

ESTUDIO GENERAL**RESULTADOS DEL ESTUDIO DE SUBDETECCIÓN DEL MENINGOCOCO EN SUJETOS VACUNADOS EN GALICIA****Alberto Malvar Pintos**Servicio de Información sobre Saúde Pública.
Dirección Xeral de Saúde Pública. Galicia.**RESUMEN**

Fundamentos: A partir de la vigilancia activa y el seguimiento de la Enfermedad Meningocócica (EM) tras la campaña de vacunación realizada en Galicia, se observó que la proporción de aislamientos del serogrupo responsable de la enfermedad entre los casos de pacientes sospechosos de EM (SEM) que habían sido vacunados era menor que entre los no vacunados. Ante esta situación se realizó un estudio con el fin de determinar si en el origen de esas SEM sin aislamiento se encontraba la N. Meningitis del serogrupo C y cuantificar la importancia de esa subdetección.

Métodos: Para ello, y durante el período de estudio (desde la semana 26 de 1997 a la semana 14 de 1999), se tomaron muestras de LCR y sangre de las SEM sin aislamiento, para su estudio con PCR para especie y serogrupo. El análisis de las muestras fue realizado por el laboratorio de microbiología del hospital Clínico de Santiago de Compostela.

Resultados: De los 120 casos notificados durante el período de estudio, se analizaron por PCR 65 (38 vacunados y 27 no vacunados), resultando positivas para *N. meningitidis* en un 65% (42 muestras), 74% en vacunados y 52% en no vacunados. Estimando, a partir de los casos estudiados, los resultados para el total, y excluyendo los casos PCR negativo, encontramos que, para el serogrupo C, sólo en el 27% de los casos ocurridos en vacunados se consigue aislarlo, frente al 80% en los no vacunados ($p < 0.0001$). Estos porcentajes son, para el caso del B, del 59 y 71% respectivamente, diferencia estadísticamente no significativa.

Conclusiones: La vacuna provocó una verdadera subdetección de meningococos del serogrupo C entre los casos vacunados

Palabras claves: Enfermedad meningocócica. Vacunación antimeningocócica A+C. Meningococo C.

ABSTRACT**Results of the Study on Sub-detection of the Meningococcus in Vaccinated Individuals**

Background: On the basis of active surveillance and the monitoring of Meningococcal Disease (MD) following the vaccination campaign carried out in Galicia, it was observed that the proportion of isolations of the serogroups responsible for the disease among individuals suspected of Meningococcal Disease (SMD) who had been vaccinated was lower than among unvaccinated individuals. In view of this situation, a study was made in order to determine whether in the origin of those SMDs that were not isolated, we would find N. Meningitis serogroup C, and to quantify the significance of the sub-detection of same.

Methods: For this purpose, and during the period under study (from the 26th week of 1997 to the 14th week of 1999), blood and cephalorachidian fluid samples were taken from the SMDs without isolation for their study with C protein reagent for type and serogroup. The analysis of the samples was performed by the microbiology laboratory of the Clinical Hospital of Santiago de Compostela.

Results: Of the 120 cases notified during the period under study, 65 were analysed by C protein reagent (38 vaccinated and 27 unvaccinated), with a positive reading for N. meningitidis in 65% (42 samples) 74% in vaccinated individuals and 52% in unvaccinated. By estimating, on the basis of the cases studied, the results for the total, and excluding the C protein reagent negative cases, we find that, for serogroup C, in only 27% of the cases occurring in vaccinated individuals was it possible to isolate it, in comparison with 80% in the case of unvaccinated subjects ($p < 0.0001$). These percentages are, in the case of serogroup B, 59% and 71%, respectively, a difference which is not statistically significant.

Conclusions: the vaccine brought about a true sub-detection of serogroup C meningococci in the vaccinated cases.

Key Words: Meningococcal Disease. A+C meningococcal vaccine. Serogroup C.

