

**EFICACIA DE LA  
VACUNA MENINGOCÓCICA  
DE POLISACÁRIDO CAPSULAR DEL GRUPO C**

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Madrid, Marzo de 1997

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)**

**Instituto de Salud "Carlos III"  
Ministerio de Sanidad y Consumo**

**c/ Sinesio Delgado nº 6 - Pabellón 3  
28029 - MADRID (SPAIN)**

Tfno.: 91 - 387-78-40

387-78-00

Fax.: 91 - 387-78-41

**Este documento es un Informe Técnico  
de la Agencia de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias (AETS)  
del Instituto de Salud “Carlos III”  
del Ministerio de Sanidad y Consumo.**

**Dirección**

*José L. Conde Olasagasti*

**Coordinación**

*Jesús González Enríquez*

**Elaboración y redacción**

*Juan Fco. Alcaide Jiménez*

*Luis García Comas*

*Jesús González Enríquez*

*Antonio Sáenz Calvo*

**Agradecimientos**

**A la Dra. D<sup>a</sup> Odorina Tello**

Directora del Centro  
Nacional de Epidemiología

**Al Dr. D. Luis A. Albajara**

Colaborador de la AETS

**Al Dr. D. Eliseo Guallar**, Jefe Dpto.  
de Epidemiología y Bioestadística de la E.N.S.  
por sus valiosas aportaciones  
al contenido de este informe.

**A Virginia García Mantilla**

por su colaboración en la  
edición de este documento.

**Para citar este informe:**

Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud “Carlos III”  
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).  
“*Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C*”  
Madrid: AETS - Instituto de Salud “Carlos III”, Marzo de 1997.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia  
y no se vulnere su integridad

## Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C

### ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| Presentación  |    |
| Resumen/ Abstract   |    |
| Abstract INHATA   |    |
| 1.- Introducción.....   | 5  |
| 1.1. Etiología, distribución, diagnóstico.  |    |
| 1.2. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España  |    |
| 1.3. Portadores, mecanismo de transmisión e inmunidad   |    |
| 2.- Vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares purificados de los grupos A y C .....  | 8  |
| 3.- Eficacia y seguridad de la vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares purificados de los grupos A y C .....   | 9  |
| 3.1.- Método  |    |
| 3.2.- Eficacia  |    |
| 3.3.- Inicio de efecto protector  |    |
| 3.4.- Duración  |    |
| 3.5.- Reacciones adversas   |    |
| 3.6.- Interacciones   |    |
| 3.7.- Revacunación  |    |
| 4.-Indicaciones de la vacuna.....   | 17 |
| 5.- Recomendaciones sobre uso de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C de instituciones y asociaciones profesionales .....               | 18 |
| 6.-Resumen.....   | 21 |
| 7.- Bibliografía.....   | 26 |
| Tablas.....   | 31 |
| Anexo 1.- Fichas bibliográficas de estudios sobre eficacia, seguridad y efectividad de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular purificada grupo C..... | 43 |

## Resumen:

**Objetivos:** Este informe consiste esencialmente en una revisión sistemática de la literatura científica sobre los efectos, intensidad y duración de la respuesta serológica, así como sobre la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C.

**Métodos:** Búsqueda en repertorio MEDLINE en el periodo 1970-1996. Búsqueda específica de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de intervención prospectivos en humanos con vacunas de polisacáridos capsulares de meningococo en el mismo repertorio y periodo. Análisis crítico de literatura científica y síntesis de evidencia.

**Resultados:** La vacuna de polisacárido capsular del serogrupo C es considerada segura y ha mostrado una eficacia superior al 85% en adultos y niños mayores, 70% (IC95%: 5-91%) en niños menores de 5 años y 55% (IC90%: 14-76%) en niños de 2-3 años. La vacuna no se ha mostrado eficaz en niños menores de 2 años. La duración de niveles de anticuerpos protectores disminuye con la edad. La proporción de niños menores de 6 años efectivamente protegidos al año de la vacunación es baja. La vacunación no limita la respuesta serológica de vacunaciones ulteriores.

**Conclusiones:** La vacuna meningocócica de polisacárido capsular del serogrupo C está indicada en adultos y niños mayores de 2 años como protección contra la enfermedad meningocócica causada por este serogrupo en situaciones de alto riesgo de enfermedad. La escasa protección que ofrece la vacuna en los menores de 2 años, la limitada eficacia en menores de 5 años y la corta duración de la inmunidad que confiere a estas edades, hace que la vacunación rutinaria no esté recomendada y que la vacuna se use fundamentalmente en el control de brotes epidémicos causados por serogrupo C.

Palabras clave: Infección meningocócica. Vacunación. Vacuna bacteriana. Neisseria Meningitidis. Eficacia y efectividad vacunal.

**Abstract:**

**Purpose:** This report is a systematic review of the effect, intensity and duration of the immune response to meningococcal serogroup C vaccine. The vaccine safety, efficacy and effectiveness are also analyzed.

**Methods:** MEDLINE literature search in the period 1970-1996. Meningococcal polysaccharide vaccine clinical trials and human prospective studies were specifically searched. Quality of the retrieved studies were analyzed. Information available was integrated.

**Results:** Group C meningococcal polysaccharide vaccine is a safe product. Its efficacy is over 85% among adults and children over 5 years old, 70% (CI 95%: 5-91%) under 5 years old, and 55% among children 2-3 years old. The vaccine is not effective under 2 years. The duration of protective antibody levels decrease with age. The proportion of vaccinated children effectively protected one year after vaccination is low. Vaccination does not affect the immune response to ulterior revaccination.

**Conclusions:** Group C meningococcal polysaccharide vaccine is indicated in adults and children over 2 years old to protect them from meningococcal disease due to group C when exposed to high risk of infection. The outbreaks control is the main indication for the use of this vaccine. Routine immunization in not outbreak situation is not recommended due to the small vaccine protection in children under 2 years old, the limited efficacy in children under 5, and the short duration of the immunity in children.

**Key words:** Meningococcal infections. Vaccination. Bacterial vaccine. Neisseria Meningitidis. Vaccine efficacy and effectiveness.

**EFFICACY OF SEROGROUP C MENINGOCOCCAL POLYSACCHARIDE VACCINE (EFICACIA DE LA VACUNA MENINGOCÓCICA DE POLISACÁRIDO CAPSULAR DEL GRUPO C)** (April 1997) Author(s): González-Enríquez J, Alcaide-Jiménez JF, García-Comas L, Sáenz-Calvo A, Conde -Olasagasti JL. Agency: AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). Contact: González-Enríquez. #pages/#references: /54 refs.Price:free. Language: Spanish. English summary: yes.

**Technology:**

Group C meningococcal polysaccharide vaccine

**MeSH keywords:** Meningococcal infection // Vaccination // Bacteria vaccine // Neisseria Meningitidis // Vaccine efficacy and effectiveness.

**Purpose of assessment:** On request of the Direction of Public Health (Ministry of Health and Consumer Affairs) to review the effect, intensity and duration of the immune response to meningococcal serogroup C vaccine and also its efficacy and effectiveness.

**Clinical review:** Systematic literature review.

**Primary data collection:** Literature search (MEDLINE 1970-1996). Meningococcal polysaccharide vaccine clinical trials and human prospective studies were specifically searched.

**Content of report / main findings:** Group C meningococcal polysaccharide vaccine is a safe product. Its efficacy is over 85% among adults and children over 5 years old, 70% (CI 95%: 5-91%) under 5 years old, and 55% among children 2-3 years old. The vaccine is not effective under 2 years. The duration of protective antibody levels decrease with age. The proportion of vaccinated children effectively protected one year after vaccination is low. Vaccination does not affect the immune response to ulterior revaccination in children over 2 years old. Group C meningococcal polysaccharide vaccine is indicated in adults and children over 2 years old to protect them from meningococcal disease due to group C when exposed to high risk of infection. The outbreaks control is the main indication for the use of this vaccine. Routine immunization in not outbreak situation is not recommended due to the small vaccine protection in children under 2 years old, the limited efficacy in children under 5, and the short duration of the immunity in children.

## **Presentación**

El presente informe ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, en respuesta a la solicitud realizada por la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo. El informe consiste esencialmente en una revisión sistemática de la literatura científica sobre los efectos, intensidad y duración de la respuesta serológica, Eficacia clínica, efectividad y seguridad de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C.

Tras una breve descripción introductoria sobre la enfermedad meningocócica, las características de su incidencia en España, los mecanismos de transmisión y la adquisición de inmunidad, se valora su eficacia, efectos adversos, duración y efectos de la vacunación.

Se presentan las características de los principales estudios revisados en tablas y una descripción estructurada y comentada de los artículos en formato de fichas.

## 1. Introducción

### 1.1. Etiología, distribución, diagnóstico

La enfermedad meningocócica invasiva está causada por la *Neisseria meningitidis* (meningococo). Esta bacteria es un coco Gram negativo. Su estructura está constituida por una membrana externa, una envoltura o cápsula y pilis o fimbrias. Su cápsula posee polisacáridos antigénicos heterogéneos, lo que permite su clasificación en trece serogrupos designados por las letras: A, B, C, D, X, Y, Z, 9E, W135, H, I, K y L. Los antígenos proteicos de la membrana externa permiten establecer 20 serotipos.

La **distribución** es universal, presentándose de modo habitual en forma de casos esporádicos con incrementos cíclicos en las tasas de incidencia cada 8-12 años y aparición de brotes localizados periódicos a intervalos irregulares. Las cepas A, B y C son las responsables del 80 al 90% de los casos de enfermedad meningocócica en el mundo. Los grupos Y y W135 causan el resto. Los grupos B y C son los más asociados a enfermedad endémica., siendo las cepas del serotipo 2 las principales responsables de las meningitis por meningococos de estos grupos. El A está más implicado en epidemias y es el agente patógeno más frecuente en el “cinturón de la meningitis” subsahariano, así como en Oriente Medio y Sudeste asiático.

La enfermedad meningocócica sigue siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad en España. La enfermedad meningocócica se presenta bien como bacteriemia inaparente benigna, o como sepsis grave con o sin meningitis, meningitis con o sin sepsis o como meningococemia.

La confirmación del **diagnóstico** requiere el aislamiento bacteriológico de la bacteria en sitios normalmente estériles como la sangre o el líquido cefalorraquídeo. La sospecha diagnóstica es sugerida por la visualización de diplococos Gram-negativos en líquido cefalorraquídeo o sinovial o aspirado de lesiones petequiales o purpúricas. La detección del antígeno polisacárido en el líquido cefalorraquídeo o suero junto con una clínica compatible apoya este diagnóstico.

### 1.2. Situación actual de la enfermedad meningocócica en España

Aproximadamente, de cada 3 meningitis producidas en España una es causada por *Neisseria meningitidis*, otra es de origen viral y otra es de origen desconocido. Otras bacterias (fundamentalmente neumococo y haemophilus influenzae tipo b) son la causa de menos de un 10% de los casos de meningitis en España.

La incidencia de casos de enfermedad meningocócica invasiva presenta en España carácter endémico con ciclos epidémicos de duración e intervalo variable (ondas epidémicas en 1944, 1964, 1971 y 1979). Desde la última gran epidemia, con pico máximo de casos en el año 1979 (tasa de incidencia nacional de 17 por 100.000 habitantes), se ha venido produciendo un prolongado descenso alcanzándose la situación de bajas tasas interepidémicas (2-3 por 100.000). La duración de las ondas epidémicas

está relacionada con características demográficas (concentración, ruralidad, porcentaje de susceptibles, distribución espacial). La distribución espacial y temporal de la enfermedad es muy variable por regiones según estas características demográficas.

En el año 1996 se aprecia un incremento de casos (44%) de enfermedad meningocócica respecto al año anterior, alcanzándose una tasa nacional de 3,5 por 100.000. El incremento se observa especialmente en el noroeste de España (Centro Nacional de Epidemiología 1997).

Es posible que nos encontremos en el inicio de una nueva onda epidémica. En todo caso, el hecho nuevo y destacado es el incremento observado en las últimas temporadas en la circulación del serogrupo C, responsable en algunas comunidades de más del 50% de los casos más recientes y con una mayor letalidad (próxima al 10%).

En España ha sido siempre predominante el serogrupo B. Los grupos A y C, únicos frente a los cuales se dispone de una vacuna, han sido minoritarios. Desde 1994 se observa, sin embargo, un constante

crecimiento en la proporción de casos debidos al grupo C. El reciente cambio en el serogrupo predominante podría estar motivado por la presencia de una cepa C:2b:P1.2,5 (serogrupo C, serotipo 2b y subtipo 2 y 5) (Vázquez JA 1996).

Esta nueva situación ha hecho considerar distintas alternativas de utilización de la vacuna disponible, incluida la vacunación masiva de la población de 2 a 20 años de edad, como método de control de la infección meningocócica.

La utilización de la vacuna A y C podría limitar la aparición de casos de enfermedad meningocócica debida a estos serogrupos. No cabría esperar de esta vacunación protección contra la enfermedad causada por *Neisseria meningitidis* grupo B, hasta ahora mayoritaria en España, ni contra la enfermedad producida por infección debida a otras bacterias, virus y otros microorganismos de origen desconocido (2 terceras partes de las meningitis).

La decisión sobre el uso de la vacuna debe contar inicialmente con información válida y precisa sobre su eficacia y seguridad.

### **1.3. Portadores, mecanismo de transmisión e inmunidad**

El reservorio de la *Neisseria Meningitidis* es la nasofaringe humana.

La susceptibilidad a la enfermedad meningocócica está relacionada con la deficiencia de anticuerpos humorales específicos frente al meningococo circulante. La incidencia de enfermedad meningocócica será inversamente proporcional a la prevalencia de personas con un nivel protector de anticuerpos bactericidas específicos en suero (Goldschneider I 1969).

La inmunización pasiva del recién nacido mediante el paso de inmunoglobulinas de la madre a través de barrera placentaria protege en los primeros meses de vida. El estado de portador es la vía fundamental de inmunización natural de la población frente a los meningococos circulantes. La mayoría de los niños y adultos que por primera vez entran en contacto con un meningococo se convierten en portadores. Más del 90% de los

portadores sanos desarrolla anticuerpos protectores contra la cepa que portan (mayoritariamente cepas de baja virulencia, atípicas, no tipables) y más del 80% desarrollan inmunidad cruzada contra otras cepas virulentas. La inmunidad natural a la enfermedad meningocócica se inicia, refuerza y amplía mediante el estado de portador intermitente de diferentes cepas de meningococo a lo largo de la vida.

La prevalencia de portadores depende de la situación de endemia-epidemia, de la virulencia y transmisibilidad de las cepas circulantes. En la población menor de 15 años se han comunicado en períodos interepidémicos prevalencias del 5 al 10%, que se incrementan con la edad. En adultos, en el inicio del período de entrenamiento militar se ha estudiado un rápido incremento en la proporción de portadores llegando en las primeras semanas al 80% de portadores.

La duración del estado de portador es variable desde 5 semanas a varios años. La duración del estado de portador de más de 1 semana generalmente confiere anticuerpos protectores contra la enfermedad por la cepa portada.

El **periodo de incubación** de la enfermedad no se ha precisado, pero se piensa que puede ser de 1 a 10 días. Generalmente es de 3 a 4 días. La enfermedad meningocócica ocurre cuando los gérmenes de la nasofaringe invaden la circulación y, a través de ella, causan meningitis/sepsis, etc.

La **transmisión** de la enfermedad es por contacto directo, a través de las gotillas de la tos y el estornudo, y de las secreciones de la nariz y garganta de las personas infectadas, generalmente los portadores. Es una infección respiratoria de transmisión aérea. El meningococo es muy sensible a los cambios ambientales de temperatura y a la desecación. La transmisibilidad persiste hasta que el germen desaparece de las secreciones nasofaríngeas. La quimioprofilaxis erradica el meningococo sensible al medicamento empleado en 24 horas. El hacinamiento favorece la transmisibilidad. Esta está

condicionada también por la virulencia de la cepa, la estacionalidad, la infección respiratoria de vías superiores y otros factores.

La transmisibilidad de la infección es alta, pero la **susceptibilidad** a la enfermedad es muy baja. Hay una elevada proporción de portadores en relación a los casos clínicos. Las deficiencias genéticas de properdina, C3 y fracciones terminales del complemento (C5-C8), la asplenia anatómica o funcional, la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas y otras deficiencias primarias de tipo humoral o combinado, representan una mayor susceptibilidad a la enfermedad meningocócica y hace que estos pacientes sean considerados grupos de alto riesgo.

La población más susceptible es la comprendida entre el momento en que se pierde la inmunidad transmitida por la madre y el momento en el que el porcentaje de niños que han tenido ya contacto con el meningococo circulante es importante. El grupo donde más incidencia presenta la enfermedad es el comprendido entre los 6 meses y los 4 años.

La circulación de una nueva cepa invasiva ante la que un amplio grupo de población no está protegido representa una situación de incremento de riesgo de casos de enfermedad en el periodo inicial de contacto con la nueva cepa.

## **2. Vacuna meningocócica de polisacárido capsular purificado de los grupos A y C**

En España tiene autorización sanitaria la preparación de vacuna meningocócica A y C producida por el laboratorio SMITHKLINE & BEECHAM (Mencevax AC). PASTEUR MERIEUX MSD produce una presentación similar (Vacuna meningocócica AC). Ambas son preparaciones liofilizadas de polisacárido capsular purificado de *Neisseria Meningitis* de los grupos A y C. Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna reconstituida contiene 50 microgramos de cada uno de los polisacáridos de los grupos A y C. Se administra una sola dosis por vía subcutánea profunda. La vacuna cuando permanece almacenada a temperatura de +2 a +8°C tiene una validez de 3 años. Una vez reconstituida debe administrarse lo antes posible (refrigerada y protegida de la luz solar puede mantenerse unas horas).

La vacuna es específica para los serogrupos A y C y no es útil para prevenir la infección por cepas del grupo B. No hay disponible una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad meningocócica causada por meningococo del grupo B, dada la baja inmunogenicidad del polisacárido no conjugado de este grupo en humanos. En los últimos años se vienen ensayando vacunas conjugadas monovalentes (C) y asociadas (AC y BC) (Echeverry ML 1995, Echeverry ML 1995a, Noroha 1995; Costantino P 1992, Anderson EL 1994, Twumasi PA 1995, Lieberman JM 1996)

En general, las vacunas de polisacáridos capsulares son de menor eficacia que las vacunas vivas atenuadas (polio oral, sarampión, parotiditis, BCG), ya que generan una respuesta inmunitaria de tipo humoral y de menor intensidad y duración que la proporcionada por la vivas atenuadas. La inmunidad que estas producen es muy similar a la obtenida por la infección natural. Por otro lado, tienen el inconveniente de que, con excepción de las de polisacáridos conjugados (*haemophilus influenzae tipo b*) son poco eficaces en niños menores de 2 años.

