

**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 1996-1997¹, la revisión de toda la documentación disponible sobre la vacuna frente al meningococo serogrupo C²⁻⁶, 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 vacunal⁷⁻¹³.

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° 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 CDC¹⁴.

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, Kányty 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.