



ESTUDIO DE anticuerpos frente a *Neisseria* *meningitidis* serogrupo C tras la campaña de vacunación en la Región de Murcia

Introducción

La enfermedad meningocócica en España se ha caracterizado por presentar un patrón con ciclos epidémicos multianuales. En las últimas décadas, el año de máxima incidencia se registró en 1979, iniciándose posteriormente un declive progresivo hasta alcanzar un mínimo en 1994, con una tendencia similar en la Región de Murcia a la de España en conjunto, aunque la incidencia en nuestra Región siempre se mantuvo por encima de la incidencia media registrada en España. Durante todos estos años el serogrupo de los meningococos aislados en los enfermos era predominantemente el serogrupo B, serogrupo para el que no se dispone de vacuna.

A partir de 1995 la incidencia de la enfermedad comenzó a ascender de nuevo registrándose simultáneamente un cambio en el patrón del serogrupo de los meningococos aislados. El porcentaje relativo de meningococos del serogrupo C fue aumentando y en la temporada epidemiológica 96-97 el serogrupo C resultó ya el mayoritario tanto en España globalmente como en la Región de Murcia.¹

En nuestra Región, el aumento en la incidencia de la enfermedad meningocócica en la temporada

96/97 junto al predominio de los casos debidos a meningococo C motivó que la Dirección General de Salud de Murcia desarrollara en septiembre-octubre de 1997 una Campaña de Vacunación frente a meningococo C dirigida a la población entre 18 meses y 19 años.

Según la documentación disponible, la vacuna se mostraba poco eficaz en niños pequeños e incluso algunos estudios ofrecían una información controvertida.

Ante esta situación, unido a la incertidumbre por la evolución de la incidencia de la enfermedad, la Dirección General de Salud de Murcia, coincidiendo con el inicio de la Campaña de Vacunación, llevó a cabo un estudio de determinación de anticuerpos frente a *N. Meningitidis* serogrupo C en un grupo de niños menores de 5 años, cuyos objetivos eran conocer el porcentaje de niños entre 18 y 59 meses de edad que mostraban seroconversión postvacunal al mes de la vacunación y el porcentaje de los mismos que conservaban la inmunidad al año de la vacunación, así como evaluar la posible asociación con la edad, número de hermanos, número de convivientes en el hogar y asistencia a guardería o centro escolar. La

finalidad de este estudio era obtener información sobre la eficacia de la vacunación en nuestra población, que sirviese de ayuda, en caso de que se mantuviese una situación de riesgo de enfermedad meningocócica, en la toma de decisión de revacunar a niños pequeños.

Material y método

Se realizó un seguimiento de 296 niños entre 18 y 59 meses de edad. Los participantes fueron seleccionados entre los que acudían a vacunarse con motivo de la Campaña de Vacunación y residían en distintas zonas geográficas de la Región (Beniaján, Cieza, Molina de Segura y Santomera).

Se excluyeron los niños con enfermedades agudas o crónicas de cualquier tipo y los que tomaban antibióticos en el momento de las extracciones de sangre.

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Murcia. En todos los casos se ofreció información exhaustiva a los padres y se solicitó el consentimiento informado.

De los niños seguidos en el estudio se obtuvieron tres muestras de san-

Tabla 1. Actividad bactericida en suero frente a *N. Meningitidis* C en niños de 18 a 59 meses de edad

GRUPOS EDAD (MESES)	1ª Determinación (antes de vacunar)		2ª Determinación (al mes)		3ª Determinación (al año)	
	N	AB (%)	N+	AB (%)	N++	AB (%)
18 a 23	41	2 (4.9)	34	13 (38.2)	9	0
24 a 35	81	1 (1.2)	73	42 (57.5)	36	0
36 a 47	64	4 (6.3)	55	35 (63.6)	28	3 (10.7%)
48 a 59	110	4 (3.6)	100	77 (77)	67	3 (4.3%)
TOTAL	296	11 (3.7)	262	167 (63.7)	140	6 (4.3%)

N: número de niños estudiados en la primera determinación (antes de la vacunación).

AB (%): número (porcentaje) de niños con actividad bactericida en suero $\geq 1:8$.

N+: número de niños sin actividad bactericida antes de la vacunación y que acudieron a la segunda determinación (al mes).

N++: número de niños que habían seroconvertido al mes de la vacunación y que acudieron a la tercera determinación (al año de la vacunación).