### **3. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular purificado del grupo C**

#### **3.1. Método**

Se ha realizado una búsqueda de literatura científica en el repertorio MEDLINE en el periodo 1970-1996. Se han utilizado las palabras clave “vaccination”, “bacterial vaccine”, “meningococcal infections”, “outbreak diseases” y “Neisseria Meningitis”.

También se ha realizado una búsqueda específica de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de intervención prospectivos en humanos con vacunas de polisacáridos capsulares de meningococo en MEDLINE (periodo 1970-1996), siguiendo la estrategia de búsqueda propuesta por la Colaboración Cochrane (Dickersin K 1994).

Se han recuperado referencias citadas en artículos, documentos y guías de uso de la vacuna polisacárida de meningococo publicadas por sociedades científicas, grupos profesionales e instituciones públicas.

Se han identificado 228 artículos, de los que se han seleccionado revisado y valorado críticamente los relacionados con la respuesta inmunológica, eficacia y duración de la seroconversión, seguridad de la vacuna, eficacia y efectividad clínica o de protección contra la enfermedad meningocócica de la vacuna polisacárida del serogrupo C (43 artículos).

Se han excluido estudios que comunicaban resultados referidos exclusivamente a otros serogrupos de meningococo o a resultados de vacunas conjugadas aún en fase experimental y no disponibles.

Se presentan las características de los estudios más relevantes en tablas y una descripción estructurada y comentada de los artículos en formato de fichas.

#### **3.2. Eficacia**

##### **Eficacia vacunal**

El término eficacia vacunal se relaciona con la estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones óptimas, en las que normalmente se estiman los efectos directos de la vacuna (ensayos aleatorios controlados).

El término efectividad vacunal se relaciona con la estimación de la protección frente a la enfermedad que confiere la administración de una vacuna en condiciones reales (almacenamiento, administración, cobertura), en la que se estiman los efectos directos e indirectos de la vacuna (generalmente estudios observacionales).

Tanto la eficacia como la efectividad vacunal pueden ser calculadas utilizando la fórmula: 1-Riesgo Relativo, o 1-Odds Ratio, según el diseño del estudio y los datos disponibles posibiliten el cálculo de tasas de incidencia o incidencias acumuladas (Chen RT 1996).

Las medidas que proporcionan una mayor información para la decisión sobre el uso de la vacuna meningocócica son la eficacia y la efectividad vacunal, medidas estimadas como 1 -Razón de incidencias acumuladas o 1 -Razón de tasas de incidencias de enfermedad meningocócica en vacunados y no vacunados. Dichas medidas representan el porcentaje de casos evitados de enfermedad meningocócica entre los vacunados atribuible al efecto protector de la vacuna.

Seis de los estudios recuperados ofrecen información sobre eficacia o efectividad vacunal (3 ensayos aleatorios controlados y 3 estudios observacionales que tras vacunación masiva comparan con población no vacunada) (Tabla 1).

Los dos ensayos realizados en adultos (Artenstein MS 1970a, Gold 1971) presentan una serie de características que limitan su validez interna y sugeneralizabilidad:

- Se realizan en adultos jóvenes sanos (reclutas estadounidenses) en período de alta endemicidad.
- En ninguno de los dos estudios se ofrece información relevante sobre la población estudiada (edad, morbilidad, estado de inmunidad previa, prevalencia de portadores, y otras variables predictoras de enfermedad meningocócica).
- Seleccionan el grupo de intervención mediante muestreo sistemático (1 de cada 5 en listado de registro) y se compara con grupo control del mismo tamaño también seleccionado por muestreo sistemático o con el resto de reclutas. No se evalúa la eficacia del método utilizado respecto a la distribución homogénea de variables predictoras.
- Se utilizan lotes diferentes de vacunas (distintos productores) y se administra justo antes de vacunación de polio oral, toxoide tetánico e influenza.
- No se facilita información sobre el seguimiento.
- La duración del seguimiento y los resultados del estudio se limitan a las ocho semanas del período de entrenamiento.
- El efecto de la vacuna obtenido es de elevada magnitud (protección del 87%) pero los estudios no permiten precisarlo (amplio intervalo de confianza).

Los resultados no son generalizables a población infantil, o población sometida a distinta situación endemoepidémica. Estos estudios no proporcionan información sobre la eficacia de protección de la vacuna a medio y largo plazo (2, 6, 12 meses).

El ensayo aleatorio controlado realizado en edad infantil (Taunay AE 1978) se realiza en 67.250 niños de 6-36 meses en Sao Paulo (Brasil). Los niños se asignan a vacuna de polisacárido C o placebo (toxoides difteria-tétanos) según tabla de números aleatorios. La vacunación se realiza en Diciembre de 1972. Los niños son seguidos hasta Junio de 1974 (18 meses). Se analizan los resultados correspondientes a la incidencia de infección meningocócica por serogrupo C confirmados.

Los tres estudios observacionales que proporcionan información sobre efectividad vacunal (De Walls P 1996, Kriz P 1995, Pearce MC 1995), en los que la asignación del tratamiento no se hizo de forma aleatoria, presentan problemas de comparabilidad entre grupo vacunado y grupo de comparación. En dos de los estudios el grupo de comparación es la población no vacunada después de un programa de vacunación masivo. En otro estudio se compara población urbana vacunada con población rural no vacunada. En los tres estudios los grupos de comparación pueden presentar distinta distribución de factores predictores de la enfermedad meningocócica. La precisión con que estos estudios ofrecen la medida del efecto es muy baja.

En el estudio publicado en el que se refiere una aplicación masiva de vacuna más extensa (Quebec, Canadá) se administró vacuna a 1,8 millones de personas de 6 meses a 20 años (tasa de incidencia previa en <20 años de 4,7 por 100.000). En los 12 meses siguientes a la vacunación se estimaron 37 casos prevenidos, con una eficacia de la vacuna de 79%. Estos resultados suponen la vacunación de 50.000 personas por caso prevenido (DeWalls P 1996).

A pesar de las limitaciones en la validez interna y de la generalizabilidad de los resultados de estos estudios, el efecto protector observado en niños mayores y jóvenes adultos es de elevada magnitud y consistente entre los estudios y con los resultados observados en los estudios de medición de la respuesta de anticuerpos específicos provocada por la vacunación. Los resultados son acordes con los mecanismos inmunológicos conocidos. La magnitud del efecto protector es muy difícil de precisar dada la escasa frecuencia de la enfermedad meningocócica.

El polisacárido capsular del serogrupo C ha mostrado ser inmunogénico en niños mayores y en adultos, alcanzando una eficacia vacunal superior al 85% (De Walls P 1996, Kriz P 1995, Pearce MC 1995, Gold R 1971, Artenstein MS 1970).

La eficacia de la vacuna es mucho menor en niños menores de 5 años (70%, IC95%: 5-91%)(De Wals P 1996). En niños menores de 3 años se ha obtenido una eficacia del 32% ( IC90%: 1-53%), y del 55%(IC90%: 14-76%) en el grupo de 2-3 años (Taunay AE 1978). La vacuna no se demostró eficaz en Brasil en niños menores de 2 años (Taunay AE 1978), y los títulos de anticuerpos alcanzados con la vacunación fueron bajos.

- El polisacárido capsular del serogrupo C ha mostrado ser inmunogénico en niños mayores y en adultos, alcanzando una eficacia vacunal superior al 85%.
- La eficacia de la vacuna es mucho menor en niños menores de 5 años (70%, IC95%: 5-91%).
- En niños de 2-3 años se ha obtenido una eficacia del 55%(IC90%: 14-76%) .
- La vacuna no se ha mostrado eficaz en niños menores de 2 años.

### Respuesta inmune

La mayoría de los estudios publicados sobre el efecto de la vacuna consisten en la medición de anticuerpos específicos anti-polisacárido capsular del serogrupo C antes y después de la vacunación (Tabla 2). Son estudios de la **respuesta inmune** producida por la vacuna. Han servido para definir la dosis óptima, la seguridad, la duración de niveles altos de anticuerpos específicos y respuesta a revacunación. Estos estudios no suelen ser controlados. Son estudios heterogéneos (diseño, dosis y pauta de administración de la vacuna, grupos de edad, tipo de resultados presentados) que utilizan distintas técnicas inmunológicas de medición, que a su vez han variado en su validez en los últimos 30 años.

Una de las dificultades añadidas a la valoración de los resultados de estos estudios es la insuficiente clarificación sobre los niveles precisos de anticuerpos totales o funcionales que proporcionan una eficaz protección clínica. No existe acuerdo sobre el nivel de protección que confieren determinados niveles de anticuerpos, y por tanto, sobre la significación clínica de la seroconversión. Los estudios utilizan diferentes niveles de corte de forma arbitraria. En este informe se han utilizado como niveles protectores de referencia un nivel de anticuerpos totales (AT)  $\geq 2$  microgramos /ml., y de anticuerpos bactericidas (AB) se han utilizado dos niveles de diluciones:  $\geq 1:4$  ó  $\geq 1:8$ .

En las Tablas 2 a 7 se presentan los resultados de los estudios revisados sobre la respuesta vacunal, duración del efecto de la vacuna y de la revacunación, medido a través del nivel de anticuerpos alcanzado tras su administración.

La respuesta de **anticuerpos totales** (AT) anti polisacárido capsular del grupo C es muy variable según la edad (Tablas 2, 3 y 5).

En adultos se alcanzan niveles de AT  $\geq 2$  microgramos /ml. 2-4 semanas después de la vacunación en el 100% de los vacunados (Artenstein MS 1970, Zangwill KM 1994).

En niños mayores de 6 años se obtiene una alta respuesta de anticuerpos totales. La proporción de niños que alcanzan niveles protectores al mes es superior al 95% (Mitchell LA 1996, Lepow ML 1977).

En niños de 2-6 años, la respuesta de AT también es alta. La proporción de niños que alcanzan niveles protectores al mes de la vacunación es superior al 90% (Mitchell LA 1996).

En niños de 6-12 meses la respuesta de AT es menor. La proporción de niños que desarrollan niveles protectores al mes de la vacunación es del 55%-68% (King WJ 1996, Gold R 1979). En los estudios que utilizan la concentración media de anticuerpos totales como medida de la respuesta a la vacuna, se ha observado que no se alcanzan niveles medios  $\geq 2$  microgramos/ml antes de los 12 meses de edad (Gold R. 1977, Parke JC 1977, Gold R 1975, Amato V 1974).

La respuesta de **anticuerpos bactericidas (AB)**, o actividad funcional bactericida del suero contra el meningococo C también varía con la edad (Tablas 2 y 4).

En adultos se alcanzan niveles protectores de AB en más del 90% de los vacunados (Ambrosch F 1983, Occhionero M 1991).

En niños la respuesta de AB es mucho menor. A partir de los 9 años el 90% de los niños alcanzan niveles protectores al mes de la vacunación. Esta proporción desciende al 50% en los niños de 2-6 años, y a la edad de 6-18 meses se acerca al 25% King WJ 1996, Mitchell LA 1996).

En resumen, el polisacárido capsular purificado de meningococo C genera una rápida respuesta humoral, de intensidad variable que se incrementa con la edad. Sin embargo, esta vacuna es escasamente inmunogénica en niños menores de 2 años, que es el grupo de mayor riesgo.

- En **adultos**, se produce una respuesta serológica considerada protectora 2-4 semanas después de la vacunación en el 90-100% de los vacunados.
- En niños **mayores de 6 años** se obtiene una alta respuesta de anticuerpos totales y actividad bactericida. La proporción de niños que alcanzan niveles protectores al mes es superior al 95%.
- En **niños de 2-6 años** la respuesta de anticuerpos totales al mes tras la administración de vacuna es del 95%, aunque la proporción de niños con suficiente actividad bactericida sérica es menor.
- En **niños menores de 2 años**, por el contrario, la vacuna es escasamente inmunogénica. Este es un hecho de gran repercusión, dado que este grupo de edad es el de mayor riesgo de enfermedad meningocócica. La mayoría de los estudios refieren medias de concentraciones de anticuerpos alcanzados al mes menores de 2 microgramos /ml y escasa actividad bactericida.

### 3.3. Inicio del efecto protector

Niveles protectores de anticuerpos bactericidas específicos contra grupo C no se alcanzan antes de 2 semanas tras la administración de la vacuna (Gotschlit EC 1969, Brandt BL 1973, Artenstein MS 1971).

Niveles máximos de anticuerpos se alcanzan a partir de un mes de la vacunación. Por otro lado, la vacunación no impide el estado de portador y no interrumpe la cadena de transmisión. Estos dos hechos tienen importantes implicaciones en el control de brotes epidémicos, y obliga a considerar **prioritaria y fundamental la quimioprofilaxis de los contactos, frente a su inmunización.**

### 3.4. Duración

La duración de la respuesta es muy variable dependiendo de la edad (Tabla 7).

En **adultos**, a los 5 -10 años se observan niveles protectores en el 70-90% de los vacunados (Zangwill KM 1994, Brandt BL 1975).

En **niños mayores de 6 años** se observan niveles protectores al año en el 55-90%. Si se mide actividad bactericida, esta proporción se reduce al 40-50% (Lepow ML 1977, Mitchell LA 1996). Los niveles medios disminuyen progresivamente hasta alcanzar niveles no protectores antes de los 2 años (García J 1982), aunque algunos autores han observado persistencia de niveles medios protectores durante más de 3 años (Mohammed I 1984).

En **niños de 2 a 6 años**, los anticuerpos contra polisacárido C descienden progresivamente en los primeros 3 años desde la vacunación (Mohammed I 1984). En más del 80% de los niños de 2 a 6 años se han observado niveles de  $AT \geq 2$  microgramos/ml al año de la vacunación, aunque el porcentaje que

mantiene alta actividad bactericida es mucho menor (20%) (Mitchell LA 1996). Probablemente, la proporción de niños vacunados efectivamente protegidos a los 2 años de la vacunación es muy baja (King WJ 1996, Lepow ML 1977, Gold R 1979, Peltola HP 1985, Greenwood BM 1980, Parke JC 1977).

En **niños menores de 2 años**, los niveles de AT y AB descienden rápidamente en los 3 meses siguientes a la vacunación (Peltola HP 1985). La proporción de niños con niveles de AT  $\geq 2$  microgramos /ml al año de la vacunación es muy baja (Gold J 1979, King WJ 1996). Sólo un 33% y un 9% de los niños presentan niveles de AT y AB respectivamente suficientemente altos (King WJ 1996).

- En **adultos**, la protección persiste durante un periodo de 5 -10 años en el 70-90% de los vacunados.
- En **niños mayores de 6 años** se observan niveles de AT protectores al año en el 55-90%. Si se mide actividad bactericida, esta proporción se reduce al 40-50%. Probablemente la proporción de niños efectivamente protegidos a los 2 años de la vacunación sea baja.
- En **niños de 2 a 6 años**, el nivel de AT protectores también se mantiene elevado al año de la vacunación, pero la proporción de niños con suficiente actividad bactericida es menor (20%). Probablemente la proporción de niños efectivamente protegidos al año de la vacunación sea baja.
- En **niños menores de 2 años**, los niveles de AT protectores descienden rápidamente en los 3 meses siguientes a la vacunación. La proporción de niños con niveles de AT protectores y suficiente actividad bactericida al año es muy baja.

### 3.5. Reacciones adversas

La vacuna de polisacárido capsular C es una vacuna considerada segura, y las reacciones adversas de relevancia hasta ahora comunicadas son muy infrecuentes.

Se ha comunicado eritema localizado, induración, dolor y otras reacciones locales leves en el lugar de inyección de la vacuna (2,5% -26% de los casos) (Artenstein MS 1970).

Las reacciones sistémicas moderadas como fiebre transitoria (5%), escalofríos, cefalea e irritabilidad son infrecuentes (Ambrosh F 1983).

Se han comunicado reacciones alérgicas muy infrecuentes (rash, urticaria, broncoespasmo, edema facial o generalizado) en menos de 10 por 100.000 administraciones de vacuna y la reacción anafiláctica a la vacuna es excepcional (1 por millón de administraciones) (Yergeau A 1996).

En la vacunación de 50.000 niños en Qatar ocurrieron 5 casos de convulsiones febriles (edad media 15 meses) entre 2 y 48 horas tras la administración de 50 microgramos de vacuna A y C (Novelli VM 1989). Las convulsiones duraron 5 a 10 minutos.

La vacuna no está indicada en mujeres embarazadas a no ser que el riesgo de infección sea tan alto que supere el posible efecto sobre el feto que, por otro lado, no es bien conocido. El embarazo y la lactancia no constituyen una contraindicación en el caso de control de brotes de enfermedad meningocócica.

Presenta las contraindicaciones generales de las vacunas (enfermedad febril aguda, anafilaxia, reacción grave a una dosis anterior).

### 3.6. Interacciones

Debido a su efecto sobre los linfocitos T, la ciclosporina puede reducir la respuesta inmunológica de la vacuna. La inmunización debe realizarse 2 a 4 semanas antes de iniciar la terapia con ciclosporina (Grabenstein JD 1985).

La administración de la vacuna meningocócica A y B conjuntamente con la vacuna atenuada del sarampión disminuye la efectividad de esta última. Su administración debe separarse un mes (Grabenstein JD 1990) .

### 3.7. Revacunación

Existe escasa información para determinar los efectos, la eficacia y el momento idóneo para revacunar cuando se continua expuesto a riesgo elevado de enfermedad. Existe también insuficiente experiencia para valorar la respuesta inmune a múltiples dosis sucesivas de la vacuna. No se conoce suficientemente la magnitud y duración del efecto de la revacunación en diferentes grupos de edad.

El efecto de la revacunación es variable según la edad (Tabla 6). Algunos estudios han comunicado una nula o menor respuesta a la revacunación, medida en títulos de anticuerpos alcanzados, en algunos sujetos adultos ya vacunados o que habían sido portadores de cepas del grupo C (Gotschlich EC 1969, Artenstein MS 1970).

