios básicos; Vacunas sistemáticas y no sistemáticas; Aspectos prácticos de las vacunaciones; Planificación y evaluación de los programas de vacunaciones; Vacunaciones en la eliminación de las enfermedades transmisibles y Perspectivas futuras de nuevas vacunas*) colaboran 81 especialistas de la salud pública, la microbiología y la pediatría, que trabajan en la Administración sanitaria española, en la Universidad, en la atención primaria y en los hospitales o en la Organización Mundial de la Salud.

Además de quedar expuesto el calendario de vacunaciones recomendado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, en relación a las enfermedades vacunables, se comenta no sólo la prevención primaria mediante la

vacuna que se detalla, sino una descripción completa de la historia de la enfermedad transmisible que previene, sus características epidemiológicas, la etiopatogenia, la clínica y el tratamiento, así como las bases de salud pública necesarias para evaluar la magnitud del problema causado por dicha enfermedad, y la descripción y diseño de los programas necesarios para la prevención y/o control de la misma.

Cada vacuna está descrita a nivel específico, quedando revisada su inmunogenicidad y los factores que influyen en la misma, tanto por parte del receptor como de la propia vacuna; también la duración de la inmunidad que produce y la necesidad de dosis de recuerdo, así como sus posibles efectos secundarios.

No sólo se comentan las vacunaciones del calendario vacunal, sino otras de aplicación no sistemática. Quedan así estudiadas las vacunas antidiftérica, antitetánica, antihepatitis A y antihepatitis B,... hasta un total de 27 vacunas, entre ellas, al hilo del tema monográfico que se ha tratado en este número de la Revista Española de Salud Pública, la vacuna antimeningocócica.

Aunque la información sobre la epidemia de enfermedad meningocócica de la tempo-

rada invernal 96-97 no está incluida en el capítulo correspondiente, ya que debió de coincidir con la elaboración de este volumen, ya se señala en el mismo el aumento progresivo que se iba produciendo de los casos de enfermedad meningocócica debidos al serogrupo C en lugar del B, que era el más frecuente hasta entonces en nuestro país, pasando el serotipo C del 6% en 1985 al 34,1% en 1994. En 1985 el serogrupo B suponía el 92,5% de los casos y, dado que para el mismo no existía ninguna vacuna que produjera el aumento de anticuerpos protectores, no se planteaba ningún problema de vacunación de la población durante sus epidemias.

Sin embargo, en la epidemia de la temporada invernal de 1996/97, la mayoría de los casos fueron producidos por el serogrupo C del meningococo, y el hecho de existir vacuna para el mismo, aunque no en nuestro país por las razones antes expuestas relativas a su frecuencia, originó las reacciones contrarias y encontradas por parte de la administración sanitaria y los ciudadanos. Los primeros mantenían los criterios técnicos de aplicación de la vacuna, relativos a la eficacia de la misma, la efectividad en función de la edad de los sujetos vacunados, así como a la duración de la inmunogenicidad

conseguida y al efecto negativo o positivo de una segunda dosis de recuerdo. Todos estos temas son tratados en este libro en el capítulo relativo a la vacuna antimeningocócica, el cual dispondrá de material muy útil para su revisión cuando se publiquen los resultados de los trabajos que en este número de la Revista Española de Salud Pública sobre enfermedad meningocócica quedan planteados para investigar, ya que algunos de ellos se refieren, precisamente, a la eficacia y efectividad de las campañas de vacunaciones llevadas a cabo en la temporada invernal 97/98, en diferentes Comunidades Autónomas.

Como se ha señalado desde el principio de esta reseña, este libro sobre vacunaciones es útil no sólo para el conocimiento de las mismas desde el punto de vista clínico sino, también, desde el punto de vista de la salud pública y la administración sanitaria, de cara al diseño de programas de vacunaciones, la evaluación de los mismos y las posibilidades de erradicación y control de una enfermedad transmisible desde la perspectiva de la vacunación. Por lo que de él pueden aprovechar su contenido tanto el personal sanitario que trabaja en el nivel clínico, bien sea de atención primaria u hospitalario, como los trabajadores de la salud pública en los niveles de planificación, programación y evaluación.