Situación regional de las Enfermedades de Declaración Obligatoria
Semanas 37 a 40 (del 12 de septiembre al 9 de octubre de 1999) Distribución semanal

Enfermedades		Casos notificados												Casos acumulados		
		Semana 37			Semana 38			Semana 39			Semana 40			Semanas 1 a 40		
		1999	1998	Mediana	1999	1998	Mediana	1999	1998	Mediana	1999	1998	Mediana	1999	1998	Mediana
Gripe	1980	136	216	234	225	374	355	317	618	504	684	1.089	1.034	143.601	102.525	70.880
Tuberculosis respiratoria	1980	2	2	2	7	3	4	3	3	4	2	8	4	91	122	160
Meningitis tuberculosa	1997	0	0		0	0		0	0		0	0		2	1	
Otras tuberculosis	1986	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	17	23	27
Legionelosis	1997	0	1		0	0		0	0		0	0		7	16	
Hepatitis A	1997	0	0		1	0		0	0		0	1		36	75	
Hepatitis B	1997	1	1		0	0		0	0		2	0		9	16	
Otras hepatitis vírica	1997	0	0		0	1		0	0		1	0		13	17	
Fiebres tifoidea y par.	1980	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	9	12	18
Toxiinfecciones-Alimen.	1983	29	81	6	9	24	4	3	5	9	7	40	9	314	429	415
Varicela	1980	4	8	8	11	11	9	16	7	8	16	13	16	10.423	6.127	7.546
Sarampión	1980	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	13	10	42
Rubeola	1980	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	2	12	23	77
Parotiditis	1980	0	0	0	2	0	1	1	0	1	2	0	1	46	113	38
Tosferina	1980	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	14	13	13
Enfermedad meningocó.	1980	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	1	1	42	27	27
Otras meningitis	1986	1	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	41	39	33
Sífilis	1982	0	0	0	0	2	1	0	1	0	2	1	1	12	25	19
Infección gonocócica	1982	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	1	15	13	15
Fiebre exantemática me.	1981	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	13	7	7
Brucelosis	1980	0	2	1	1	2	2	1	2	0	0	1	1	23	41	70
Tétanos	1982	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1
Poliomielitis	1980	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Paludismo	1980	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	4	1

Porcentaje de declaración (1)
Semanas 37 a 40 (del 12 de septiembre al 9 de octubre de 1999)

Municipios	Población (Proyec. 1997)	% de declaración	Municipios	Población (Proyec. 1997)	% de declaración
Abanilla	4.921	100,0	Calasparra	8.601	100,0
Abarán	12.462	100,0	Campos del Río	1.823	0,0
Águilas	28.662	95,6	Caravaca de la Cruz	19.512	91,7
Albudeite	1.261	100,0	Cartagena	168.649	100,0
Alcantarilla	36.304	100,0	Cehegín	11.706	100,0
Aledo	897	87,5	Ceuti	7.358	100,0
Alguazas	7.846	100,0	Cieza	32.339	90,8
Alhama de Murcia	14.920	100,0	Fortuna	5.925	100,0
Archena	14.447	87,5	Fuente Álamo de Murcia	7.608	100,0
Beniel	8.859	100,0	Jumilla	19.268	81,3
Blanca	5.386	93,8	Librilla	3.877	100,0
Bullas	9.988	100,0	Lorca	67.277	97,3

Distribución por áreas de salud

Semanas 37 a 40 (del 12 de septiembre de 1999 al 12 de octubre de 1999) (datos acumulados semana)

	Áreas de Salud												REGIÓN	
	Murcia		Cartagena		Lorca		Noroeste		Altiplano		Oriental		TOTAL	
Población	468.966		262.079		129.892		57.304		48.469		161.062		1.127.772	
	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.	Casos Acumul.
Enfermedades														
Gripe	660	52.820	149	27.620	240	23.820	24	7.080	36	4.916	253	27.345	1.362	143.601
Tuberculosis respiratoria	6	38	3	24	0	8	0	1	0	1	5	19	14	91
Meningitis tuberculosa	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Otras tuberculosis	1	7	0	6	0	2	0	0	0	0	0	2	1	17
Legionelosis	0	5	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7
Hepatitis A	0	24	1	6	0	3	0	0	0	0	0	3	1	36
Hepatitis B	0	3	1	3	2	2	0	0	0	0	0	1	3	9
Otras hepatitis víricas	0	5	1	5	0	1	0	0	0	1	0	1	1	13
Fiebres tifoidea y paratifoidea	0	6	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9
Toxiinfecciones-alimentarias	20	126	13	92	10	30	0	8	4	10	1	48	48	314
Varicela	24	3.074	3	3.331	0	1.371	4	219	9	986	7	1.442	47	10.423
Sarampión	0	2	0	4	0	0	0	4	0	1	1	2	1	13
Rubeola	1	8	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	1	12
Parotiditis	2	18	1	17	0	6	0	0	0	1	2	4	5	46
Tosferina	1	5	0	4	0	5	0	0	0	0	0	0	1	14
Enfermedad meningocócica	0	17	0	10	2	6	0	3	0	1	0	5	2	42
Otras meningitis	1	11	2	19	0	4	0	0	0	4	0	3	3	41
Sífilis	1	3	1	7	0	1	0	1	0	0	0	0	2	12
Infección gonocócica	0	7	2	5	0	1	0	0	0	0	0	2	2	15
Fiebre exantemática Mediterránea	0	2	0	3	0	7	0	1	0	0	0	0	0	13
Brucelosis	1	5	1	5	0	7	0	2	0	3	0	1	2	23
Tétanos	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2
Poliomielitis	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Paludismo	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2