En niños **revacunados antes de los 2 años de edad** la respuesta alcanzada no es mayor que la obtenida en niños vacunados por primera vez a la misma edad. Es posible, sin embargo, alcanzar una respuesta similar a la obtenida por primovacunados a la misma edad (Peltola HP 1985, Goldschneider I 1973), aunque la respuesta puede ser menor en revacunados menores de 1 año de edad (Gold R 1975, Gold R 1977).

La **revacunación a partir de los 2 años de edad** produce una respuesta superior a la obtenida tras una dosis primaria previa, y similar a la respuesta obtenida en niños vacunados por primera vez a la misma edad (Monto AS 1973, Gold R 1977, Gold R 1979). Tras la revacunación se produce un rápido descenso de los niveles de anticuerpos, llegando en pocos meses a niveles no protectores (Gold R 1979).

- La vacuna no parece inducir memoria inmunológica, de tal forma que la respuesta serológica a la revacunación no es superior a la obtenida en la primovacunación. En niños menores de 1 año, la respuesta a la revacunación puede ser menor que la obtenida en la primovacunación.
- En los niños vacunados inicialmente a los 2-6 años de edad, si la situación de riesgo continua siendo alta, debe considerarse la revacunación de 1 a 2 años después de la primovacunación, ya que la proporción de niños que al año presentan suficiente actividad bactericida sérica es baja. En niños vacunados con más de 6 años no se ha evaluado la necesidad y tiempo idóneo de revacunación, aunque el hecho del progresivo descenso de los anticuerpos durante los 3 años posteriores a la vacunación, debe hacer considerar la revacunación los 2-3 años de la primera vacunación.

#### 4. Indicaciones de la vacuna

La vacuna meningocócica de polisacárido capsular de los serogrupos A y C está indicada en adultos y niños mayores de 2 años como protección contra la enfermedad meningocócica causada por estos serogrupos en situaciones de alto riesgo de enfermedad.

La escasa protección que ofrece la vacuna en los menores de 2 años, la limitada eficacia en menores de 5 años y la corta duración de la inmunidad que confiere a estas edades, hace que la vacunación rutinaria no esté recomendada y que la vacuna se use fundamentalmente en el control de brotes epidémicos causados por los serogrupos A y C.

Se recomienda la vacunación rutinaria de grupos de elevado riesgo:

- las deficiencias genéticas de properdina, C3 y fracciones terminales del complemento (C5-C8),
- la asplenia anatómica o funcional,
- la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas y
- otras deficiencias primarias de tipo humoral o combinado.

La Eficacia clínica de la vacunación en estos grupos no está suficientemente documentada y podría no ser protectora (Figuerola JE 1991, Ruben FL 1984)

También se recomienda la vacunación en personal de laboratorio e investigadores rutinariamente expuestos a *Neisseria Meningitis* en soluciones y aerosoles.

Otra indicación de la vacunación es el desplazamiento a países o zonas de alta endemicidad o en situación epidémica y el contacto prolongado con población de estas zonas (países del cinturón subsahariano, Oriente Medio y Sudeste Asiático).

## 5.- Recomendaciones sobre uso de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C de instituciones y asociaciones profesionales

### Definiciones (CCDR 1994)

**Caso primario** es aquél que ocurre en ausencia de contacto directo con un caso previo conocido.

**Caso secundario** es aquél que ha tenido contacto con un caso primario y la enfermedad comienza al menos 24 horas después del comienzo de la enfermedad en el caso primario.

**Caso coprimario** es aquél que desarrolla la enfermedad dentro de las 24 horas posteriores al inicio de la enfermedad en el caso primario.

**Contacto directo:** convivientes en el hogar, personas que han dormido en la misma habitación que un caso, cuidadores y niños de guarderías y escuelas infantiles, personas en contacto directo con las secreciones nasofaríngeas de un caso.

**Caso esporádico** es aquél que ocurre en una comunidad donde no existe evidencia de alguna variable epidemiológica (persona, lugar, tiempo) que permita relacionarlo con otro caso.

**Agrupación de casos (cluster):** aparición de 2 ó más casos del mismo serogrupo en la población o grupo en observación, más cercanos de lo esperado en el tiempo y en el espacio.

**Brote:** aumento del riesgo de transmisión en una comunidad, manifestado por un aumento del número de casos sin que exista evidencia de variables epidemiológicas que permitan relacionar los casos, tales como contactos personales o lugares de exposición comunes. La identificación de un brote se basa en una serie de criterios:

- a) Aumento de la tasa de incidencia de la enfermedad.
- b) Agrupamiento de casos en un grupo de edad en pequeñas poblaciones.
- c) Similitud genética y fenotípica entre las cepas causantes de la enfermedad.

La presencia de un serogrupo determinado es la característica más importante a la hora de evaluar la necesidad de inmunoprofilaxis en comunidades grandes.

Cuando en una comunidad ocurren 3 o más casos en un período de 3 meses, provocando que la tasa de ataque en la población general exceda 10/100.000 (20 veces la tasa endémica), es recomendable que las autoridades sanitarias realicen una evaluación de la situación. Los casos coprimarios y secundarios son excluidos de este cálculo, y la causa de los casos declarados debe ser precisada.

**Población de riesgo en un brote:** grupo de personas, aparte del caso primario y de los contactos directos, que presentan un riesgo de enfermedad meningocócica mayor que la población general. Este grupo se define en base a la edad, localización geográfica, institución o participación en un grupo o actividad social.

### Medidas de control

El primer paso a seguir, tanto en la aparición de casos esporádicos como en situación de brote, es la identificación de los contactos cercanos del caso primario para la administración de **quimioprofilaxis**. Su finalidad es eliminar el estado de portador nasofaríngeo y de este modo prevenir la enfermedad en los contactos y evitar la transmisión a personas susceptibles. Los regímenes de quimioprofilaxis incluyen

rifampicina, ceftriaxona, ciprofloxacino y sulfadiacina. La eficacia de la quimioprofilaxis en personas que no son contactos directos no está probada, por lo que no se recomienda.

En caso de brote, se debe establecer un sistema de vigilancia de casos y de recolección de datos epidemiológicos y microbiológicos. Si el brote es producido por un serogrupo para el que se dispone de una vacuna, se debe considerar **lavacunación** de todas las personas a riesgo.

#### **LABORATORY CENTRE FOR DISEASE CONTROL. OTTAWA (CANADÁ).**

##### **Vacunación en situación de brote: recomendaciones (CCDR 1994).**

- 1) La intervención debería ser dirigida a la población de alto riesgo de enfermedad, definida por las tasas de incidencia específicas por edad.
- 2) El embarazo y la lactancia no son contraindicaciones de la vacunación.
- 3) Si ocurre uno o más casos asociados a un brote **en niños de edad preescolar**:
  - Se debe vacunar a todos los niños de 18 meses- 4 años.
  - La vacunación de niños de 6-17 meses puede estar indicada si constituyen un grupo de riesgo. Sin embargo, la eficacia de la vacuna es desconocida en este grupo de edad, la duración de la protección es corta y puede ser necesaria la administración de una 2ª dosis si el brote continúa.
  - No se aconseja la vacunación en niños menores de 6 meses debido a la ausencia de respuesta a la vacuna y a la evidencia de que la respuesta a futuras dosis puede ser menor.
- 4) Si ocurre en niños de edad escolar (5-19 años): se debe vacunar sólo a aquéllos que pertenezcan al grupo de riesgo.
- 5) La vacunación de personas mayores de 19 años dependerá de las características epidemiológicas de los casos adultos.
- 6) No es necesaria la vacunación rutinaria de niños y adultos en ausencia de brote.

#### **AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP 1996)**

##### **Uso apropiado de la vacuna meningocócica: recomendaciones**

- 1) Las autoridades sanitarias determinarán si está indicada la inmunización y el grupo de población que será vacunado, basándose en la evaluación del riesgo.
- 2) Se informará a los familiares sobre qué tipos de enfermedad meningocócica son prevenidos por la vacuna y sobre la probabilidad de respuesta y duración de la misma en función de la edad.
- 3) La revacunación de niños inmunizados por primera vez a los 4 años de edad o antes debería ser considerada si la situación de riesgo permanece o existe una nueva situación de riesgo después de un año.
- 4) La revacunación en niños inmunizados por primera vez a partir de los 4 años de edad debería ser considerada después de 5 años si persiste o existe una nueva situación de riesgo.
- 5) La revacunación de personas inmunizadas por primera vez durante la adolescencia tardía o después puede no ser necesaria hasta después de 5 años o más.
- 6) La vacunación rutinaria en ausencia de brote sólo está indicada para situaciones específicas de alto riesgo continuado.

**ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP)  
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. ATLANTA  
Recomendaciones para el uso de la vacuna (CDC.1997)**

- 1) La vacunación rutinaria no es recomendable, ya que es poco efectiva en niños menores de 2 años de edad (entre los que el riesgo de enfermedad endémica es mayor) y la duración de su protección es corta. Sólo estaría indicada de forma rutinaria para determinados grupos de alto riesgo.
- 2) La vacuna es útil para el control de brotes de enfermedad meningocócica por serogrupo C.
- 3) La revacunación puede estar indicada en personas de alto riesgo de infección, particularmente en niños que recibieron la primera dosis antes de los 4 años de edad. En tal caso, debería considerarse la revacunación 2-3 años después si la situación de riesgo continúa. Aunque la necesidad de revacunación en niños mayores y adultos no ha sido determinada, los niveles de anticuerpos disminuyen rápidamente después de 2-3 años, por lo que la revacunación debería ser considerada a los 3-5 años si la situación de riesgo persiste.

## 6. Resumen

### Métodos

Se ha realizado una búsqueda de literatura científica en el repertorio MEDLINE en el periodo 1970-1996, y una búsqueda exhaustiva y específica de ensayos clínicos y estudios de intervención prospectivos en humanos con vacunas de polisacáridos capsulares de meningococo (periodo 1970-1996). Se han recuperado referencias citadas en artículos, documentos y guías de uso de la vacuna polisacárida de meningococo publicadas por sociedades científicas, grupos profesionales e instituciones publicas.

Se han identificado 228 artículos, de los que se han seleccionado revisado y valorado críticamente los relacionados con la respuesta inmunológica, eficacia y duración de la seroconversión, seguridad y eficacia y efectividad clínica o de protección contra la enfermedad meningocócica de la vacuna polisacárida del serogrupo C (43 artículos).

### Medición de la eficacia

Las medidas que proporcionan una mayor información para la decisión sobre el uso de la vacuna meningocócica son la **eficacia y la efectividad vacunal**, medidas estimadas como 1 -Razón de incidencias acumuladas o 1 -Razón de tasas de incidencias de enfermedad meningocócica en vacunados y no vacunados. Dichas medidas representan el porcentaje de casos evitados de enfermedad meningocócica entre los vacunados atribuible al efecto protector de la vacuna.

Seis de los estudios recuperados ofrecen información sobre eficacia o efectividad vacunal (3 ensayos aleatorios controlados y 3 estudios observacionales que tras vacunación masiva comparan con población no vacunada).

La validez interna de los ensayos realizados en adultos es limitada, sus resultados son poco precisos y no generalizables a población infantil, o a población sometida a situación endemoepidémica muy distinta a la presentada en los estudios. Estos estudios no proporcionan información sobre eficacia de la protección a medio y largo plazo (superior a 2 meses).

Los estudios de intervención comunitarios presentan problemas de comparabilidad entre grupos de intervención y control (distribución desigual de factores predictores de la enfermedad meningocócica). La precisión con que estos estudios ofrecen la medida del efecto es muy baja.

La mayoría de los estudios publicados sobre el efecto de la vacuna consisten en la medición de anticuerpos específicos anti-polisacárido capsular del serogrupo C antes y después de la vacunación. Son estudios de la **respuesta inmune** producida por la vacuna. Han servido para definir la dosis óptima, la seguridad, la duración de niveles altos de anticuerpos específicos y respuesta a revacunación. Estos estudios no suelen ser controlados. No existe acuerdo sobre el nivel preciso de anticuerpos que proporciona una eficaz protección clínica. Son estudios heterogéneos (diseño, grupos de edad, técnicas, tipo de resultados presentados) que utilizan distintas técnicas inmunológicas de medición, que a su vez han variado en su validez en los últimos 30 años.

### Eficacia vacunal

A pesar de las limitaciones en la validez interna y de la generalizabilidad de los resultados de los estudios realizados, el efecto protector observado es de elevada magnitud en niños mayores y adultos y consistente entre los estudios y con los resultados observados en los estudios de medición de la respuesta de anticuerpos específicos producida por la vacunación. Los resultados son acordes con los mecanismos inmunológicos conocidos.

Resulta difícil precisar la magnitud del efecto protector de la vacuna debido a la baja frecuencia de la enfermedad meningocócica y el escaso número de casos observado en los diferentes estudios, por lo que los intervalos de confianza de estas medidas son muy amplios.

La vacuna de polisacárido capsular del serogrupo C ha mostrado diferente grado de eficacia vacunal según grupos de edad

- **Niños mayores y adultos** Mayor del 85%
- **Niños menores de 5 años** 70%
- **Niños de 2-3 años** 55%
- **Niños menores de 2 años** No eficaz

La eficacia de la vacuna se incrementa con la edad, a la vez que decrecen los beneficios potenciales de su aplicación masiva por la baja frecuencia de la enfermedad en adultos debido a la mayor competencia inmunológica y a la mayor prevalencia de población inmunizada de forma natural.

### Respuesta inmune

- En **adultos**, se produce una respuesta serológica considerada protectora 2-4 semanas después de la vacunación en el 90-100% de los vacunados.
- En niños **mayores de 6 años** se obtiene una alta respuesta de anticuerpos totales y actividad bactericida. La proporción de niños que alcanzan niveles protectores al mes es superior al 95%.
- En **niños de 2-6 años** la respuesta de anticuerpos totales al mes tras la administración de vacuna es del 95%, aunque la proporción de niños con suficiente actividad bactericida sérica es menor.
- En **niños menores de 2 años**, por el contrario, la vacuna es escasamente inmunogénica. Este es un hecho de gran repercusión, dado que este grupo de edad es el de mayor riesgo de enfermedad meningocócica. La mayoría de los estudios refieren medias de concentraciones de anticuerpos alcanzados al mes menores de 2 microgramos/ml y escasa actividad bactericida.

### Inicio del efecto protector

Niveles protectores de anticuerpos bactericidas específicos contra grupo C no se alcanzan antes de 2 semanas tras la administración de la vacuna. Por otro lado, la vacunación no impide el estado de portador y no interrumpe la cadena de transmisión. Estos dos hechos tienen importantes implicaciones en el control de brotes epidémicos, y obliga a considerar **prioritaria y fundamental la quimioprofilaxis de los contactos, frente a su inmunización.**

### Duración

- En **adultos**, la protección persiste durante un periodo de 5 -10 años en el 70-90% de los vacunados.
- En **niños mayores de 6 años** se observan niveles de AT protectores al año en el 55-90%. Si se mide actividad bactericida, esta proporción se reduce al 40-50%. Probablemente la proporción de niños efectivamente protegidos a los 2 años de la vacunación sea baja.
- En **niños de 2 a 6 años**, el nivel de AT protectores también se mantiene elevado al año de la vacunación, pero la proporción de niños con suficiente actividad bactericida es menor (20%). Probablemente la proporción de niños efectivamente protegidos al año de la vacunación sea baja.
- En **niños menores de 2 años**, los niveles de AT protectores descienden rápidamente en los 3 meses siguientes a la vacunación. La proporción de niños con niveles de AT protectores y suficiente actividad bactericida al año es muy baja.

### Reacciones adversas

La vacuna de polisacárido capsular C es una vacuna considerada segura. Las reacciones adversas de relevancia clínica comunicadas hasta ahora son muy infrecuentes.

Se han comunicado reacciones alérgicas (rash, urticaria, broncoespasmo, edema facial o generalizado) en menos de 10 por 100.000 administraciones de vacuna y la reacción anafiláctica a la vacuna es excepcional (1 por millón de administraciones).

### **Revacunación**

Existe escasa información sobre el efecto, la eficacia y el momento apropiado de la revacunación. No hay suficiente experiencia para valorar la respuesta a sucesivas dosis de vacuna.

- La vacuna no parece inducir memoria inmunológica, de tal forma que la respuesta serológica a la revacunación no es superior a la obtenida en la primovacunación. En niños menores de 1 año, la respuesta a la revacunación puede ser menor que la obtenida en la primovacunación.
- En los niños vacunados inicialmente a los 2-6 años de edad, si la situación de riesgo es alta, debe considerarse la revacunación de 1 a 2 años después de la primovacunación, ya que la proporción de niños que al año presentan una suficiente actividad bactericida sérica es baja. En niños vacunados con más de 6 años no se ha evaluado la necesidad y tiempo idóneo de revacunación, aunque el hecho del progresivo descenso de los anticuerpos durante los 3 primeros años posteriores a la vacunación, debe hacer considerar la revacunación a los 2-3 años de la primera vacunación.

### **Indicaciones**

La vacuna meningocócica de polisacárido capsular A y C está indicada en adultos y niños mayores de 2 años como protección contra la enfermedad meningocócica causada por estos serogrupos específicos en situaciones de alto riesgo de enfermedad.

La escasa protección que ofrece la vacuna en los menores de 2 años, unido a la corta duración de la inmunidad que confiere y al escaso efecto de refuerzo de la revacunación, hace que su utilidad sea fundamentalmente el control de brotes epidémicos por los serogrupos A y C.

#### **Se recomienda la vacunación rutinaria de grupos de elevado riesgo**

Las deficiencias genéticas de properdina, C3 y fracciones terminales del complemento (C5-C8), la asplenia anatómica o funcional, la enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas y otras deficiencias primarias de tipo humoral o combinado. La Eficacia clínica de la vacunación en estos grupos no está suficientemente documentada y podría no ser protectora .

También se recomienda la vacunación en personal de laboratorio e investigadores rutinariamente expuestos a *Neisseria Meningitis* en soluciones y aerosoles.

La vacunación está indicada en el **desplazamiento a países o zonas de alta endemicidad o en situación epidémica** y el contacto prolongado con población de estas zonas (países del cinturón subsahariano, Oriente Medio y Sudeste Asiático).

#### **Uso de la vacuna en control de brotes**

El uso de la vacuna en contactos directos de casos, bien endémicos aislados o agrupados y en contactos de casos de brotes, es secundario a la administración de quimioprofilaxis. Esta constituye el arma fundamental y el primer paso en el control de la enfermedad meningocócica. Su finalidad es eliminar el estado de portador nasofaríngeo, prevenir la enfermedad en contactos cercanos a los casos y evitar la transmisión a susceptibles.