Correspondencia:
Alberto Malvar Pintos
Servicio de Información sobre Saúde Pública
Dirección Xeral de Saúde Pública
Avda do Camiño Francés, 10 baixo
15771 Santiago de Compostela. A Coruña
Correo Electrónico: dxsp18@jet.es

INTRODUCCIÓN

En los momentos finales y los meses que siguieron a la campaña de vacunación anti-meningocócica, que comenzó en diciembre de 1996 y finalizó en enero de 1997, se observó en Galicia un fenómeno que denominamos «subdetección de meningococos en vacunados», puesto que se caracterizaba por una disminución en la capacidad de detección de meningococos, entendida ésta como la proporción de sospechas de enfermedad meningocócica (SEM) en las que se aísla *N. meningitidis*, que ocurría sólo en los que durante la campaña habían recibido la vacuna (de polisacáridos capsulares A+C)^{1,2}.

Se sospechó la subdetección después de comparar la capacidad de detección que se observaba en sujetos vacunados con la que se observó durante 1996 en los que entonces tenían de 18 meses a 19 años de edad («vacunables»); grupo al que luego se dirigió la campaña, en la que se vacunó el 86% de sus miembros^{1,3}.

En la tabla 1 se puede ver cómo, ya en 1996, la capacidad de detección en los sujetos que tenían edades vacunables era 13,7 puntos porcentuales menor que la observada en los que tenían otras edades («no-vacunables»); una diferencia estadísticamente significativa

(χ^2 ; $p=0,016$), que sugiere una subdetección asociada a la edad. En 1997, esa diferencia se amplió (ahora entre vacunados y no-vacunados, aunque representan prácticamente los mismos grupos de edad comparados antes) hasta los 43,8 puntos de porcentaje; de tal modo que la capacidad de detección observada en los sujetos vacunados era estadísticamente menor que la observada el año anterior en el grupo de edad vacunable (χ^2 ; $p=0,0001$), lo que sugería una nueva subdetección, esta vez en vacunados, ya que, por su parte, la capacidad de detección observada durante las primeras semanas de 1997 en los que no habían recibido la vacuna (no-vacunados), permanecía sustancialmente semejante a la observada en 1996 en el grupo de edad que le sirve de referencia.

La hipótesis de que la vacuna era responsable de esta nueva subdetección se apoya, además de en los hechos comentados, en que durante esas primeras semanas de 1997 la incidencia de enfermedad meningocócica (EM) debida al serogrupo B (EMSB) en vacunados y no-vacunados era semejante a la de 1996 en los grupos de edad correspondientes. Además, ningún otro microorganismo parecía capaz de explicar las características epidemiológicas de las SEM en las que no se había obtenido ningún aislamiento. (Durante todo el período considerado la SEM

Tabla 1

La subdetección en vacunados

AÑO	SEM ⁽²⁾	CD ⁽³⁾	SEM ⁽²⁾	CD ⁽³⁾
1996	Vacunables ⁽⁴⁾		No vacunables ⁽⁵⁾	
	280	48,6%	114	62,3%
1997 ⁽¹⁾	Vacunados		No vacunados	
	94	24,5%	101	68,3%

(1) Sólo las 25 primeras semanas.

(2) Número de SEM.

(3) Capacidad de detección.

(4) Los que tienen entre 18 y 19 años.

(5) Los que tienen edades diferentes.

estuvo definida como viene siendo habitual en vigilancia; es decir, síndrome meníngeo con LCR «bacteriano» o cuadro séptico con petequias.)

Sin embargo, para dotar de un apoyo más riguroso a dicha hipótesis, no documentada en actuaciones similares^{4, 5}, ni en estudios sobre la eficacia vacunal⁶⁻⁸, se encontró pertinente realizar un estudio con el fin de determinar, primero, si en el origen de esas SEM sin aislamiento se encontraba la *N. meningitidis* del serogrupo C y, después, si ese origen se confirmase, cuantificar la importancia de la subdetección. En este trabajo se presentan las características y los resultados de dicho estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el período de estudio aquí analizado, que va de la semana 26 de 1997 a la semana 14 de 1999, se procuró tomar, en todas las SEM en las que no hubo aislamiento, una muestra del LCR «sobrante» del utilizado para el diagnóstico clínico y otra de 5cc de sangre, a la que se añadía EDTA. Las muestras se enviaban refrigeradas, en un plazo no superior a 24 horas, al laboratorio de microbiología del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, donde fueron estudiadas con PCR para especie (*N. meningitidis*) y serogrupo (B y C).