Porcentaje de declaración

(datos acumulados de semana 37 al 2 de octubre de 1999)

Municipios	Población (Proyec. 1997)	% de declaración	Municipios	Población (Proyec. 1997)	% de declaración
Lorquí	5.507	100,0	Torre Pacheco	18.508	59,6
Mazarrón	17.370	100,0	Torres de Cotillas, Las	16.618	80,6
Molina de Segura	43.329	51,0	Totana	22.038	100,0
Moratalla	7.497	78,1	Ulea	1.011	100,0
Mula	13.217	97,7	Unión, La	13.012	100,0
Murcia	375.577	67,8	Villanueva del Río Segura	1.578	87,5
Ojós	730	87,5	Yecla	29.201	96,9
Pliego	3.207	100,0	Santomera	9.921	100,0
Puerto Lumbreras	11.018	100,0	Alcázares, Los	5.612	100,0
Ricote	1.605	75,0			
San Javier	17.025	100,0	Total Región	1.127.772	86,1
San Pedro del Pinatar	14.295	100,0			

gre: la primera inmediatamente antes de la vacunación, la segunda al mes, y la tercera al año de la vacunación. Se estudiaron las siguientes variables: datos de identificación, número de hermanos, número de convivientes en el hogar y asistencia a guardería o centro escolar.

La confidencialidad de los datos fue garantizada según establece la legislación vigente (LORTAD).

La titulación de anticuerpos se midió mediante la actividad bactericida (AB), según el protocolo de los Centers for Disease Control² y se consideró seroprotección aquellos títulos iguales o superiores a 1:8 en el "Ensayo Bactericida". Las determinaciones de AB fueron realizadas en el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III.

Se utilizó el test exacto de Fisher o el test ji-cuadrado de Pearson en el análisis de las tablas de contingencia para estudiar la relación de la seroconversión con otras variables. La evolución de la seroconversión en los distintos grupos de edad fue analizada con el test ji-cuadrado de tendencia lineal de proporciones y las diferencias pre y postinmunización fueron evaluadas con el test de McNemar.

Resultados

De los 296 niños incluidos en el estudio, distribuidos por igual según el sexo, únicamente 11 (3,7%) mostraron títulos de anticuerpos bactericidas en la determinación previa a la vacunación, ver tabla I.

A la segunda determinación, realizada al mes de la vacunación, acudieron 283 niños (tasa de respuesta del 95%). De los 11 niños que presentaron AB antes de la vacunación, 10 acudieron a la segunda extracción y todos ellos presentaron AB. De los 285 niños que no mostraron AB en la primera determinación, 273 acudieron a la segunda. Once niños fueron descartados porque su suero no pudo ser titulado. De los 262 niños con suero analizado en la segunda determinación y que no tenían AB previa, 167 presentaron AB, es decir, el 63,7% seroconvirtieron $p < 0.001$, ver tabla I. Se observó una tendencia lineal estadísticamente significativa ($p < 0.001$) de aumento del porcentaje de seroconversión con la edad de vacunación (Tabla I). No se observó relación significativa con el sexo, número de hermanos, número de convivientes en el hogar y asisten-

cia a guardería o centro escolar.

Al año de la vacunación se obtuvo suero de 140 niños de entre los que habían seroconvertido al mes de la vacunación (tasa de respuesta en los seroconvertidos del 85%) y únicamente 6 (4,3%) presentaban AB, ver tabla I. De los 95 niños que no había seroconvertido al mes de la vacunación, 58 acudieron al año y sólo 1 mostraba AB.