Es muy importante informar a los vacunados o a sus padres de que los niveles protectores de anticuerpos bactericidas específicos contra grupo C no se alcanzan antes de 2 semanas tras la administración de la vacuna, lo que refuerza la prioridad de la quimioprofilaxis de los contactos, frente a su inmunización.

La vacunación de los contactos directos de los casos o del ámbito institucional más próximo a dichos casos (aula, guardería, escuela) debe ser considerada una vez confirmado que el meningococo causante de los casos pertenece a un serogrupo vacunable. La vacunación no elimina el estado de portador pero confiere una protección de mayor duración a la población susceptible.

La definición del grupo a quien se debe extender la vacunación en cada caso debe ser definido por la autoridad sanitaria local o comunitaria.

En general, no se recomienda el uso rutinario y masivo de la vacuna (grandes grupos de población definidos por la edad). La vacuna tiene una eficacia limitada en la población más susceptible a la enfermedad meningocócica y su efecto es de escasa duración.

La vacunación masiva de amplios grupos de población representa un coste importante y exige dedicar recursos adicionales de salud pública. Los beneficios de la vacunación masiva en el control de brotes son difíciles de precisar dado el pequeño número de casos que ocurren y el patrón impredecible de dicha ocurrencia. Es difícil diferenciar también entre un brote institucional o comunitario y un agrupamiento inusual de casos endémicos de enfermedad meningocócica. Los resultados de su uso en control de brotes sugieren que la vacunación es capaz de prevenir una proporción importante de casos de enfermedad meningocócica.

No existe un valor preciso de incidencia acumulada de enfermedad en un período dado que indique la vacunación masiva de la población. Este valor debe ser considerado por las autoridades sanitarias en función de los niveles de endemia en cada población.

Sin embargo, se ha propuesto que la aparición en un período de tres meses de 3 o más casos primarios (ausencia de contacto próximo conocido con otro caso) de meningitis C en una institución o comunidad, con una tasa de ataque de 10 casos del mismo serogrupo C por 100.000 en esa comunidad, haría considerar la alternativa de vacunación masiva. La decisión sobre el grupo de población que ha de ser vacunado es difícil. Se debe tratar de identificar el ámbito institucional o comunitario más reducido posible que incluya a los casos producidos. La aplicabilidad de este u otros criterios propuestos debe ser cuidadosamente valorada por las autoridades sanitarias.

## 7. Bibliografía

- Amato Neto V, Finger H, Gotschlich EC, Feldman RA, de Ávila CA, Konichi SR, Laus WC. Serologic response to serogroup C meningococcal vaccine in brazilian preschool children. *Rev Ins Med Trop São Paulo* 1974;16:149-153.
- Ambrosch F, Wiedermann G, Crooy P, George AM. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull World Health Organ* 1983; 61(2):317-323
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. *Pediatrics* 1996; 77(3):404-411.
- Anderson EL, Bowers T, Mink CM, Kennedy DJ, Belshe RB, Harakeh H, et al. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. *Infect Immun* 1994;62(8):3391-3395.
- Artenstein MS. Meningococcal infections. 5. Duration of Polysaccharide-Vaccine-Induced Antibody. *Bull World Health Organ* 1971;45:291-293.
- Artenstein MS, Brandt BL. Immunologic hyporesponsiveness in man to group C meningococcal polysaccharide. *J Immunol* 1975; 115(1):5-7.
- Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Schneider H, Harkins C Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1970; 282(8):417-20
- Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Branche WC, Harkins C. Cutaneous Reactions and Antibody Response to Meningococcal Group C Polysaccharide Vaccines in Man. *J Infect Dis* 1970a;121:372-377.
- Brandt BL, Artenstein MS. Duration of antibody responses after vaccination with group C *Neisseria meningitidis* polysaccharide. *J Infect Dis* 1975; 131 Supplement: S69-S72.
- Brandt BL, Artenstein MS, Smith CD. Antibody response to meningococcal polysaccharide vaccines. *Infection and Immunity* 1973; 8 (4):590-596
- Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la enfermedad meningocócica en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Marzo de 1997.
- CCDR. Guidelines for control of meningococcal disease. *Can Med Assoc J* 1994;150(11):1825-1831.
- CDC. 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 Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46 (Nº. RR-5): 21 pag.
- Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization Programs. *Epidemiol Rev* 1996;18(2):99-117.
- Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Manual de Vacunas en Pediatría. 1996.
- Costantino P, Viti S, Podda A, Velmonte MA, Nencioni L, Rappuoli R. Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine* 1992;10(10):691-698.
- 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, Canadá. *Bull World Health Organ* 1996; 74(4):407-11

Dickersin K. Establishing and maintaining an international register of RCTs. En: Sackett D, editor. The Cochrane Collaboration Handbook. Section V. Oxford: Cochrane Collaboration. 1994.

Echeverry ML, Malberty LA, Galeano LA, Sotolongo FT, Galguera MA, Montoya CM, y col. Respuesta inmune humoral a las proteínas de una vacuna antimeningocócica BC en un ensayo realizado en Antioquia, Colombia. Bol Oficina Sanit Panam 1995;118(4):285-293.

Echeverry ML, Malberty LA, Galeano LA, Sotolongo FT, Galguera MA, Montoya CM, y col. Respuesta inmune humoral al polisacárido capsular de *Neisseria meningitis* serogrupo C en un ensayo de vacunación antimeningocócica BC en Antioquia, Colombia. Bol Oficina Sanit Panam 1995a; 118(4):295-301.

Figuerola JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991; 4:359-95.

García J, Miranda MS, Vicent P, Calderón B. Evaluación serológica de la vacuna antimeningocócica polivalente A-C en Chile. Bol Oficina Sanit Panam 1982; 93(2):149-156.

Gold R, Artenstein MS. Meningococcal infections. 2. Field Trial of Group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-70. Bull World Health Organ 1971; 45:279-82

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.

Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TL, Gotschlich EC. Clinical evaluation of group A and Group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. J Clin Invest 1975; 56:1536-47

Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Gotschlich EC. Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of group A and *CNeisseria meningitis*. J Infect Dis 1977; 136(Suppl):S31-5.

Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J Exp Med 1969;129:1307-27.

Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. J Exp Med 1969;129:1327-48.

Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC, Mauck T, Bachi F, Randolph M. Immunogenicity of group C meningococcal polysaccharides in human infants. J Infect Dis 1973; 128(6):769-76.

Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. J Exp Med 1969;129:1349-65.

Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. J Exp Med 1969;129:1367-84.

Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. J Exp Med 1969;129:1385-95.

Grabenstein JD. Drug interactions involving immunologic agents. Part I. Vaccine-vaccine, vaccine-immunoglobuline, and vaccine-drug interactions. Drug Intell Clin Pharm 1990;24:67-81.

Grabenstein JD, Baker JR. Comment: cyclosporine and vaccination (letter). *Drug Intell Clin Pharm* 1985;19:679-680.

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):756-60

King WJ, Mac Donald NE, 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

Kriz P, Vlckova J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. *Epidemiol Infect* 1995; 115:411-18

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): 673-80

Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, Chiu CY, et al. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;275 (19):1499-1494.

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; 173:1009-13.

Mohammed I, Onyemelukwe GC, Obineche EN, Gupta N, Oyeyinka GO. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. II. Persistence of antibody four years after vaccination. *J Infect* 1984; 9:197-202.

Monto AS, Brandt BL, Artenstein MS. Response of children to *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccines. *J Infect Dis* 1973; 127(4):394-400.

Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1995;24 (5):1050-1057.

Noveli VM, Dawod S, Ali M et al. Febrile seizures after immunization with meningococcal A C vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:250-251.

Occhionero M, Usai G, Di Martino, Le Moli S, Stroffolini T, Mastrantonio. Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A and C *Neisseria meningitidis* in military recruits in Italy. *Allergol Immunopathol* 1991; 19(1):39-41.

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.

Pearce MC, Sheridan JW, Jones DM, Lawrence GW, Murphy DM, Masutti B, et al. Control of group C meningococcal disease in Australian Aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination. *Lancet* 1995; 346: 20-23

Peltola HP, Safary A, Käyhty H, Karanko V, André FE. Evaluation of two tetravalent (ACYW<sub>135</sub>) 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.

Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, et al. Antibody responses to meningococcal polysaccharide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med* 1984;76:115-21.

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 65 a 36 meses. Rev Inst Adolfo Lutz 1978; 38:77-82.

Twumasi PA, Kumah S, Leach A, O'Dempsey JD, Ceesay SJ, Todd J, et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in african infants. J infect Dis 1995;171:632-638.

Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. Can Med Assoc J 1996; 154(4):503-507.

Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, Pais L, Harekeh H, Mitchel S, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US air force personnel. J Infect Dis 1994; 169:847-52.

Vázquez JA. Infección meningocócica, informe del laboratorio de referencia de meningococos (1995). Boletín Epidemiológico Semanal 1996;129:1307-27.

## Tablas resumen de los estudios sobre eficacia y respuesta inmune de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular

### 1. Eficacia de la vacuna polisacárida frente a meningococo serogrupo C

| Referencia                    | País      | INTERVENCIÓN         |       | Diseño                                 | Núm. V*   | Edad             | CASOS |     | TI* / 10 <sup>5</sup> |       | EFICACIA         |                    |
|-------------------------------|-----------|----------------------|-------|--|---|------------------|-------|-----|-----------------------|-------|------------------|--------------------|
|                               |           | Vacuna               | Dosis |  |   |                  | V*    | NV* | V*                    | NV*   | %                | IC 90%             |
| <b>De Wals P<br/>1996</b>     | Canadá    | Tetravalente<br>y AC | 50 µg | Estudio de intervención<br>comunitaria | 1.627.793<br>358.406<br>407.926<br>449.349<br>372.188<br>36.924 | 6 meses -20 años | 11    | 35  | 0,8                   | 3,0   | 79               | 53-91 <sup>2</sup> |
|                               |           |                      |       |  |   | < 5 años         | 5     | 8   | 1,4                   | 7,2   | 70               | 5-91               |
|                               |           |                      |       |  |   | 5-9 años         | 3     | 0   | 0,7                   | 0     | --               | ----               |
|                               |           |                      |       |  |   | 10-14 años       | 2     | 2   | 0,4                   | 4,9   | 91               | 42-99              |
|                               |           |                      |       |  |   | 15-19 años       | 1     | 4   | 0,3                   | 3,7   | 93               | 29-99              |
|                               |           |                      |       |  |   | ≥ 20 años        | 0     | 21  | 0                     | 0,4   | 100              | ---                |
| <b>Kriz P<br/>1995</b>        | R. Checa  | AC                   | 50 µg | Estudio de intervención<br>comunitaria | 6.191   | 15-19 años       | 1     | 7   | 0                     | 11,9  | 100 <sup>1</sup> |                    |
| <b>Pearce MC<br/>1995</b>     | Australia | AC                   | 50 µg | Estudio de intervención<br>comunitaria | 473   | 1-15 años        | 6     | 2   | 1.268                 | 5.555 | 77               |                    |
| <b>Taunay AE<br/>1978</b>     | Brasil    | C                    | 50 µg | Ensayo aleatorio controlado            | 67.299<br>13.965<br>25.742<br>27.592                            | 6-36 meses       | 31    | 45  | 45,6                  | 66,9  | 32               | 1-53               |
|                               |           |                      |       |  |   | 6-11 meses       | 5     | 8   | 35,8                  | 57,4  | 39               | 0-76               |
|                               |           |                      |       |  |   | 12-23 meses      | 17    | 17  | 66                    | 66,3  | 0,5              | 0-20               |
|                               |           |                      |       |  |   | 24-36 meses      | 9     | 20  | 32,6                  | 72,3  | 55               | 14-76              |
| <b>Gold R<br/>1971</b>        | EUA       | C                    | 50 µg | Ensayo controlado                      | 14.482  | Reclutas         | 1     | 35  | 6,9                   | 58,1  | 85               | 37-92              |
| <b>Artenstein MS<br/>1970</b> | EUA       | C                    | 50 µg | Ensayo controlado                      | 13.763  | Reclutas         | 1     | 38  | 7,3                   | 70,0  | 87               | 48-98              |

\* V = vacunado; NV= no vacunado; TI= Tasas de incidencia

<sup>1</sup>Tasas específicas para el grupo de edad 10-24 años

<sup>2</sup>IC 95%

“Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C”.

**Tabla 2. Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares.**

| Referencia               | País      | Intervención  | Diseño                          | Núm.V <sup>1</sup>   | Edad <sup>2</sup> | NIVELES AT <sup>3</sup>   | NIVELES AB <sup>3</sup>   |
|--------------------------|-----------|---|---------------------------------|----------------------|-------------------|---|---|
| <b>Mitchell LA 1996</b>  | Canadá    | Administración de una dosis de vacuna AC  | Estudio antes-después           | 144 (AT)<br>151 (AB) | 2-19 a            | <u>AT ≥ 2 µg/ml mediante EIA (%)</u><br><b>Prevacunales:</b><br>Edad 2-6 a: 20; Edad 9-12 a: 16; Edad 13-19 a: 13,4<br><b>Al mes de la vacunación:</b><br>Edad 2-6 a: 95; Edad 9-12 a: 95,9; Edad 13-19 a: 97,6<br><b>Al año de la vacunación:</b><br>Edad 2-6 a: 80; Edad 9-12 a: 91,8; Edad 13-19 a: 82,9 | <u>AB ≥ 1:4 (%)</u><br><b>Prevacunales:</b><br>Edad 2-6 a: 7; Edad 9-12 a: 7,8; Edad 13-19 a: 9,5<br><b>Al mes de la vacunación:</b><br>Edad 2-6 a: 50; Edad 9-12 a: 84,1; Edad 13-19 a: 96,3<br><b>Al año de la vacunación:</b><br>Edad 2-6 a: 20; Edad 9-12 a: 40,9; Edad 13-19 a: 53,8                           |
| <b>King WJ 1996</b>      | Canadá    | Administración de una dosis de 50 µg de vacuna tetravalente   | Estudio antes-después           | 345                  | 6m-19 a           | <u>AT ≥ 2 µg/ml mediante EIA (%)</u><br><b>Prevacunales:</b><br>Edad 0-6 m: 0; Edad 5-10 a: 8; Edad 15-19 a: 2<br><b>Al mes de la vacunación:</b><br>Edad 6-11 m: 68,1; Edad 5-19 a: >85<br><b>Al año de la vacunación:</b><br>Edad 6m-5 a: 32,9; Edad 5-19 a: ↓ no significativo                           | <u>AB ≥ 1:8 (%)</u><br><b>Prevacunales:</b><br>Edad 6-12 m; 0; Edad 11-14 a: 7,7<br><b>Al mes de la vacunación:</b><br>Edad 6-18 m: 26,1; Edad 5-19 a: >80<br><b>Al año de la vacunación:</b><br>Edad 6-18 m: 9,2; Edad 5-19 a: 85  |
| <b>Zangwill KM 1994</b>  | EUA       | Vacunación con una dosis de vacuna cuadrivalente A,C,Y,W135.  | Estudio descriptivo transversal | 359                  | >20 a             | <u>AT ≥ 2 µg/ml mediante ELISA (%)</u><br><b>Prevacunal:</b><br>14,6<br><b>Posvacunal:</b><br>Al mes: 100; a los 4-6 meses: 95,0; a los 2 años: 82,5; a los 3 años: 86,8; a los 4 años: 92,5; a los 6 años: 85,0; a los 8 años: 70,0; a los 10 años: 84,6   | <u>Dilución AB que mata ≥ 50% de las bacterias</u><br><b>Prevacunal:</b> 1:16<br><b>Posvacunal:</b><br>Al mes: 1:1024; a los 4-6 meses: 1:900; a los 2 años: 1:64; a los 3 años: 1:75; a los 4 años: 1:50; los 6 años: 1:64; a los 8 años: 1:24; a los 10 años: 1:64  |
| <b>Occhionero M 1991</b> | Italia    | Administración de una dosis vacuna AC   | Estudio antes - después         | 90                   | reclutas          |   | <u>↑ AB ≥ 4 (%) a los 18 días</u><br>99   |
| <b>Peltola HP 1985</b>   | Finlandia | Administración de una dosis de 30 µg de vacuna C y de una 2ª dosis un año después a niños que recibieron la 1ª dosis a la edad 6-11 meses | Estudio antes-después           | 118                  | 6-23 m            |   | <u>↑ AB ≥ 4 (%) a los 15 días</u><br><b>Después de dosis primaria:</b><br>Edad 6-11 m: 56,2; Edad 12-17 m: 75,6; Edad 18-23 m: 92,8<br><b>Después de dosis secundaria:</b><br>Niveles AB similares a los obtenidos tras dosis primaria<br><b>Persistencia de niveles AB:</b><br>Disminución rápida de AB en 3 meses |

<sup>1</sup>V: vacunados; NV: no vacunados. AT (%):

<sup>2</sup>m: meses; a: años

<sup>3</sup>AT: Niveles de anticuerpospolisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos bactericidas

Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB

↑AB (%): Proporción de personas con aumento del título de AB en un determinado número de veces

EIA: enzimoimmunoensayo; RI: Radioimmunoensayo; HA: Hemaglutinación.