Con esta metodología, durante el período de estudio se recogieron y estudiaron muestras de 65 (54%) de las 120 SEM en las que no hubo aislamiento, una proporción que consideramos aceptable, dada la complejidad propia de los procedimientos que implican a tantas personas. Además, la validez del estudio no se ve afectada por las ausencias, puesto que en ningún caso se debieron a las características clínicas de los enfermos; se debieron, en su totalidad, a cuestiones relativas al uso e interpretación del protocolo utilizado (desconocimiento, olvidos, errores, etc.).

Los casos estudiados son, pues, válidos pero menos de los deseados debido, como ahora veremos, a la evolución de la enfermedad meningocócica del serogrupo C (EMSC).

RESULTADOS

Incidencia de las SEM y evolución de la subdetección durante el período de estudio

Como se indica en la figura 1, si durante la primera mitad de 1997 se observaron 103 SEM sin aislamiento, durante el año y medio de estudio se observaron sólo las 120 antes citadas. Esta reducción en el número de SEM sin aislamiento ocurrido durante el estudio parece deberse, como se observa en la figura 1, a la disminución pareja observada en la incidencia de EMSC, puesto que la incidencia de EMSB permaneció constante de 1996 a 1999.

La disminución del número de SEM sin aislamiento que ocurrió durante el estudio se acompañó, a partir de 1998, de un importante aumento en la capacidad de detección observada en los vacunados, que se aproximó a la observada durante 1996 en los sujetos vacunables y difirió estadísticamente (χ^2 ; $p=0,0027$) de la observada en la primera mitad de 1997.

Este hecho, un aumento en la capacidad de detección en vacunados ocurrida a la vez que disminuía la incidencia de EMSC (que en 1998 en los no-vacunados fue cinco veces menor que la observada en 1996 en el grupo de edad correspondiente), era predecible al adoptar la hipótesis de que la vacuna era la responsable de la subdetección del serogrupo C en vacunados, ya que, al disminuir la incidencia de EMSC, la capacidad de detección depende cada vez más de la EMSB y, por tanto, se aproxima a los valores que le son característicos.

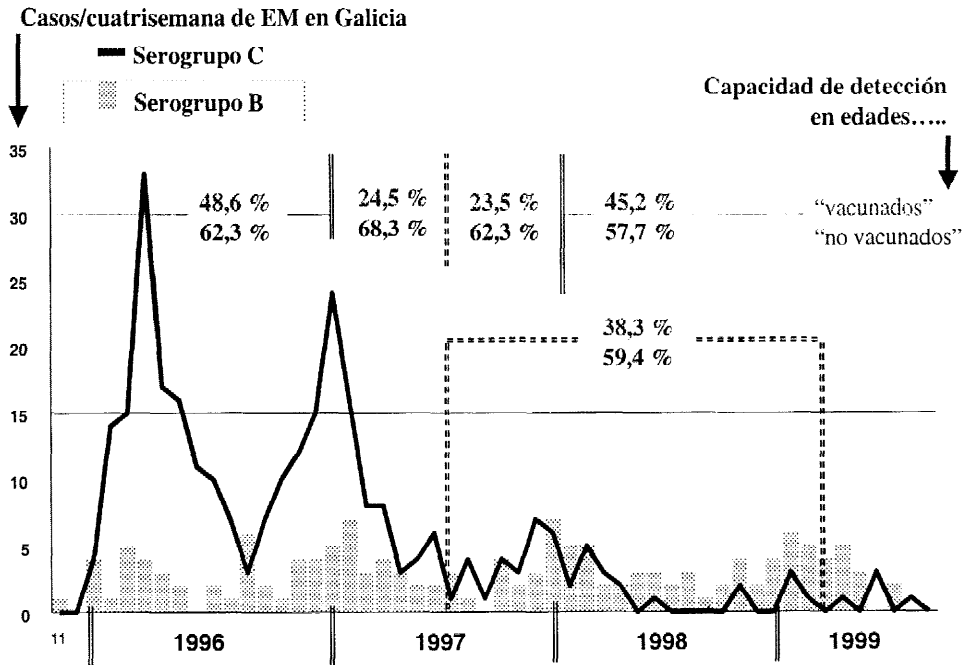
Por otro lado, durante el período de estudio la capacidad de detección en los no-vacunados disminuyó ligeramente, hecho éste que puede tener que ver con el necesario descenso del valor predictivo del resultado positivo de las SEM a medida que desciende la incidencia de EM.