Discusión

Únicamente el 3,7% de los niños estudiados presentaban AB antes de la vacunación. Estos resultados son semejante a los aportados por otros autores.³⁻⁷

Al mes de la vacunación, encontramos una tasa de seroconversión global del 63,7%, resultados ligeramente superiores a los presentados por Mitchell et al.³ que ofrecen un porcentaje de seroconversión del 50% en niños de 2 a 6 años, y semejantes a los de Maslanka et al.⁴ que encuentran un 18% de niños con AB a la edad de un año, un 35% a los dos años, y un 56%, 75% y 68% en niños de tres, cuatro y cinco años de edad respectivamente. Nuestro trabajo coincide con los hallazgos de otros autores,^{3-5, 7} en cuanto a la observación de una tendencia creciente estadísticamente significativa del porcentaje de seroconversión a mayor edad de vacunación ($p < 0.0001$).

Sólo el 4,3% de niños que seroconvirtieron al mes de la vacunación mantenían AB al año de la vacunación, cifra inferior a la descrita por Mitchell³ que observa una actividad bactericida del 20% en niños entre 2-6 años al año de la vacunación y semejante a la obtenida en el trabajo realizado en Cantabria.⁸

A pesar de que la duración de la inmunidad, medida mediante la actividad bactericida, en la gran mayoría de los niños menores de cinco años vacunados es inferior a un año, se ha comprobado que la efectividad de la vacuna es superior a la esperada en base de los resultados de la serología, ya que en las comunidades en donde se ha vacunado masivamente a la población de riesgo, se ha observado una importante disminución en las tasas de incidencia y de letalidad.^{9,10} En nuestra Región, la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C, en niños entre 18 meses y 4 años de edad, en las dos temporadas posteriores a la Campaña de Vacunación

se redujo globalmente en un 43%. El número de casos de esta edad en la temporada previa a la vacunación fue de siete, y en las dos temporadas posteriores fue de cuatro casos en cada una, la mitad de los cuales no habían sido vacunados.

Actualmente, nos encontramos a la expectativa de que la nueva vacuna de polisacáridos A+C conjugada con proteínas transportadoras, que ha demostrado ser inmunógena, segura y evocadora de respuesta inmunológica, y que recientemente sé esta utilizando en el Reino Unido, pueda reemplazar en breve a la vacuna actualmente disponible en nuestro país, para hacer posible su utilización no solamente en el control de brotes epidémicos sino también como vacunación rutinaria en las poblaciones con enfermedad meningocócica endémica.

Bibliografía

1. Dirección General de Salud. Enfermedad meningocócica en la Región de Murcia. Temporada epidemiológica 1996-1997. Boletín Epidemiológico de Murcia 1997; 19: 5-12.
2. Maslanka A E, Gheesling LL, Libutti DE, Donaldson KBJ, Harakeh HS, Dykes JK, Arhin FF, Devi SJN, Frasch CE, Huang JC, Kriz-Kuzemenska P, Lemmon RD, Lorange M, Peeters CCAM, Quataert S, Tai JY, Carlone GM, and The Multilaboratory Study Group. Standardization and a multi-laboratory comparison of *Neisseria meningitidis* Serogroup A and C serum bactericidal assays. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1997; 4: 156-166.
3. 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;173:1009-1013.
4. Maslanka SE, Tappero JW, Plikaytis BD, Brumberg RS, Dykes JK, Gheeling LL, Donaldson KBJ, Schuchat A, Pullman J, Jones M, Bushmanker J, Carlone GM. Age-dependent *Neisseria meningitidis* serogroup C class-specific antibody concentrations and bactericidal titers in sera from young children from Montana immunized with a licensed polysaccharide vaccine. Infect. Immun. 1998; 66: 2453-2459.
5. King W, MacDonald N, Wells G, Huang J, Allen U, Chan F, Ferris W, Diaz-Mitoma F, Ashton F. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. J Pediatr 1996;128:196-202.
6. Ramírez Fernández R. 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 la comunidad de Madrid comprendida entre 18 meses y 19 años. Rev. Esp. Salud Pública 1998; 72: 401-406.
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;140:690-697.
8. González de Aledo Linos A, 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.
9. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet 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.
10. Anónimo. A Campaña de vacunación fronte o meningococo C: resultados e primeira avaliación. Boletín Epidemiológico de Galicia 1996; 9: 1-3.

Suscripción: Envío gratuito, siempre que sea dirigido a cargo oficial. Solicitudes: Servicio de EPIDEMIOLOGÍA
Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad y Consumo
Ronda de Levante, 11. MURCIA 30008 (Correo electrónico: bolepi@carm.es)