**Tabla 2 (cont). Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares**

| Referencia             | País    | Intervención   | Diseño                          | Núm. V <sup>1</sup> | Edad <sup>2</sup> | NIVELES AT <sup>3</sup>  | NIVELES AB <sup>3</sup> |
|------------------------|---------|--|---------------------------------|---------------------|-------------------|--|-------------------------|
| <b>Mohammed I 1984</b> | Nigeria | Medición AT en V 1-4 años antes con 50 µg de vacuna AC | Estudio descriptivo transversal | 721<br>207          | 1-14 a<br>≥ 15 a  | <u>Niveles medios (HA) de AT (Log<sub>2</sub> AT)</u><br>Edad 2-5 a: Niveles > 2 en V en los 1-3 años previos.<br>Edad >5 a: Niveles > 2 en V en los 1-4 años previos. |                         |

“Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C”.

|                          |         |  |  |           |                 |  |  |
|--------------------------|---------|--|--|-----------|-----------------|--|--|
| <b>Ambrosch F 1983</b>   | Austria | Administración 50 µg vacuna tetravalente   | Estudio antes-después                    | 40        | adultos         |  | ↑ <u>AB ≥4 (%) a los 30 días</u><br>92,5 |
| <b>García J 1982</b>     | Chile   | Administración de una dosis de vacuna AC   | Estudio antes-después con grupo control  | 100       | 6-8 a           | ↑ <u>AT ≥ 4 (%) mediante HA</u> : 90%<br><u>Niveles medios posvacunales de AT</u><br>45 días después: Niveles en ascenso<br>3-7 m después: 1:640-1:1280<br>12 m después: Inicio del descenso<br>17 m después: Niveles similares a los prevacunales   |  |
| <b>Greenwood BM 1980</b> | Nigeria | Administración de una dosis de vacuna C, incluyendo un grupo vacunado 2 años antes.                                | Estudio antes-después, con grupo control | 119<br>36 | niños y adultos | <u>Niveles medios (HA) de AT (log<sub>2</sub> AT)</u><br><b>A los 2 años de la vacunación:</b><br>Edad 0-15 a: Niveles similares en V y NV<br>Edad > 15 a: Niveles en V > NV (p<0,01)<br><b>Revacunación:</b> Niveles a la semana menores en grupo vacunado previamente 2 años antes (p<0,01)  |  |
| <b>Gold R 1979</b>       | EUA     | Administración de una dosis de vacuna C a los 3, 6 y/o 12 meses de edad y otras dosis a los 24 y 66 meses de edad. | Estudio antes-después, con grupo control | 336       | 3-12 m          | <u>AT ≥ 2 µg/ml (%)</u><br><b>Después de la dosis primaria</b><br><b>Edad 13 meses:</b> V antes de los 12 m de edad: 0-4%<br>V a los 12 m de edad: 30-55%; NV: 0%<br><b>Edad 24 meses:</b> V antes de los 12 m de edad: 0;<br>V a los 12 m edad: 0-3%; NV: 3%<br><b>Después de la 1ª revacunación (24 meses de edad)</b><br><b>Edad 25 meses:</b> V: 61%; NV: 3%<br><b>Edad 36 meses:</b> V: 29%; NV: 0%<br><b>Edad 48 meses:</b> V: 15%; NV: 10%<br><b>Edad 66 meses:</b> V: 11%; NV: 5%<br><b>Después de la 2ª revacunación (66 meses de edad)</b><br><b>Edad 67 meses:</b> V: 93% |  |

<sup>1</sup>V: vacunados; NV: no vacunados. AT (%):

<sup>2</sup>m: meses; a: años

<sup>3</sup>AT: Niveles de anticuerpospolisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos bactericidas

Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB

↑AB (%): Proporción de personas con aumento del título de AB en un determinado número de veces

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioimmunoensayo; HA: hemaglutinación.

**Tabla 2 (cont). Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares**

| Referencia           | País | Intervención   | Diseño                                  | Núm. V <sup>1</sup> | Edad <sup>2</sup> | NIVELES AT <sup>3</sup>   | NIVELES AB <sup>3</sup> |
|----------------------|------|--|---|---------------------|-------------------|---|-------------------------|
| <b>Lepow ML 1977</b> | EUA  | Vacunación con una dosis de vacuna C.  | Estudio antes-después con grupo control | 270<br>90           | 6-8 a             | <u>AT ≥ 2 µg/ml mediante RIA (%)</u><br><b>Prevacunales:</b> 7<br><b>Posvacunales:</b> A1 mes: 95; al año: 55;<br>a los 2 años: 48; a los 4 años: 40<br><b>No vacunados:</b> A los 4 años: 22   |                         |
| <b>Gold R 1977</b>   | EUA  | Administración de 100 µg de vacuna AC a los 3, 7 y 12 meses de edad y de 2ª dosis a los 24 meses de edad | Estudio antes-después                   | 70<br>121           | 3-24 m            | <u>Niveles medios de AT (RIA) al mes:</u><br><b>Después de dosis primaria:</b><br>Edad 3-7 m: < 2 µg/ml; Edad 12 m: 2,62 µg/ml<br><b>Después de dosis secundaria:</b><br>Edad ≤ 1 a: respuesta menor que con dosis primaria<br>Edad 2 a: misma respuesta que con dosis primaria |                         |

|                           |     |  |   |     |          |  |
|---------------------------|-----|--|---|-----|----------|--|
| <b>Parke JC 1977</b>      | EUA | Administración de 25 µg de vacuna C o 10 µg de Hib (Control)                         | Estudio antes-después con grupo control | 431 | 2 m -5 a | Niveles medios de AT (RIA) cada mes durante un período de 12 meses:<br><b>NV:</b> < 0.3µg/ml., durante 12 meses.<br><b>V a los 2 meses-4 años de edad:</b><br>< 2µg/ml durante los 12 meses.<br><b>V a los 5 años de edad:</b><br>>2 µg/ml hasta los 5 meses |
| <b>Artenstein MS 1975</b> | EUA | Administración de 50 µg de vacuna A con trazas de C y 50µg de vacuna C a los 15 días | Estudio antes-después                   | 153 | reclutas | ↑ AT ≥2 (%) al mes:<br>V con A + trazas de C: 33 (medido a los 15 días)<br>V con C: 98<br>V con C y con A+ trazas de C: 75   |

<sup>1</sup>V: vacunados; NV: no vacunados

<sup>2</sup>m: meses; a: años

<sup>3</sup>AT: Niveles de anticuerpospolisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos bactericidas

AT (%): Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB

↑AT (%): Proporción de personas con aumento del título de AT en un determinado número de veces

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioimmunoensayo; HA: hemaglutinación.

**Tabla 2 (cont). Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares**

| Referencia            | País   | Intervención  | Diseño                                  | Núm. V <sup>1</sup> | Edad <sup>2</sup> | NIVELES AT <sup>3</sup>  | NIVELES AB <sup>3</sup>   |
|-----------------------|--------|---|---|---------------------|-------------------|--|---|
| <b>Gold R 1975</b>    | EUA    | Vacunación con diferentes dosis de vacuna C a los 3, 7 y 12 meses de edad. Administración de 2ª dosis de vacuna a niños de 7 y 12 meses de edad vacunados previamente | Estudio antes-después con grupo control | 351                 | 3-12 m            | <p>↑AT ≥2 (%)</p> <p><b>Prevacunal:</b> 9,6 en niños de 3, 7 y 12 meses.</p> <p><b>Al mes de la vacunación :</b><br/>Edad 3 m: 91,8; Edad 7m: 100; Edad 12 m: 93,5</p> <p><b>Al mes de la dosis secundaria:</b><br/>Edad 7 m: 42,8; Edad 12 m: 76,3</p> <p><u>Concentración de AT ≥2µg/ml:</u><br/>Sólo en niños de 12 m de edad tras dosis primaria</p> <p><u>Persistencia de niveles detectables a la edad 12 m</u></p> <p><b>No vacunados:</b> 21% de los niños</p> <p><b>Dosis única a los 3 m de edad:</b> 68% de los niños</p> <p><b>Dosis a los 3 y 7 m de edad:</b> Niveles similares a los alcanzados tras dosis única.</p> |   |
| <b>Brandt BL 1975</b> | EUA    | Vacunación con una dosis vacuna C (50µg/mL) uno a cinco años antes del estudio, 3 sujetos fueron revacunados 8 meses después de 1ª vacuna.                            | Estudio antes-después                   | 23                  | 22-45 a           | <p><u>Niveles AT por HA (log)</u></p> <p><b>Antes de la vacunación:</b> 0,6</p> <p><b>Después de la vacunación:</b><br/>A las 2 semanas: 5,5; a las 4 semanas: 5,6<br/>a las 8 semanas: 7,3; a los 6 meses: 3,8<br/>al año: 4,1; a los 2 años: 4,1; a los 3 años: 3,9<br/>a los 4 años: 4,2; a los 5 años: 4,2</p>   | <p><u>Niveles AB por HA (log)</u></p> <p><b>Antes de la vacunación:</b> 0,5</p> <p><b>Después de la vacunación:</b><br/>A las 2 semanas: 4,2; a las 4 semanas: 4,8;<br/>a las 8 semanas: 7,7; a los 6 meses: 1,5<br/>al año: 3,9; a los 2 años: 3,7; a los 3 años: 3,8<br/>a los 4 años: 4,0; a los 5 años: 4,0</p> |
| <b>Amato V 1974</b>   | Brasil | Administración de 50 µg de vacuna C   | Estudio antes-después                   | 133                 | 6 m-6 a           | <p><u>Niveles medios de AT (RIA) al mes:</u><br/>Edad 6 m - 3 a : &lt; 2 µg/ml<br/>Edad 3-6 a: 2,29 µg/ml</p>  |   |

<sup>1</sup>V: vacunados; NV: no vacunados;

<sup>2</sup>m: meses; a: años

<sup>3</sup>AT: Niveles de anticuerpos polisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos bactericidas

AT (%): Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB

↑AT (%): Proporción de personas con aumento del título de AT en un determinado número de veces

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioimmunoensayo; HA: hemaglutinación.

**Tabla 2 (cont). Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacáridos capsulares**

| Referencia                  | País | Intervención  | Diseño                | Núm. V <sup>1</sup> | Edad <sup>2</sup> | NIVELES AT <sup>3</sup>  | NIVELES AB <sup>3</sup> |
|-----------------------------|------|---|-----------------------|---------------------|-------------------|--|-------------------------|
| <b>Goldschneider I 1973</b> | EUA  | Administración de 50µg de vacuna AC a los 3, 7 y 18 | Estudio antes-después | 53                  | 3-18 m            | <p><u>Niveles medios de AT (RIA) al mes:</u><br/><b>Después de dosis primaria:</b></p> |                         |

|                            |     |   |                       |               |       |  |
|----------------------------|-----|---|-----------------------|---------------|-------|--|
|                            |     | meses   |                       | 34            |       | Edad 3-7 m: < 2µg/ml<br>Edad 18 m: 3,11 µg/ml<br><b>Después de dosis secundaria:</b><br>AT tras dosis secundaria = AT tras dosis primaria  |
| <b>Artenstein MS. 1971</b> | EUA | Vacunación con una dosis de 50 µg de vacuna C                                   | Estudio antes-después | 8             | >20 a | Niveles medios de AT (HA):<br><b>Prevacunales:</b> 1:2<br><b>Posvacunales:</b><br>A las 2-8 semanas : 1:128-1:2048<br>A los 14-18 meses: 1:64  |
| <b>Artenstein MS 1970</b>  | EUA | Vacunación con 10, 50 y 100 µg de vacuna C. Revacunación al mes y a los 8 meses | Estudio antes-después | 90<br>13<br>7 | >20 a | ↑AT ≥4 (%) mediante HA a los 15 días<br><b>Según dosis:</b><br>10 µg: 90; Dosis 50 y 100 µg: 100<br><b>Grupo revacunado al mes:</b><br>Después de la dosis primaria: 61,5<br>Después de la dosis secundaria: 23,1<br><b>Grupo revacunado a los 8 meses:</b><br>Después de la dosis primaria: 100<br>Después de la dosis secundaria: 14,3 |

<sup>1</sup>V: vacunados; NV: no vacunados;

<sup>2</sup>m: meses; a: años

<sup>3</sup>AT: Niveles de anticuerpospolisacárido C totales; AB: niveles de anticuerpos bactericidas

AT (%): Proporción de personas con un determinado AT; AB(%): Proporción de personas con un determinado AB

↑AT (%): Proporción de personas con aumento del título de AT en un determinado número de veces

EIA: enzimoimmunoensayo; RIA: radioimmunoensayo; HA: hemaglutinación.

**Tabla 3**  
**Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacárido capsular**  
**Proporción de vacunados que alcanzan títulos AT  $\geq 2\mu\text{g/ml}$**

| Referencia              | Edad           | %      |        |              |              |              |               |
|-------------------------|----------------|--------|--------|--------------|--------------|--------------|---------------|
|                         |                | Al mes | Al año | A los 2 años | A los 3 años | A los 4 años | A los 10 años |
| <b>Gold R 1979</b>      | 3-6 meses      | 0      | 0      |              |              |              |               |
|                         | 12 meses       | 55     | 10     |              |              |              |               |
| <b>King WJ 1996</b>     | 6-11 meses     | 68,1   |        |              |              |              |               |
|                         | 6 meses-5 años |        | 32,9   |              |              |              |               |
|                         | 5-19 años      | >85    | 85     |              |              |              |               |
| <b>Mitchell LA 1996</b> | 2-6 años       | 95     | 80     |              |              |              |               |
|                         | 9-12 años      | 95,9   | 91,8   |              |              |              |               |
|                         | 13-19 años     | 97,6   | 82,9   |              |              |              |               |
| <b>Lepow ML 1977</b>    | 6-8 años       | 95     | 55     | 48           | 40           |              |               |
| <b>Zangwill KM 1994</b> | > 20 años      | 100    |        | 82           | 86           | 92           | 84            |

AT: anticuerpos totales anti polisacárido C.

**Tabla 4**

**Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacárido capsular  
Proporción de vacunados que alcanzan niveles  $AB \geq 1:8$**

| <b>Referencia</b>           | <b>Edad</b> | <b>%</b>      |               |
|-----------------------------|-------------|---------------|---------------|
|                             |             | <b>Al mes</b> | <b>Al año</b> |
| <b>King WJ<br/>1996</b>     | 6-18 meses  | 26,1          | 9,2           |
|                             | 5-19 años   | >80           | 85            |
| <b>Mitchell LA<br/>1996</b> | 2-6 años    | 50            | 20            |
|                             | 9-12 años   | 84,1          | 40,9          |
|                             | 13-19 años  | 96,3          | 53,8          |

AB: anticuerpos bactericidas anti meningococo grupo C.

**Tabla 5**  
**Respuesta inmune a la administración de vacuna meningocócica de polisacárido capsular**  
**Niveles medios de AT después de la vacunación**

| Referencia                            | Edad            | AT (µg/ml) |               |        |
|---------------------------------------|-----------------|------------|---------------|--------|
|                                       |                 | Al mes     | A los 5 meses | Al año |
| <b>Gold R</b><br><b>1979</b>          | 3-7 meses       |            | < 2           | <2     |
|                                       | 12 meses        | <2         |               | <2     |
| <b>Gold R</b><br><b>1977</b>          | 3-7 meses       | <2         |               |        |
|                                       | 12 meses        | 2,6        |               |        |
| <b>Parke JC</b><br><b>1977</b>        | 2 meses- 4 años | <0,3       |               |        |
|                                       | 5 años          | >2         | <2            |        |
| <b>Gold R</b><br><b>1975</b>          | 3 -7 meses      | < 2        |               |        |
|                                       | 12 meses        | >2         |               |        |
| <b>Amato V</b><br><b>1974</b>         | 6 meses- 3 años | <2         |               |        |
|                                       | 3-6 años        | 2,3        |               |        |
| <b>Goldschneider I</b><br><b>1973</b> | 3-7 meses       | <2         |               |        |
|                                       | 18 meses        | 3,1        |               |        |

AT: anticuerpos totales anti polisacárido C.

**Tabla 6.**  
**Respuesta inmune a la revacunación con vacuna meningocócica de polisacárido capsular**

| Referencia                  | Medición realizada <sup>1</sup> | Edad de la dosis primaria | Edad de la revacunación                           | Comparación con la respuesta a la dosis primaria <sup>2</sup> |
|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------|---|---|
| <b>Peltola HP 1985</b>      | Niveles medios AB               | 6-11 meses                | 18-23 meses                                       | Similar   |
| <b>Gold R 1977</b>          | Niveles medios AT               | 3, 7 y 12 meses           | 7 y 12 meses<br>2 años                            | Menor<br>Similar  |
| <b>Gold R 1975</b>          | ↑ AT ≥2 (%)                     | 3 meses                   | 7 y 12 meses                                      | Menor   |
| <b>Goldschneider I 1973</b> | Niveles medios AT               | 3 y 7 meses               | 7 y 18 meses                                      | Similar   |
| <b>Gold R 1979</b>          | AT ≥2μg/ml (%)                  | 3, 7 y 12 meses           | 2 y 5,5 años                                      | Mayor*  |
| <b>Monto AS 1973</b>        | RABA                            | 2-6 años                  | 37 semanas después de la dosis primaria           | Mayor*  |
| <b>Greenwood BM 1980</b>    | Niveles medios AT               | Niños y adultos           | A los 2 años después de la dosis primaria         | Menor   |
| <b>Artenstein MS 1975</b>   | ↑ AT ≥2 (%)                     | Reclutas                  | A los 15 días de recibir trazas de polisacárido C | Menor   |
| <b>Artenstein MS 1970</b>   | ↑ AT ≥4 (%)                     | > 20 años                 | A1 mes y a los 8 meses de la dosis primaria       | Menor*  |

<sup>1</sup> AT: anticuerpos polisacárido C totales; AB: anticuerpos C bactericidas

AT(%): Proporción de personas con un determinado nivel de AT

↑AT (%): Proporción de personas con aumento del título de AT en un determinado número de veces

<sup>2</sup> Se compara la respuesta a la vacunación a una determinada edad entre personas vacunadas y no vacunadas previamente, excepto en los estudios donde aparece el símbolo \*, en los que se compara la respuesta a la revacunación con la respuesta a dosis previas en los mismos sujetos.

