

**ESTUDIO ESPECIAL****RESULTADOS DEL ESTUDIO SEROLÓGICO TRAS LA VACUNACIÓN FRENTE A NEISSERIA MENINGITIDIS SEROGRUPO C EN NIÑOS**

María Isabel Espín Ríos

Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia.

**RESUMEN**

**Fundamento:** El aumento de incidencia de enfermedad meningocócica en la Región de Murcia en la temporada 1996/97 motivó que la Dirección General de Salud desarrollara en septiembre-octubre de 1997 una Campaña de Vacunación frente al meningococo serogrupo C. El objetivo de este trabajo fue conocer el porcentaje de niños menores de 5 años de edad que mostraban seroconversión postvacunal al mes de la vacunación y el porcentaje de los mismos que conservaban inmunidad al año de la vacunación.

**Método:** Estudio de seguimiento de 296 niños entre 18 y 59 meses de edad. Las determinaciones serológicas se realizaron antes de la vacunación, al mes y al año de la vacunación. La titulación de anticuerpos se determinó según el «ensayo bactericida» de los Centers for Disease Control.

**Resultados:** De los 296 niños estudiados únicamente 11 (3,7%) mostraron títulos de anticuerpos bactericidas antes de la vacunación. Al mes, de los niños que no mostraban anticuerpos antes de la vacunación, 167 (63,7%) seroconvirtieron. Se observó una tendencia lineal estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) de aumento del porcentaje de seroconversión con la edad de vacunación. Al año de la vacunación, de entre los niños seroconvertidos al mes de la vacunación, únicamente 6 (4,3%) mostraban anticuerpos bactericidas.

**Conclusión:** El porcentaje de seroconversión en menores de 5 años de edad, tras la administración de la vacuna de polisacárido capsular C, presentó un claro incremento con la edad. La seroprotección adquirida en niños vacunados declina rápidamente en el año siguiente a la vacunación.

**ABSTRACT****Results of the Serological Study Following Vaccination against Neisseria Meningitidis Serogroup C in Children**

**Background:** An increase in the incidence of meningococcal disease in the Region of Murcia, Spain, during the 1996/97 season led the General Directorate for Health to carry out a Vaccination Campaign against the serogroup C meningococcus in September-October 1997. The purpose of this study was to ascertain the percentage of children under 5 years of age who revealed post-vaccinal seroconversion one month following vaccination, and the percentage who retained immunity after one year.

**Method:** The monitoring of 296 children between 18 and 59 months of age. The serological determinations were performed prior to vaccination, one month following vaccination and after one year. The antibody titres were determined according to a «bactericidal test» in the Center for Disease Control.

**Results:** Of the 296 children studied, only 11 (3.7%) revealed bactericidal antibody titres prior to vaccination. After one month, of the children who did not show antibodies prior to vaccination, 167 (63.7%) seroconverted. A statistically significant linear tendency ( $p < 0.001$ ) of increase in the percentage of seroconversion in relation to the vaccination age was observed. One year after vaccination, from among the children seroconverted one month following vaccination, only 6 (4.3%) revealed bactericidal antibodies.

**Conclusion:** The percentage of seroconversion in children under 5 years of age, following administration of the capsular polysaccharide C vaccine, was seen to clearly increase with the age of the subjects. The seroprotection acquired in vaccinated children declined quickly during the year following vaccination.

**Key words:** Meningococcal polysaccharide C vaccine. Postvaccination-seroconversion.

**INTRODUCCION**

El aumento en la incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo C en la temporada 96/97 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.

La administración de la vacuna había demostrado ser eficaz en niños mayores y en población adulta. Sin embargo, según la documentación disponible, se mostraba poco eficaz en niños pequeños e incluso algunos estudios ofrecían una información controvertida.

Ante esta situación, unida a la incertidumbre por la evolución de la incidencia de la enfermedad, y coincidiendo con el inicio de la Campaña de Vacunación, se 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 de Murcia.

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

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 su consentimiento informado.

Se obtuvieron tres muestras de sangre de los niños seguidos en el estudio: la primera

inmediatamente antes de la vacunación, la segunda al mes, y la tercera al año de la vacunación. A través de un cuestionario estructurado se recogieron 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 Control*<sup>1</sup> y se consideró seroprotección cuando había títulos iguales o superiores a 1:8 en el «Ensayo Bactericida». Las determinaciones de AB fueron realizadas en el Laboratorio de Neisserias del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III.