Resultados del estudio con PCR

En la tabla 2 se recogen los resultados obtenidos con PCR, que confirman que más de la mitad de las SEM que habían quedado sin aislamiento y fueron estudiadas tenían origen meningocócico (de hecho, si las SEM estudia-

Figura 1

Evolución de los casos de Enf Meningocócica en Galicia, por cuatrisesmana y serogrupo, según estado vacunal.
Años 1996-1999



das las considerásemos una muestra aleatoria simple de las SEM que podrían haber entrado en el estudio, el intervalo de confianza del 95% sería 52-76%). En cuanto a serogrupos, se observa un ligerísimo predominio del serogrupo B, que refleja el momento de alternancia en el serogrupo predominante que se vivió duran-

te el período de estudio; y por grupos, vemos cómo en los vacunados la proporción de SEM en las que se confirmó el origen meningocócico es mayor que en los no-vacunados.

Partiendo de estos resultados, y excluyendo las SEM en las que el estudio con PCR

Tabla 2

Resultados del estudio con PCR

(NÚMERO)	NM ⁽¹⁾	SEROGRUPO ⁽¹⁾		NM ⁽²⁾	PCR ⁽³⁾ %
	(+)	B	C	(-)	
Total	42	22	18	23	65
Vacunados	28	14	13	10	74
No vacunados	14	8	5	13	52

Nº de SEM con PCR positiva (1) y negativa (2) para meningococo, y (3) porcentaje de SEM con PCR positiva para meningococo.

resultó ser negativo (y las dos en las que no se precisó el serogrupo), estamos en condiciones de valorar si verdaderamente ocurrió subdetección en vacunados; y lo haremos mediante la que llamamos «capacidad de detección propiamente dicha» (CDPD), que definimos como la proporción de casos EM (confirmada por aislamiento o PCR) que habrían sido confirmados por aislamiento. Esta CDPD se diferencia de la capacidad de detección, a la que nos veníamos refiriendo hasta ahora, en que se refiere a casos de EM, mientras ésta se refiere a SEM, parte de las cuales no son de origen meningocócico, si no que se deben a otros agentes que producen cuadros clínicos semejantes a los incluidos en la definición de SEM.

Para conocer el valor de la CDPD observada en el período de estudio, dado que no se han estudiado con PCR todas las SEM sin aislamiento que en él ocurrieron, decidimos estimar los resultados que se habrían obtenido asumiendo que las proporciones obtenidas con PCR en las SEM estudiadas son las mismas que se habrían obtenido si se hubiesen estudiado todas las SEM susceptibles de haberlo sido. En ausencia de sesgo de selección, este supuesto de representatividad perfecta queda a expensas sólo de la fluctuación «aleatoria», ya que se puede asumir sin problemas que las posibilidades de aislamiento de *N. meningitidis* y de confirmación con PCR no varían dependiendo de que el serogrupo sea B o C.

En la tabla 3 se exponen, para el período estudiado y divididos por serogrupo y estatus vacunal, el número de aislamientos observado y el número «estimado» de SEM en las que la PCR habría sido positivo; números estos últi-

mos que conservan cifras decimales, «imposibles» por referirse a individuos, para recordar su condición de estimados. En dicha tabla se exponen también los valores de las diferentes CDPD, entre las que se observan dos diferencias que son estadísticamente significativas, la que hay entre vacunados y no-vacunados en la CDPD del serogrupo C (z ; $p < 0,0001$), y la que, en vacunados, hay entre la CDPD del serogrupo C y la CDPD del serogrupo B (z ; $p = 0,0084$). La diferencia que hay entre vacunados y no vacunados en la CDPD del serogrupo B, que debería indicar la subdetección que antes sugerimos que podía estar asociada a la edad, no es estadísticamente significativa (z ; $p = 0,14$).