**Tabla 7.**  
**Duración de la respuesta inmune a la vacuna meningocócica de polisacárido capsular en niños**

| Referencia           | Medición <sup>1</sup><br>realizada      | Edad <sup>2</sup>            | A los<br>15 días     | A los<br>meses     | A los<br>3 meses             | A los<br>6 meses | A los<br>años      | A los<br>2 a   | A los<br>3 a   | A los<br>4 a   | A los 5 a |
|----------------------|---|------------------------------|----------------------|--------------------|------------------------------|------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
| Mitchell LA<br>1996  | AT ≥ 2μg (%)                            | 2-6 a<br>9-12 a<br>13-19 a   |                      | 95<br>95,9<br>97,6 |                              |                  | 80<br>91,8<br>82,9 |                |                |                |           |
| Mitchell LA<br>1996  | AB ≥ 1:4 (%)                            | 2-6 a<br>9-12 a<br>13-19 a   |                      | 50<br>84,1<br>96,3 |                              |                  | 20<br>40,9<br>53,8 |                |                |                |           |
| King WJ<br>1996      | AT ≥ 2 μg (%)                           | 6-11 m<br>6 m-5 a<br>5-19 a  |                      | 68,1<br>>85        |                              |                  | 32,9<br>85         |                |                |                |           |
| King WJ<br>1996      | AB ≥ 1:8 (%)                            | 6-18 m<br>5-19 a             |                      | 26,1<br>≤80        |                              |                  | 9,2<br>85          |                |                |                |           |
| Peltola HP<br>1985   | ↑ AB ≥ 4 (%)                            | 6-11 m<br>12-17 m<br>18-23 m | 56,2<br>75,6<br>92,8 |                    | ↓↓↓ <sup>3</sup><br>↓↓<br>↓↓ |                  |                    |                |                |                |           |
| Mohammed I<br>1984   | Nivel medio AT<br>(log <sub>2</sub> AT) | 2-5 a<br>6-15 a<br>>15a      |                      |                    |                              |                  | >2<br>>2<br>>2     | >2<br>>2<br>>2 | >2<br>>2<br>>2 | <2<br>>2<br>>2 |           |
| García<br>1982       | Nivel medio AT                          | 6-8 a                        |                      | ↑ <sup>3</sup>     | 1:640                        | 1:1280           | ↓ <sup>3</sup>     |                |                |                |           |
| Greenwood BM<br>1980 | Nivel medio AT<br>(log <sub>2</sub> AT) | 0-1 a<br>2-15 a<br>> 15 a    |                      |                    |                              |                  |                    | <2<br><2<br>>2 |                |                |           |
| Gold R<br>1979       | AT ≥ 2 μg (%)                           | 3-6 m<br>12 m<br>2a          |                      | 55<br>81           |                              |                  | 0<br>10            |                |                |                | 11        |
| Lepow ML<br>1977     | AT ≥ 2 μg (%)                           | 6-8 a                        |                      | 95                 |                              |                  | 55                 | 48             |                | 40             |           |
| Parke JC<br>1977     | Nivel medio<br>AT (μg)                  | 2-4 a<br>5a                  |                      | <2<br>>2           |                              | <2               | <2                 |                |                |                |           |

<sup>1</sup> AT: Anticuerpos polisacárido C totales

AB: Anticuerpos C bactericidas

AT (%): Proporción de personas con un determinado nivel de AT

AB (%): Proporción de personas con un determinado nivel de AB

AB ≥ 4 (%): Proporción de personas con aumento de ≥ 4 veces del título de AB

<sup>2</sup> m: meses; a: años

<sup>3</sup> ↓↓: descenso rápido; ↓: descenso gradual; ↑: en ascenso

## Anexo 1

Fichas bibliográficas de estudios sobre efectos, eficacia y efectividad de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular purificada del grupo C

**Journal of Experimental Medicine 1969; 129:1307-1395.**

Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307-27.

Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. *J Exp Med* 1969;129:1327-48.

Goldschneider I, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med* 1969;129:1349-65.

Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med* 1969;129:1367-84.

Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J Exp Med* 1969;129:1385-95.

En esta serie de cinco artículos los autores comunican la importancia de los anticuerpos bactericidas específicos en la susceptibilidad humana a la enfermedad meningocócica, el proceso de adquisición de inmunidad natural a través de contactos sucesivos con meningococos y el estado de portador como medio de inmunización específica y cruzada. Los autores desarrollan un método de obtención de polisacáridos capsulares A y C de alto peso molecular y elevada pureza, mediante precipitación con detergente catiónico Cetavlon. El polisacárido obtenido se compone fundamentalmente de ácido siálico.

A continuación, los autores analizan la inmunogenicidad creada por la administración de polisacáridos A y C en animales y humanos y estudian la toxicidad y efectos adversos en animales. Finalmente analizan la respuesta humoral en 6 varones adultos sanos a la administración de 50 microgramos de polisacáridos A y C, comprobando la producción de IgG, IgM e IgA, de alta capacidad bactericida en presencia de complemento. Se utilizan métodos de precipitación, hemaglutinación y actividad bactericida. A las dos semanas de la administración de la vacuna se alcanzan altas titulaciones de Ac que permanecen estables durante los 5 meses estudiados. El único sujeto en el que no hay respuesta al polisacárido C había sido portador de meningococo grupo C.

Finalmente en un ensayo aleatorio controlado se estudia el efecto de la vacunación sobre el estado de portador en un periodo de alta epidemia por serogrupo C. Durante el periodo de observación más del 80% de los reclutas adquieren el estado de portador. Se vacuna a 200 reclutas de 3 compañías, varones adultos, en el momento de su ingreso en base de entrenamiento, con 50 microgramos de polisacárido A (53 reclutas), C (145) y se comparan la tasas de adquisición del estado de portador a las 2, 4 y 6 semanas con un grupo control (483). Los inmunizados con cultivos positivos del grupo C al principio o en las primeras 2 semanas se excluyeron del análisis (7,6%). El título de anticuerpos alcanzado fue menor al obtenido en el estudio anterior de 6 voluntarios. En los resultados se destaca que en las 6 semanas de observación la proporción de vacunados con polisacárido C es 4,6%, 24% y 31%, en cada una de las compañías. En el grupo control estos porcentajes son 38, 42 y 69 respectivamente. Los vacunados con polisacárido A no muestran reducción en la adquisición de estado de portador por serogrupo C.

Los resultados de este ensayo muestran un limitado efecto de la vacunación sobre la adquisición del estado de portador. El escaso tamaño del estudio y las dificultades de interpretación del efecto de la vacuna (alta tasa de seroconversión en vacunados y controles por la alta circulación del meningococo) limitan el valor de los resultados sobre el efecto de la vacuna sobre el estado de portador. La vacunación no impide la adquisición del estado de portador ni interrumpe la cadena de transmisión.

**TÍTULO:** Avaliação do efeito protetor de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 6 a 36 meses.

**AUTORES:** Taunay AE, Feldman RA, Bastos CO, Galvao PAA, Morais JS, Castro IO.

**FUENTE:** Rev Inst Adolfo Lutz 1978; 38(2):77-82.

**CENTRO:** Instituto Adolfo Lutz . São Paulo.

**UBICACIÓN GEOGRÁFICA** Brasil

**DISEÑO:** Ensayo aleatorio controlado realizado en 67.250 niños de 6-36 meses en Sao Paulo (Brasil). Los niños se asignan a vacuna de polisacárido C o placebo (toxoides difteria-tétanos) según tabla de números aleatorios. La vacunación se realiza en Diciembre de 1972. Los niños son seguidos hasta Junio de 1974 (18 meses). Se analizan los resultados correspondientes a la incidencia de infección meningocócica por serogrupo C confirmados.

**INTERVENCIÓN:** Vacunación con una dosis de 50 microgramos de polisacárido capsular grupo C y a grupo control placebo de toxoides difteria-tétanos.

**DEFINICIÓN DE CASO:** Confirmación diagnóstica de enfermedad meningocócica grupo C mediante positividad en cultivo o inmunoelectroforesis o incremento 2 veces en título de hemaglutinación.

**ANÁLISIS:** Comparación de tasas de incidencia acumulada de enfermedad meningocócica grupo C en vacunados y no vacunados. Desagregación en tres grupos de edad.

**RESULTADOS:** La diferencia de casos ocurridos en vacunados (31) y en no vacunados (45) no es estadísticamente significativa. La desagregación por grupos de edad es:

| Edad              | 6-11 meses |         | 12-23 meses |         | 24-36 meses |         | Todas las edades |         |
|-------------------|------------|---------|-------------|---------|-------------|---------|------------------|---------|
|                   | vacuna     | placebo | vacuna      | placebo | vacuna      | placebo | vacuna           | placebo |
| Población         | 13.965     | 13.934  | 25.742      | 25.656  | 27.592      | 27.660  | 67.934           | 67.250  |
| Casos             | 5          | 8       | 17          | 17      | 9           | 20      | 31               | 45      |
| Tasas/<br>100.000 | 35,8       | 57,4    | 66,0        | 66,3    | 32,6        | 72,3    | 45,6             | 66,9    |
| OR                | 0,62       |         | 0,99        |         | 0,45        |         | 0,68             |         |
| 1-OR              | 0,39       |         | 0,005       |         | 0,55        |         | 0,32             |         |
| IC 90%            | 0-76       |         | 0-20        |         | 14-76       |         | 1-53             |         |

OR: Odds Ratio. Razón de riesgos de incidencia entre vacunados y no vacunados.

**CONCLUSIONES:** La vacunación es poco eficaz en menores de 3 años. En menores de 2 años no se observa efecto protector. En niños de 2 a 3 años la eficacia de la vacuna es próxima al 50%.

**CONSIDERACIONES:** No se estudian variables pronósticas de riesgo ni su distribución homogénea en los grupos de comparación. Se excluyen del análisis 9 casos confirmados mediante presencia de diplococos G- en LCR (5 casos en vacunados y 4 en no vacunados). El seguimiento se suspende ante la aparición de una nueva onda epidémica en la primavera de 1974 del grupo A, que hace derivar a los casos a otros hospitales distintos al de referencia del estudio e impide el seguimiento.

**TÍTULO:** Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canadá

**AUTORES:** De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, Drapeau J, De Serres G.

**FUENTE:** Bull World Health Organ 1996; 74(4):407-11

**CENTRO:** Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, Quebec (Canadá)

**ÁREA DE GEOGRÁFICA:** Provincia de Quebec.

**DISEÑO:** Estudio de intervención masiva.

**INTERVENCIÓN:** Vacunación masiva dirigida a 1,8 millones de habitantes de 6 meses a 20 años de la provincia de Quebec. Se realizó entre diciembre 92 y marzo 93. Se utilizaron las vacunas tetravalente (Connaught Lab.) y AC (SK Beecham y Mérioux).

**ANÁLISIS:** Se calculó la tasa de incidencia (TI) por edad en el período abril 93-marzo 94. La eficacia de la vacuna se calculó mediante  $1 - (TI \text{ vacunados} / TI \text{ no vacunados})$ , considerando los 12 meses posteriores a la campaña de vacunación. Los intervalos de confianza han sido calculados con un nivel de confianza del 95%.

**RESULTADOS:** Se alcanzó una cobertura del 84% (menor en población no escolarizada). Desde 1990 hasta marzo 94 se produjeron 285 casos de enfermedad meningocócica C confirmada y 137 casos de serogrupo desconocido. **Comparación de las TI:** Las TI (por millón) en la población >20 años a lo largo del período de estudio variaron de 2,1 (1990) a 4,6 (1994). En la población de 1-20 años no inmunizada las TI fueron 31,5 (1990), 49,7 (1991) y 47,3 (1992). Después de la intervención dichas TI descendieron a 30,1 en la población diana no vacunada y 8,4 en la población diana vacunada.

**Eficacia de la vacuna:** 79% (53-91%) considerando casos confirmados de serogrupo C y 73% (42-87%) incluyendo casos de serogrupo desconocido. **Eficacia por grupos de edad:** Niños < 5 años: 70% (5-91%); niños 5-9 años: no determinada; niños 10-14 años: 91% (42-99%); niños 15-19 años: 93% (22-99%) y >20 años: 100% (IC no determinado). **Fracaso de la vacunación:** se registraron 5 fracasos en niños de 7 meses (1 caso), 1 año (1 caso), 3 años (1 caso) y 4 años (2 casos). **Nº de casos prevenidos:** 37 casos (34 si se incluyen los casos de serogrupo desconocido). **Efectos adversos:** la frecuencia de efectos adversos graves fue muy baja y no se declaró ningún caso de muerte o secuelas.

**OBSERVACIONES:** Hay que asumir que la población no vacunada tiene el mismo riesgo basal de contraer la enfermedad que el grupo vacunado.

**CONCLUSIONES:** la vacunación masiva es una intervención efectiva para controlar brotes de infección meningocócica serogrupo C. **Eficacia en niños pequeños:** La eficacia en niños pequeños parece ser menor, pero los resultados no indican que la vacunación no fuera beneficiosa o incluso perjudicial en niños de 6-24 meses. **Protección indirecta:** En estudios previos sobre reclutas se ha visto una disminución a la mitad de la tasa de portadores nasofaríngeos de la cepa causante después de la vacunación. Estos datos son consistentes con este estudio, ya que el mayor descenso en las TI se produjo en el grupo diana y las TI descendió en mayor medida en el grupo diana no vacunado que en el grupo >20 años no vacunado.

**TÍTULO:** Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic

**AUTORES:** Kriz P, Vlckova J, Bobak M.

**FUENTE:** Epidemiol Infect 1995; 115:411-18

**CENTRO:** National Institute of Public Health. Prague. Czech Republic.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Dos distritos del país: Olomouc (población urbana de 105.893 habitantes) y Bruntal (población rural de 110.500 habitantes).

**DISEÑO:** Estudio de intervención masiva.

**INTERVENCIÓN:** La aparición de dos brotes de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) en ambos distritos llevó a la realización de vacunación masiva de la población de alto riesgo con vacuna meningocócica polisacárida A + C (Merieux) en Olomouc, donde fueron vacunados 6.191 estudiantes de 15-19 años (72% de la población de esa edad), por presentar este grupo de edad las mayores tasas de incidencia (TI). En Bruntal fueron vacunados los contactos de casos y las solicitudes voluntarias (en total 1.045 niños).

**DEFINICIÓN DE CASO:** El diagnóstico de EMI se basó en el cuadro clínico y en al menos una de los siguientes pruebas de laboratorio positiva: Cultivo de Neisseria Meningitidis en sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR) / visualización al microscopio de diplococos Gram-negativos en el LCR / detección de exoantígenos meningocócicos en el LCR o suero mediante métodos directos.

**ANÁLISIS:** Comparación de las TI de EMI entre el período prevacunal (enero-junio 93) y el período postvacunal (julio-agosto 93) dentro de cada distrito y entre de las tasas en el período postvacunal entre ambos distritos. El análisis se hizo considerando 3 grupos diagnósticos: todos los casos de EMI, los casos causados por NM tipo C (NMC) y los casos causados por NMC y NM no tipada (NMNT). Asimismo se calcularon las tasas de incidencia en toda la población y en el grupo de edad 10-24 años.

**RESULTADOS: Comparación de las TI:** En el período prevacunal, no existían diferencias estadísticamente significativas entre las TI de ambos distritos. Después de la vacunación las TI descendieron en Olomouc de forma estadísticamente significativa y permanecieron elevadas en Bruntal. En Olomouc, la TI de casos producidos por NMC en la población total pasó de 7,6 a 0,8 (tasas por 100.000 habitantes/año). En Bruntal dicha TI disminuyó de 7,2 a 3,9. Estas diferencias fueron en el grupo de edad 10-24 años de 24,5 a 0,0 en el primero y de 13,9 a 11,9 en el segundo. Las diferencias en las TI entre los dos distritos en el período postvacunal no llegaron a ser significativas. **Eficacia de la vacuna:** se estima en 79,5% considerando todas las edades y del 100% en el grupo de 10-24 años. Considerando NMC y NMCNT dichas cifras son del 85% y 100% respectivamente.

**OBSERVACIONES:** Los distritos pueden ser diferentes en otros factores distintos a la intervención y relacionados con la propia enfermedad. La falta de aleatorización implica que dichos factores pueden influir en los resultados, por lo que éstos deben ser interpretados con precaución.

**CONCLUSIONES:** Según los autores, los resultados sugieren que la vacunación masiva de población de alto riesgo para controlar un brote de EMI es efectiva. Esta conclusión es consistente con otros estudios similares.

**TÍTULO:** Control of group C meningococcal disease in Australian Aboriginal children by mass rifampicin chemoprophylaxis and vaccination

**AUTORES:** Pearce MC, Sheridan JW, Jones DM, Lawrence GW, Murphy DM, Masutti B, et al.

**FUENTE:** Lancet 1995; 346: 20-23

**CENTRO:** National Centre for Epidemiology and Population Health, Australian University, Canberra.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Doomadgee, comunidad aborigen australiana de 1.250 habitantes, situada al norte de Queensland

**DISEÑO:** Estudio de intervención masiva.

**INTERVENCIÓN:** 473 niños de 1-15 años de una población infantil de 509 recibieron una dosis de vacuna meningocócica polisacárida bivalente (Mencevax AC , SmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) en el transcurso de un brote ocurrido en septiembre de 1990 y causado por Neisseria Meningitidis (NM) serogrupo C. Los niños de 1-2 años de edad recibieron una 2ª dosis después de cumplir los 2 años.

**DEFINICIÓN DE CASO:** El diagnóstico de meningitis meningocócica se definió como la presencia de signos clínicos y síntomas de meningitis y aislamiento de NM en la sangre y/o el líquido cefalorraquídeo (LCR). También se consideraron otros signos: presencia de diplococos Gram-negativos o de antígeno meningocócico en el LCR y presencia de signos clínicos de meningitis acompañado de rash hemorrágico.

**ANÁLISIS:** Se compara la incidencia de meningitis a lo largo de los 6 meses siguientes a la intervención, en el grupo de niños vacunados y no vacunados.

**RESULTADOS: Comparación de las tasas de incidencia:** El RR de contraer la enfermedad en vacunados en relación a no vacunados es de 0,23 (0,05-1,09; IC95%). **Eficacia de la vacuna:** se estima en un 77% para el grupo de edad de 1-15 años.

**OBSERVACIONES:** El estudio presenta importantes limitaciones, ya que los cálculos se basan en un número muy pequeño de casos y la asignación de la intervención no fue aleatoria, por lo que los grupos de comparación pueden presentar características diferentes relacionadas con la propia enfermedad, lo que puede influir sobre los resultados.

**CONCLUSIONES:** A pesar de que la eficacia de la vacuna se estimó en un 77%, la extensión del brote continuó. Los autores concluyen que es necesario el desarrollo de vacunas meningocócicas conjugadas que proporcionen una mejor protección.

**TÍTULO:** Meningococcal infections. 2. Field Trial of Group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-70

**AUTORES:** Gold R, Artenstein MS

**FUENTE:** Bull World Health Organ 1971; 45:279-82

**CENTRO:** Walter Reed Army Institute of Research. Washington.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** 3 centros de entrenamiento de reclutas.

**DISEÑO:** Ensayo clínico controlado

**INTERVENCIÓN:** Se administró la vacuna de grupo C a un grupo de reclutas seleccionados mediante muestreo sistemático (14.482 reclutas). El 80% de los reclutas (60.172) formaron el grupo control y no recibieron placebo. Los médicos que diagnosticaron los casos nuevos desconocían el estado vacunal de los enfermos.

**DEFINICIONES:** Se incluyeron como casos aquéllos individuos en los que se aisló el meningococo en líquido cefalorraquídeo o sangre.