Metodología estadística: la mediana y la media geométrica fueron calculadas para cada grupo de edad. Se utilizaron el test exacto de Fisher o el test ji-cuadrado de Pearson en las tablas de contingencia y el análisis de residuos para estudiar la relación de presencia de AB o seroconversión con otros factores. 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. El test Kruskal-Wallis fue usado para analizar las diferencias de niveles de anticuerpos entre los grupos de edad y el test de Wilcoxon para comparar dichas cifras entre antes y después de la inmunización.

## RESULTADOS

De los 296 niños incluidos en el estudio, distribuidos por igual según el sexo, únicamente 11 (3,7%), distribuidos proporcionalmente según los grupos de edad, mostraron títulos de anticuerpos bactericidas en la determinación previa a la vacunación. No se observó relación significativa entre la presencia de AB antes de la vacunación y las variables estudiadas.

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 previos, 167 presentaron AB, es decir, el 63,7% seroconvirtieron. Se observó una tendencia lineal estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) de aumento del porcentaje de seroconversión con la edad de vacunación (38,2% en la edad de 18-24 meses, 57,5% en los de 24-35 meses, 63,6% en los de 36-47 meses y 77% en los de 48-59 meses). No se observó relación significativa con el sexo, número de hermanos, número de convivientes en el hogar y asistencia a guardería o centro escolar.

En los niños que mostraron seroconversión, el incremento en el título de anticuerpos fue mayor en los mayores de 36 meses que en los menores de esta edad ( $p < 0.001$ ).

De los 215 niños que acudieron a la tercera determinación (al año de la vacunación), únicamente 9 tenían AB (6 corresponden a niños que habían seroconvertido, 2 tenían AB antes de la vacunación y 1 caso únicamente mostró AB al año).

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. De los 95 niños que no había seroconvertido al mes de la vacunación, 58 acudieron al año y solo 1 mostraba AB.

Ninguno de los niños estudiados con edad inferior a 29 meses en el momento de la vacunación presentó AB al año de seguimiento.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio se determinaron los anticuerpos bactericidas y no anticuerpos totales, debido a que los primeros parecen estar más asociados a protección clínica fren-

te a la enfermedad meningocócica originada por el serogrupo C<sup>2</sup>. Diversos autores<sup>2,3</sup> proponen la determinación de AB como de mayor utilidad en niños pequeños, en los que, además, se ha observado que no existe buena correlación entre los AB y anticuerpos totales. Sin embargo, el ensayo bactericida puede infraestimar los niveles de anticuerpos protectores, ya que no mide los anticuerpos de baja afinidad y puede que no detecte anticuerpos con actividad fagocitaria (u otra actividad funcional)<sup>2,4</sup>.

Únicamente el 3,7% de los niños estudiados presentaban AB antes de la vacunación. Estos resultados son semejantes a los aportados por otros autores<sup>2-5</sup>.

Al mes de la vacunación, encontramos una tasa de seroconversión global del 63,7%, resultados ligeramente superiores a los presentados por Mitchell et al<sup>4</sup> al que ofrecen un porcentaje de seroconversión del 50% en niños de 2 a 6 años, y semejantes a los de Maslanka et al<sup>2</sup>, 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<sup>2,4</sup> en cuanto a la observación de una tendencia creciente estadísticamente significativa del porcentaje de seroconversión a mayor edad de vacunación.

Solo 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 Mitchell et al<sup>4</sup> y semejante a la obtenida en el trabajo realizado en Cantabria<sup>6</sup> que determina AB en niños a los 10 meses de la vacunación.

En resumen, el porcentaje de seroconversión en menores de 5 años de edad, tras la administración de vacuna de polisacárido capsular C presentó un claro incremento con la edad. En los niños que mostraron seroconversión, el incremento en el título de anticuerpos fue mayor en los mayores de 36 meses que en los menores de esta edad. La seroprotección adquirida en niños vacunados declina rápidamente en el año siguiente a la vacunación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maslanka SE, 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 multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* Serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 156-166.
2. Maslanka SE, Tappero JW, Plikaitis BD, Brumberg RS, Dykes JK, Gheeling LL, Donaldson KBJ, Schuchat A, Pullman J, Jones M, Bushmanker J, Carione 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.
3. King W, MacDonald N, Weiis G, Huang J, Alien 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
4. 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.
5. 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.
6. 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.