Con estos datos, y si fuese acertado el supuesto de representatividad completa de las SEM estudiadas, nos encontraríamos ante una verdadera subdetección de meningococos del serogrupo C en vacunados, cuya magnitud durante el período estudiado se encontraría entre los 53 puntos de porcentaje que diferencian la CDPD del serogrupo C de vacunados y no vacunados, y los 32 puntos que diferencian, en los vacunados, las CDPD de los serogrupos B y C, dependiendo de la importancia que realmente tuviese la subdetección asociada a la edad. Si no se considerase oportuno asumir la representatividad perfecta que se propuso antes, renunciando a valorar cuantitativamente la subdetección asociada a la vacuna, aún se podría intentar mostrar su presencia asumiendo sólo que las posibilidades de aislar o confirmar con PCR no están afectadas por el serogrupo del meningococo. De acuerdo con este supuesto, en ausencia de subdetección, la razón de serogrupos B /C aislados ha de ser semejante a la razón de serogrupos B/C confirmados con PCR.

Tabla 3

Nº de casos de EM confirmados y estimados

SEROGRUPO	AISLAMIENTO		PCR ⁽¹⁾		CDPD (%)	
	B	C	B	C	B	C
Vacunados	32	9	24,3	22,6	59%	27%
No vacunados	40	39	10,0	16,0	71%	80%

(1) Valores estimados.

En la tabla 4 se exponen, además del número de casos de cada serogrupo confirmados por aislamiento o PCR en vacunados y no vacunados, los valores de las distintas razones de serogrupos B/C, que, en el caso de los vacunados, difieren sustancialmente, mientras que en los no vacunados guardan bastante semejanza, aunque en este caso hay que ser caute-

losos por el pequeño número de casos confirmados con PCR. (Dicho de otro modo; en vacunados, una vez más la CDPD del serogrupo C es inferior a la del serogrupo B de modo estadísticamente significativo (χ^2 ; $P=0,0245$), diferencias que no aparecen en los no vacunados, aunque en este caso no se puede olvidar el pequeño tamaño de la muestra).

Tabla 4

Nº de casos de EM confirmados

SEROGRUPO	AISLAMIENTO			PCR		
	B	C	B/C	B	C	B/C
	32	9	3,6	14	13	≈1
	40	39	≈1	8	5	1,6

(1) Valores estimados.

CONCLUSIONES

A pesar de los problemas encontrados al realizar el estudio, debidos fundamentalmente a la disminución de la incidencia de EMSC, que provocó otra simultánea en las SEM y favoreció la dilución de la subdetección; desde nuestro punto de vista, los datos apuntan con toda claridad a que la vacuna provocó una verdadera subdetección de meningococos del serogrupo C en vacunados.

BIBLIOGRAFÍA

1. A campaña de vacunación fronte ó meningococo C: resultados e primeira avaliación. Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade e Servicos Sociais. Bol Epidemiol Galicia 1996; IX, (6).
2. A enfermidade meningocócica en Galicia trala campaña de vacunación. Dirección Xeral de Saúde Pública, Consellería de Sanidade e Servicos Sociais. Bol Epidemiol Galicia 1998; XI, (2).
3. Farjas P, Aboal J.L., Zubizarreta R., Hervada J, Malvar A, González J. Et al. Análisis de la Gestión de la Campaña de vacunación 1996-97

frente al meningococo C en Galicia. Gac Sanit 1997; 11, 5: 240-49.

4. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianna 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 (4): 407-411
5. Krizova P, Vlickova J, Bobak M. Evaluation of the effectiveness of targeted vaccination with the meningococcal polysaccharide A and C vaccine in one location in the Czech Republic. Epidemiol. Mikrobiol Imunol 1995; 44 (1): 9-14.
6. Anderson EL, Bowers T, Mink CM, Kennedy DJ, Belshe RB, Harakeh H, y cols. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. Infect Immun 1994; 62, 8 :3391-5.
7. Taunay AE, Feldman RA, Bastos CO, Galvao PAA, Morais JS, Castro IO. Avaliação do efeito protetor de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 6 a 36 meses. Rev Inst Adolfo Lutz 1978; 38: 77-82.
8. Peltola H, Mäkelä PH, Käyhty H, et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. N Engl J Med 1977; 297: 686-91