**ANÁLISIS:** Se estudiaron los efectos adversos de la vacuna. Se compararon las tasas de ataque en el grupo de intervención y control.

**RESULTADOS: Reacciones adversas:** No se observaron reacciones sistémicas. Las reacciones locales fueron transitorias (eritema, inflamación). **Comparación de tasas de ataque:** A lo largo del período de entrenamiento (8 semanas) surgieron 36 casos de enfermedad meningocócica, todos ellos en el grupo control excepto uno, que había sido vacunado 9 días antes de la aparición de la enfermedad. La reducción de la tasa de ataque ( $p < 0,01$ ) era consistente con un efecto protector del 86%.

**OBSERVACIONES:** No existe información sobre rechazo de la intervención o pérdidas en el seguimiento. No se estudia la homogeneidad de los grupos comparados en relación a variables que puedan estar relacionadas con la adquisición de la enfermedad, como la tasa basal de portadores. La validez externa es limitada.

**CONCLUSIONES:** El valor de eficacia estimado (86%) puede estar influido por las limitaciones del estudio descritas y su aplicabilidad a poblaciones de otras características (edad, morbilidad) es cuestionable.

**TÍTULO:** Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine

**AUTORES:** Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Schneider H, Harkins C

**FUENTE:** N Engl J Med 1970; 282(8):417-20

**CENTRO:** Walter Reed Army Institute of Research. Washington.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Cinco centros de entrenamiento de reclutas.

**DISEÑO:** Ensayo clínico controlado.

**INTERVENCIÓN:** Se administró la vacuna de grupo C a un grupo de reclutas seleccionados mediante muestreo sistemático (13.763 reclutas). En ese mismo muestreo se seleccionó un número de reclutas (14.477) que constituyeron el 20% del grupo control. El resto de reclutas (39.832) no seleccionados completaron el grupo control. El grupo control no recibió placebo. Los médicos que diagnosticaron los casos nuevos desconocían el estado vacunal de los enfermos.

**DEFINICIONES:** Se incluyeron como casos aquéllos individuos en los que se aisló el meningococo en líquido cefalorraquídeo o sangre

**ANÁLISIS:** Se estudiaron los efectos adversos de la vacuna. Se compararon las tasas de ataque de la enfermedad para los tres grupos de reclutas.

**RESULTADOS:** Las pérdidas en el seguimiento no superaron el 1%. **Reacciones adversas:** No se observaron efectos adversos sistémicos. Las reacciones locales fueron mínimas (eritema de <48 horas de duración en el sitio de la inyección). **Comparación de tasas de ataque:** A lo largo de las 8 semanas de observación aparecieron 39 casos confirmados de enfermedad meningocócica serogrupo C. Todos los casos aparecieron en el grupo control excepto uno que apareció en un recluta que había sido vacunado 32 días antes. La reducción en la tasa de ataque es consistente con un efecto protector del 87%

**OBSERVACIONES:** No existe información sobre rechazo de la intervención. No se estudia la homogeneidad de los grupos comparados en relación a variables que puedan estar relacionadas con la adquisición de la enfermedad, como la tasa basal de portadores. La validez externa es limitada.

**CONCLUSIONES:** El valor de eficacia estimado (87%) puede estar influido por las limitaciones del estudio descritas y su aplicabilidad a poblaciones de otras características (edad, morbilidad) es cuestionable.

**TÍTULO:** Analysis of meningococcal serogroup C-specific antibody levels in British Columbian children and adolescents

**AUTORES:** Mitchell LA, Ochnio JJ, Glover C, Lee AY, Ho MKL, Bell A.

**FUENTE:** J Infect Dis 1996; 173:1009-13

**CENTRO:** University of British Columbia. Canadá

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Kamloops (Canadá).

**DISEÑO:** Estudio antes-después

**INTERVENCIÓN:** Vacunación masiva de todos los residentes de Kamloops de 2-19 años. Se analizaron muestras de suero previamente a la vacunación para conocer el estado serológico de la población de dicho grupo de edad. En 499 se analizó el nivel de anticuerpos polisacáridos totales (mediante EIA) y en 152 el nivel de anticuerpos bactericidas o funcionales. Ambas determinaciones se realizaron 1 mes y 12 meses después de la vacunación en muestras de individuos vacunados seleccionadas aleatoriamente (144 y 151 muestras para la determinación de anticuerpos totales y bactericidas respectivamente).

**ANÁLISIS:** Se compararon los niveles de anticuerpos y la proporción de individuos con anticuerpos protectores en cada grupo de edad y período de tiempo. Se analiza la correlación entre anticuerpos totales y funcionales.

**RESULTADOS: Niveles de anticuerpos bactericidas (AB):** En los sueros prevacunales, los niveles de AB eran  $\geq 4$  (considerados protectores) en el 7%, 7,8% y 9,5% en los grupos de edad 2-6 años, 9-12 años y 13-19 años respectivamente. Estas proporciones eran del 50%, 84,1% y 96,3 al mes de la vacunación y del 20%, 40,9% y 53,8% al año en cada grupo de edad respectivamente. Este descenso fue estadísticamente significativo en los dos últimos grupos de edad. **Niveles de anticuerpos totales (AT):** Los niveles de AT se mantienen en una mayor proporción en todos los grupos, no habiendo diferencias significativas entre los tres grupos de edad al mes y a los 12 meses. El porcentaje de niños con niveles de AT  $\geq 2\mu\text{g/ml}$ , respectivamente para cada grupo de edad, era del 20%, 16% y 13,4% antes de la vacunación, 95%, 95,9% y 97,6% al mes y 80%, 91,8% y 82,9% al año. **Correlación entre niveles de AB y AT:** La correlación fue de  $r=0,8835$ ,  $r=0,5696$  y  $r=0,5553$  en los sueros prevacunales y en los posteriores a la vacuna 1 mes y 12 meses respectivamente.

**OBSERVACIONES:** Los autores no explican cómo fueron seleccionados los sueros previos a la vacunación.

**CONCLUSIONES:** La respuesta de AB es variable según el grupo de edad y aumenta con la edad. Los niños de 2-6 años presentan peor respuesta que la que se ha visto en estudios previos (50%). Este estudio no apoya la opinión de otros autores sobre una duración de la protección de 2-3 años, basados en estudios con vacuna de serogrupo A, ya que al cabo del año se producen descenso significativos. Los AB representan sólo una parte de todo el repertorio de AT.

**TÍTULO:** Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children

**AUTORES:** King WJ, MacDonald EN, Wells G, Huang J, Alen U, Chan F, et al

**FUENTE:** J Pediatr 1996; 128(2):196-202

**CENTRO:** Universidad de Ottawa. Canadá.

**ÁREA GEOGRÁFICA:**Región al este de Ontario y oeste de Quebec.

**DISEÑO:** Estudio antes-después.

**INTERVENCIÓN:** Inmunización masiva de 225.000 niños de 6 meses-19 años con una dosis de 50µg de vacuna tetravalente en el transcurso de un brote de meningitis C. En el estudio participaron 2240 personas captadas a través de anuncios públicos o de sus médicos. Se eligió una muestra de 345 participantes de 7 grupos de edad y se recogieron muestras de suero antes de la vacunación y al mes y a los 12 meses después.

**DEFINICIONES:** Niveles protectores de anticuerpos: concentraciones  $\geq 2 \mu\text{g} /\text{ml}$  de anticuerpos totales (AT) y títulos  $\geq 1:8$  de anticuerpos bactericidas (AB).

**ANÁLISIS:** Se pasó un cuestionario sobre efectos adversos. Se compararon niveles de anticuerpos medidos en los distintos grupos de edad y se analizó la correlación entre niveles de AT (enzimoinmunoensayo) y AB.

**RESULTADOS: Efectos adversos:** el cuestionario fue contestado por el 57% de los participantes. En las primeras 72 horas se produjo fiebre en el 7% de los casos, reacción local en el 22,7% y rash en el 2,2%. Se estudió los efectos adversos más detenidamente en una muestra de 343 participantes y los porcentajes obtenidos fueron menores (0,6%, 6,3% y 1,6% respectivamente). **Niveles de AT:** Antes de la vacunación presentaban niveles protectores el 3,5% de los niños (0-6 meses: 0%; 5-10 años: 8%; 15-19 años: 2%). El 68,1% de los niños de 6-11 meses alcanzaron niveles protectores en el primer mes y > 85% en los demás grupos de edad. Al cabo de 1 año, los niños mayores mantuvieron sus niveles, pero en los niños menores se produjo un descenso significativo. En <5 años, la proporción de niños con niveles protectores bajó de 85,3% a 32,9%. **Niveles de AB:** Antes de la vacunación tenían títulos protectores el 2,6% de los niños (6-12 meses: 0%; 11-14 años: 7,7%). Al mes se alcanzaron títulos protectores en >30% de los niños de 6-23 meses y >80% en niños >5 años. Al año, el 85% de los niños >5 años mantenían niveles protectores, pero en niños <18 meses se produjo un descenso significativo (de 26,1% a 9,2%). **Correlación entre niveles de AT y AB:** se observó al mes y a los 12 meses en >18 meses ( $r>0,6$ ), pero no en <18 meses.

**OBSERVACIONES:** la selección de los individuos no es aleatoria, aunque los autores investigaron las características demográficas de los sujetos de estudio y de la población general, siendo ambos comparables.

**CONCLUSIONES:** Los autores recomiendan la vacunación en caso de brote de los niños a partir de los 6 meses. En niños <18 meses la duración de la respuesta es muy corta. En >5 años la respuesta se mantiene elevada después de 1 año. El nivel AT puede ser utilizado como medida indirecta de la protección en los niños > 18 meses. Las discrepancias observadas en ambas determinaciones hace necesario el desarrollo de estudios para definir qué medidas serológicas se asocian con protección.

**TÍTULO:** Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel.

**AUTORES:** Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, Pais L, Harekeh H, Mitchel S, et al.

**FUENTE:** J Infect Dis 1994;169:847-52.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Estados Unidos.

**DISEÑO:** Estudio descriptivo transversal.

**INTERVENCIÓN:** Estudio de varios grupos de muestras de suero de personal de las fuerzas armadas (hombres y mujeres) vacunados con una dosis de vacuna meningocócica tetravalente (ACYW<sub>135</sub>) durante los 10 últimos años previos. Cada grupo está formado por aproximadamente 40 muestras de personas vacunadas en el momento del estudio, 4-6 meses antes y 2, 3, 4, 6, 8 y 10 años antes. Se recogen muestras de suero antes y 1 mes después de la vacunación de las personas vacunadas en el momento del estudio.

**ANÁLISIS:** Se mide en cada grupo de muestras los niveles medios ( $\mu\text{g/ml}$ ) de anticuerpo polisacárido total (AT) mediante ELISA y los títulos medios de anticuerpos bactericidas (AB) o dilución sérica capaz de matar  $\geq 50\%$  de las bacterias.

**RESULTADOS: Niveles AT:** Al mes de la vacunación el nivel aumentó 39 veces y a los 2 años disminuyó un 76%. A lo largo de los 10 años se mantuvieron niveles superiores a los prevacunales ( $p < 0,05$ ). La proporción de sueros con niveles AT  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  (%AT) en cada intervalo de tiempo estudiado se presenta en la tabla siguiente:

|     | Antes | 1 mes | 4-6 meses | 2 años | 3 años | 4 años | 6 años | 8 años | 10 años |
|-----|-------|-------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| %AT | 14,6  | 100   | 95,0      | 82,5   | 86,8   | 92,5   | 85,0   | 70,0   | 84,6    |

**Niveles AB:** Al mes de la vacunación el título medio aumentó 82 veces y a los 2 años disminuyó un 94%. A los 10 años los títulos eran superiores a los prevacunales ( $p < 0,05$ ). **Correlación niveles AT y AB:** se observó correlación en todos los intervalos de tiempo ( $r^2 = 0,55$ ;  $p < 0,01$ ). **Raza y sexo:** no se observaron diferencias.

**OBSERVACIONES:** No se estudia la evolución de la respuesta a la vacunación a lo largo del tiempo en un grupo seleccionado de personas, ya que la duración de la respuesta a partir del primer mes se estudia en sueros procedentes de diferentes personas, cuya modo de selección no se explica. Esto puede afectar a la validez interna del estudio.

**CONCLUSIONES:** la respuesta a la vacunación persiste al menos 10 años después de la vacunación en adultos blancos y negros de ambos sexos.

**TÍTULO:** Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A and *Neisseria meningitidis* in military recruits in Italy.

**AUTORES:** Occhionero M, Usai G, Di Martino M, et al.

**FUENTE:** Allergol Immunopathol 1991;1:39-41.

**CENTRO:** Laboratorio di Batteriologia e Micologia Medica. Istituto Superiore di Sanità, Roma.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Roma (Italia)

**DISEÑO:** Estudio antes-después.

**INTERVENCIÓN:** En 1987, tras una tasa de ataque de meningitis C de 17 casos por 100.000 reclutas, se inició un programa de vacunación con vacuna de polisacárido capsular de *N meningitidis* A y C.

**ANÁLISIS:** Se extrajeron muestras de suero antes y 18 días después de vacunar a 90 reclutas, para determinar la presencia de anticuerpos específicos bactericidas.

**RESULTADOS:** La proporción de reclutas vacunados con un incremento igual o mayor de cuatro veces del título de anticuerpos bactericidas fue del 99%.

**OBSERVACIONES:** No se describe el método de selección de la muestra.

**CONCLUSIONES:** A los 18 días, la eficacia de la vacuna, medida como respuesta serológica de anticuerpos, es muy alta.

**TÍTULO:** Evaluation of two tetravalent (ACYW<sub>135</sub>) meningococcal vaccines in infants and small children: a clinical study comparing immunogenicity of O-Acetyl-Negative and O-Acetyl-Positive group C polysaccharides.

**AUTORES:** Peltola HP, Safary A, Käyhty H, Karanko V, André FE

**FUENTE:** Pediatrics 1985; 76(1): 91-96

**CENTRO:** Universidad de Helsinki

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Finlandia

**DISEÑO:** Estudio antes-después

**INTERVENCIÓN:** Administración de una dosis primaria de 30 µg de vacuna tetravalente (OAc-) u (Oac+) a 118 niños de 6-23 meses y una 2ª dosis después de un año a 27 niños que recibieron la dosis primaria a la edad de 6-11 meses y a un niño que la recibió a los 12-17 meses de edad. Medición del nivel de anticuerpos bactericidas previos a la dosis primaria y a los 15 días, 3 meses y 12 meses después de la misma, así como a los 15 días y 3 meses después de la 2ª dosis.

**DEFINICIONES: Tasa de seroconversión (TS):** número de niños con un aumento  $\geq 4$  de los títulos de anticuerpos bactericidas o que cambian de títulos indetectables a detectables.

**ANÁLISIS:** Descripción de las reacciones adversas a través de los datos obtenidos por cuestionario. Comparación de la respuesta serológica obtenida a lo largo del período de estudio.

**RESULTADOS: Reacciones adversas:** El 95% de los participantes rellenaron el cuestionario sobre reacciones adversas. Todas ocurrieron durante las primeras 24 horas. febrícula (50%), fiebre moderada (3,6%), fiebre elevada (un caso), irribilidad (29,5%), eritema local (20%), tos o coriza (10%), sensibilidad local (7%), cansancio (4%) y náuseas o diarrea (4%). **Respuesta serológica:** No se encontraron diferencias significativas en los títulos de anticuerpos alcanzados con uno u otro tipo de vacuna. La TS después de 15 días de la administración de la dosis primaria de uno u otro tipo de vacuna fue de 56,2%, 75,6%, 92,8% en los grupos de edad de 6-11, 12-17 y 18-23 meses respectivamente.

**Revacunación:** la revacunación indujo una respuesta de anticuerpos similar a la inducida por la dosis primaria. **Duración de la respuesta:** Los títulos de anticuerpos declinaron rápidamente, en un período de 3 meses después de la inmunización.

**OBSERVACIONES:** No se describe si la seroconversión alcanzada implica presencia de niveles de anticuerpos protectores.

**CONCLUSIONES:** Las reacciones adversas son leves. La respuesta a la vacuna aumenta con la edad. La respuesta a la revacunación no fue menor que la que produjo la dosis primaria a la misma edad. Según los autores, una 2ª dosis debería ser administrada a los 3 meses de la dosis primaria en niños pequeños.

**TÍTULO:** Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. II. Persistence of antibody four years after vaccination

**AUTORES:** Mohammed I, Onyemelukwe GC, Obineche EN, Gupta N, Oyeyinka GO

**FUENTE:** J Infect 1984; 9:197-202

**CENTRO:** Ahmadu Bello University Hospital, Zaria (Nigeria)

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Nigeria

**DISEÑO:** Estudio descriptivo transversal

**INTERVENCIÓN:** Medición del título de anticuerpos totales C (AT) mediante hemaglutinación (HA) en una muestra seleccionada aleatoriamente de 928 personas que habían recibido 50 µg de vacuna meningocócica AC (Mérieux) 1, 2, 3 ó 4 años antes.

**DEFINICIONES:** Concentraciones de AT  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  determinadas por RIA son consideradas protectoras. Esta concentración es equivalente a niveles de AT determinados por HA = 2, expresados en  $\log_2$  (título AT).

**ANÁLISIS:** Se describe el título medio de anticuerpos por grupo de edad y año de la vacunación expresado en  $\log_2$  (título AT).

**RESULTADOS:** 721 personas tenían entre 1- 14 años y el resto eran mayores de 14. 221 fueron vacunados hacía 4 años, 388 hacía 3 años, 136 hacía 2 años y 176 hacía un año. Como se observa en la siguiente tabla, se mantienen niveles  $\geq 2$  a los 4 años en las personas  $> 5$  años. En niños de 2-5 años se observa un descenso de los niveles de anticuerpo más rápido, siendo  $< 2$  a los 4 años.

| Edad           | Vacunación hace 4 años | Vacunación hace 3 años | Vacunación hace 2 años | Vacunación hace 1 año |
|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|
| 2-5 años       | 1,4 $\pm$ 0,31         | 2,7 $\pm$ 0,62         | 3,5 $\pm$ 0,74         | 4,1 $\pm$ 1,10        |
| 6-15 años      | 4,5 $\pm$ 1,06         | 5,0 $\pm$ 1,31         | 4,4 $\pm$ 0,94         | 4,4 $\pm$ 0,96        |
| $\geq 16$ años | 3,8 $\pm$ 0,76         | 4,1 $\pm$ 0,92         | 3,8 $\pm$ 0,9          | 4,1 $\pm$ 1,12        |

**CONCLUSIONES:** La duración de la respuesta es menor en niños de 2-5 años. Los autores recomiendan la revacunación a los 2 años en este grupo de edad, a los 4 años en niños de 5-10 años y a los 6-8 años o más tarde en adultos.

**TÍTULO:** Evaluación serológica de la vacuna antimeningocócica polivalente A-C en Chile

**AUTORES:** García J, Miranda MS, Vicent P, Calderón B

**FUENTE:** Bol Oficina Sanit Panam 1982; 93(2):149-6

**CENTRO:** Instituto de Salud Pública de Chile

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Osorno y Puerto Montt (Chile)

**DISEÑO:** Estudio antes-después con un grupo control

**INTERVENCIÓN:** Administración masiva de una dosis de vacuna AC (Merieux) a niños de 2-18 años de edad de la ciudad de Osorno para el control de una epidemia y recogida de muestras serológicas en una muestra de 100 niños (50% sexo femenino) de 6-8 años. En la ciudad de Puerto Montt, donde la endemicidad se mantenía en los límites habituales, se tomó un grupo control de 100 escolares.

**ANÁLISIS:** Se recogieron muestras de suero antes de la vacunación y 45 días, 3, 7, 12, 17 meses después y se analizó la respuesta serológica a la vacunación mediante hemaglutinación pasiva. Se recogió información sobre el nivel socioeconómico.

**RESULTADOS:** En el 90% de los niños se observó un aumento  $\geq 4$  de los títulos de anticuerpos. A los 45 días los títulos están en ascenso, a los 3 meses y 7 meses se alcanzan niveles elevados, con títulos promedios entre 1:640 y 1:1280. A los 12 meses se observa un descenso manifiesto de los títulos y a los 17 meses la situación inmunológica es similar a la prevacunal. No se observaron diferencias en la respuesta en relación al sexo y al nivel socioeconómico. En el grupo control se mantuvieron constantes los niveles prevacunales durante el período de estudio.

**OBSERVACIONES:** la situación epidemiológica en ambas ciudades era diferente. No se menciona el modo de selección de la muestra.

**CONCLUSIONES:** la respuesta a la vacuna es elevada por lo que su utilidad en situación epidémica es alta. Los niveles de anticuerpos persisten hasta los 12 meses.

**TÍTULO:** The duration of the antibody response to meningococcal vaccination in an African village

**AUTORES:** Greenwood BM, Whittle HC, Bradley AK, Fayet MC, Gilles HM.

**FUENTE:** Trans R Soc Trop Med Hyg 1980; 74:756-60

**CENTRO:** Ahmadu Bello University, Zaria (Nigeria)

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Mahuta, al norte de Nigeria.

**DISEÑO:** Estudio antes-después

**INTERVENCIÓN:** Se vacunó a los miembros de viviendas seleccionadas con vacuna serogrupo C. Se recogieron muestras de suero de los individuos vacunados 2 semanas después de la vacunación y se vacunó a la mitad con vacuna serogrupo A. Dos años más tarde se estudiaron los individuos que habían recibido las dos vacunas. Se recogieron muestras de suero de 119 de 176 (68%) individuos del grupo vacunado (28 de los 176 habían muerto o se habían mudado a otra aldea) y de 140 de 178 (79%) personas no inmunizadas de la misma edad que vivían en viviendas adyacentes. Para estudiar el efecto de la revacunación se obtuvieron muestras de suero de 36 de 58 personas (62%) que habían sido vacunadas 2 años antes como medida de control de un caso esporádico y de 35 de 66 personas (53%) previamente no vacunadas. Ambos grupos fueron vacunados y se volvió a recoger muestras de suero una semana después de la vacunación. La distribución etaria era similar en ambos grupos.

**ANÁLISIS:** Se compara el nivel medio de anticuerpos medidos mediante hemaglutinación (HA) a los dos años en el grupo vacunado y en el control. También se compara la respuesta de anticuerpos en el grupo que recibió una segunda dosis de vacuna y en el grupo que recibió sólo una. Mediante la técnica de RIA se analizaron muestras de suero almacenado de los miembros de 9 viviendas que habían sido vacunados 2 años antes y de otras 9 viviendas controles.

**RESULTADOS: Duración de la respuesta:** a los dos años se observa que el título medio de anticuerpos es significativamente mayor en el grupo de vacunados que recibieron la dosis después de los 15 años de edad y no en los grupos de edad 0-1 años y 2-14 años. **Booster:** se observa que la respuesta de anticuerpos es significativamente menor en los que recibieron una segunda dosis.

**OBSERVACIONES:** los autores no explican cómo realizaron la selección de los sujetos de estudio. Las muestras de suero no se recogieron en un elevado porcentaje de individuos en todos los grupos estudiados. El efecto booster fue medido sólo una semana después de la administración de la segunda dosis y no se indica en qué grupos de edad. Se desconoce si los títulos de anticuerpos obtenidos implican la existencia de protección frente a la adquisición de la enfermedad.

**CONCLUSIONES:** La dosis booster produce una respuesta menor que la dosis primaria. La duración de la protección es escasa en la población de menor edad. Los niveles de anticuerpos obtenidos con RIA son mayores que con HA. Esto puede deberse a que la técnica HA detecta mejor los anticuerpos Ig M, que persisten menos tiempo que los anticuerpos detectados por RIA.

**TÍTULO:** 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.

**AUTORES:** Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF, Gotschlich EC.

**FUENTE:** J Infect Dis 1979;140:690-697.

**CENTRO:** Departamento de Pediatría y Patología. Universidad de Connecticut. EUA.

**DISEÑO:** Estudio antes-después con un grupo control.

**INTERVENCIÓN:** Administración de vacuna AC a 176 niños de 3-12 meses de edad. Se administraron dosis a los 3, 7 y/o 12 meses. Un grupo de 202 niños no recibió vacuna. Administración de una segunda dosis a los 2 años de edad a 143 de los 176 vacunados y de una tercera dosis a los 5,5 años de edad a 92 de los 143 niños que recibieron la segunda dosis.

**DEFINICIÓN DE CASO:** Dado que la cantidad de anticuerpos anti-C requerida para asegurar protección no ha sido firmemente establecida, los autores optan por definirla para este estudio entre 1 y 2  $\mu\text{g/ml}$ .

**ANÁLISIS:** Medición de los niveles de anticuerpos C totales (AT) en suero antes y un mes después de la vacunación y a los 2 y 5,5 años de edad.

**RESULTADOS: Respuesta a la dosis primaria:** la respuesta en niños vacunados a los 7 meses fue menor y de duración más corta que la de los niños vacunados a los 12 meses. A los 2 años de edad, el nivel medio de AT no era significativamente diferente al nivel medio en el grupo control en ninguno de los dos grupos de niños vacunados.. **Revacunación a los 2 años de edad:** Un mes después los niveles medios de AT ascendieron a 2,8  $\mu\text{g/ml}$ . La proporción de niños con niveles AT  $\geq 1$  y 2  $\mu\text{g/ml}$  era de 81% y 61% respectivamente. A los 4 años de edad, el nivel medio de AT descendió a 0,58  $\mu\text{g/ml}$ . A los 5,5 años de edad, la proporción de niños con niveles AT  $\geq 1$  y 2  $\mu\text{g/ml}$  era de 26% y 11% respectivamente. A esta edad, el nivel medio de AT y la proporción de niños con niveles AT  $\geq 1$  y 2  $\mu\text{g/ml}$  no eran significativamente diferentes a los encontrados en el grupo control. **Revacunación a los 5,5 años de edad:** se alcanzaron niveles medios de AT de 7,59  $\mu\text{g/ml}$  y el 93% de los niños alcanzaron niveles AT  $\geq 2\mu\text{g/ml}$ .

**CONCLUSIONES:** La respuesta antes del año de edad es baja y de corta duración. La revacunación produce una respuesta mayor que las dosis previas pero de corta duración.

**TÍTULO:** Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines.

**AUTORES:** Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Gotschlich EC

**FUENTE:** Pediatrics 1977; 60(5): 673-80

**CENTRO:** University of Connecticut Health Center. Farmington

**ÁREA GEOGRÁFICA:**EUA

**DISEÑO:** Estudio antes-después.

**INTERVENCIÓN:** 1345 niños de 6-8 años recibieron una dosis de vacuna AC a partir de octubre de 1972. Se seleccionó como grupo control a 18 niños de 8-11 años que nunca habían recibido vacuna C para calcular los niveles basales de anticuerpo C. Los participantes fueron captados por contacto telefónico. Se obtuvieron muestras de suero previas a la vacunación y un mes y 1 año después de todos los niños. Una muestra aleatoria del 20% fueron analizadas. En julio de 1976 se obtuvieron muestras del suero de 90 niños vacunados que recibieron cuidados pediátricos en la consulta de uno de los autores, lo que permitió el estudio de los niveles de anticuerpos 3-4 años después de la primera dosis.

**ANÁLISIS:** Se estudió la aparición de reacciones adversas a la vacuna en las primeras 24 horas. Se comparó la concentración media de anticuerpos (RIA) y la proporción de niños con niveles  $\geq 2$  a lo largo del período de estudio. Asimismo, se comparó el nivel de anticuerpos entre el grupo vacunado y el control.

**RESULTADOS:** La tasa de participación fue del 50%. **Reacciones adversas:** No se observaron reacciones adversas locales o sistémicas significativas. **Respuesta serológica:** El nivel de anticuerpos prevacunales era  $\geq 2\mu\text{g/ml}$  en el 7% de los niños. Al mes, era  $\geq 2$  en el 95% de los niños y uno y dos años después en el 55% y 48% respectivamente. A los 4 años, sólo el 40% tenía niveles  $\geq 2$ , proporción no diferente ( $p > 0,05$ ) a la observada en el grupo control (22%).

**OBSERVACIONES:** El número de sueros analizados al mes fue de 125 y al año de 73 (58% no analizados). Los sueros estudiados durante el primer año no son los mismos que los estudiados a los 3-4 años, ya que se obtuvieron mediante un muestreo diferente (la proporción de sueros apareados el primer año era el 73% y el 4º año el 57%). Además, los autores no indican cómo seleccionaron a los controles y éstos son de mayor edad. Todo ello puede afectar a la validez interna del estudio. La falta de aleatorización, tanto en la selección de los niños que participaron inicialmente como en la de los que participaron a los 4 años puede afectar a la validez externa del estudio.

**CONCLUSIONES:** La duración de la respuesta a la vacuna es corta en niños de 6-8 años. A los 2 años, menos de la mitad presentan anticuerpos protectores.

**TÍTULO:** Immune response of human infants to polysaccharide vaccines of groups A and C *Neisseria meningitidis*.

**AUTORES:** Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Gotschlich EC.

**FUENTE:** J Infect Dis 1977; 136 (Suppl): S31-5

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Connecticut. Estados Unidos de América.

**DISEÑO:** Estudio de respuesta serológica a pautas de vacunación secuencial con vacuna A y C (varios grupos de 25 a 35 niños). Comparación de título de anticuerpos antes y después de administrar la vacuna a niños de 3, 7 y 12 meses de edad.

**INTERVENCIÓN:** Vacuna polisacárido C y A en secuencias diferentes en 5 grupos de niños. Inmunización primaria con 100 µg de vacuna. Inmunizaciones secundarias a los 7 y 12 meses de edad con dosis de 10, 25 y 100 µg. Revacunación a los 2 años de edad con 100 µg.

**DEFINICIONES:** Se considera seroconversión (respuesta a la vacuna), un cambio en la concentración de anticuerpos de niveles no detectables (<0.1 µg/ml) a detectables, o un aumento  $\geq 2$  veces de los niveles previos.

**ANÁLISIS:** Análisis de títulos de anticuerpos antes y a las 3-4 semanas de la vacunación. Se compara la respuesta por grupos (secuencia de administración), edad, dosis.

**RESULTADOS:** **Respuesta Primaria:** las tasas de seroconversión en niños vacunados a los 3, 7 y 12 meses son, respectivamente del 92%, 100% y 100%. Sólo se alcanzaron niveles  $\geq 2$  µg/ml en niños vacunados a los 12 meses de edad. A los 2 años de edad todos los grupos (independientemente de las pautas de vacunación y las dosis recibidas durante los primeros doce meses) presentan niveles de anticuerpos < 0,4 µg/ml. **Respuesta secundaria:** las inmunizaciones secundarias a los 7 o 12 meses de edad producen respuestas similares o inferiores a las obtenidas con dosis primarias a esas edades. La revacunación a los 2 años de edad produce respuesta en todos los casos, independientemente de las pautas de vacunación y las dosis recibidas durante los primeros doce meses. Todos los grupos alcanzan niveles >2 µg/ml.

#### **CONCLUSIONES**

- Sólo se alcanzan niveles protectores en niños vacunados a partir de los 12 meses de edad.
- La revacunación antes de los 2 años de edad produce respuestas inferiores a las obtenidas tras la primovacunación.
- A los 2 años de edad, la revacunación produce respuestas similares a las obtenidas tras la primovacunación.

**TÍTULO:** Interim report of a controlled field 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).

**AUTOR:** Parke JC, Schneerson R, Robbins JB, Schlesselman JJ.

**FUENTE:** J Infect Dis 1977; 136 (Suppl): S51-6.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Carolina del Norte. Estados Unidos de América.

**DISEÑO:** Ensayo aleatorio controlado, doble ciego, sobre la Eficacia clínica de la vacuna polisacárida de Hib, en 16.000 niños de 2 meses a 5 años. El grupo control recibe polisacárido capsular de meningococo C. En una muestra de 431 vacunados se estudian los títulos de anticuerpos en períodos sucesivos desde la vacunación.

**INTERVENCIÓN:** Vacunación grupo de estudio con polisacárido capsular de Hib(10 µg/ml) y con polisacárido capsular de meningococo C (25 µg) (grupo control) a 16.000 niños de 2 meses a 5 años.

**ANÁLISIS:** Comparación tasas de incidencia de enfermedad (meningitis y septicemia) por Hib entre vacunados Hib y grupo control.

Análisis en muestra aleatoria de vacunados de niveles de anticuerpos para Hib y meningococo C en periodos sucesivos tras vacunación.

**RESULTADOS:**

En los vacunados con polisacárido C, sólo los niños de 5 años de edad alcanzan valores medios de anticuerpos superiores a 2 µg/ml que descienden rápidamente por debajo de este valor a los 6 meses de la vacunación.

**CONCLUSIONES:**

Este estudio está diseñado para valorar la Eficacia clínica de la vacuna Hib.

La información respecto a la respuesta serológica a la administración de polisacárido C se basa en una muestra de aproximadamente 200 vacunados, en los que se toman muestras sucesivas de suero tras la vacunación. Niveles protectores de anticuerpos se observan en niños de 5 años y descienden rápidamente.

**TÍTULO:** Clinical evaluation of group A and Group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants.

**AUTORES:** Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TL, Gotschlich EC

**FUENTE:** J Clin Invest 1975; 56:1536-47.

**CENTRO:** University of Connecticut Health Center, Farmington

**ÁREA GEOGRÁFICA:**EUA

**DISEÑO:** Estudio antes-después

**INTERVENCIÓN:** 396 niños fueron captados mediante contacto telefónico entre 06/72 y 05/73. Los niños fueron vacunados con diferentes dosis de vacuna C (5, 10, 25, 50, 100 y 200 µg) a los 3, 7 y 12 meses de edad. Los vacunados a los 3 meses de edad recibieron una dosis booster a los 7 ó 12 meses de edad. Se recogieron muestras de suero antes de cada dosis y 1 mes después, así como en un grupo de niños no vacunados.

**DEFINICIONES:** **Tasa de seroconversión (TS):** proporción de niños que cambian de niveles indetectables a detectables o duplican el nivel previo.

**ANÁLISIS:** Se estudiaron las reacciones adversas 48 horas después de la vacunación. Se comparó la concentración de anticuerpos (RIA) y las TS obtenidas después de la administración de las dosis primarias y booster.

**RESULTADOS:** La tasa de participación fue del 95%. 25 niños fueron perdidos en el seguimiento.

**Reacciones adversas:** El 90% de las madres proporcionaron información. Se produjeron reacciones adversas en el 9,8% de los niños (reacciones locales: 3,9%, irritabilidad: 5,6%). Se observó una tendencia decreciente con la edad en su aparición. **Respuesta a la dosis primaria:** Menos del 10% de los niños tenían niveles detectables prevacunales. Se observó una TS creciente (no significativa) en todos los grupos de edad al aumentar la dosis de 10 a 100 µg. Con dosis de 5µ la respuesta fue menor y con dosis de 200 µ no fue mayor. La TS tras la administración de una dosis primaria entre 25 y 100 µg fue del 91,8%, 100% y 93,5% en los niños de 3, 7 y 12 meses respectivamente. Sólo en los niños de 12 meses y con dosis de 100 µg los niveles medios fueron  $\geq 2$  µg/ml. **Respuesta a la dosis booster:** La TS a los 7 y 12 meses de edad fue del 42,8% y 76,3% respectivamente, menor que tras la dosis primaria a esas edades ( $p < 0,05$ ). El nivel medio de anticuerpos fue  $< 2$  µ/ml y menor que tras las dosis previas ( $p < 0,05$ ). No se observó correlación entre el nivel de anticuerpos alcanzado con la dosis previa y la respuesta de anticuerpos producida con la dosis booster. **Duración de la respuesta:** El nivel de anticuerpos declinó rápidamente en los niños vacunados a los 3 meses de edad. El 69% de éstos presentaban niveles detectables a los 12 meses de edad, frente al 21% de los no inmunizados ( $p < 0,01$ ). Además, a los 12 meses de edad, no había diferencias significativas entre los niveles alcanzados en los vacunados sólo a los 3 meses y los vacunados a los 3 y 7 meses.

**OBSERVACIONES:** El suero no pudo ser obtenido siempre de todos los niños.

**CONCLUSIONES:** La TS en niños vacunados a los 3 meses es elevada pero de corta duración. La administración de dosis booster produce una respuesta peor que la conseguida con dosis primarias a la misma edad. Los niveles de anticuerpos obtenidos son bajos, por lo que es poco probable que la vacuna C tenga efecto protector en niños muy pequeños.

**TÍTULO:** Duration of antibody responses after vaccination with group C *Neisseria meningitidis* polysaccharide.

**AUTORES:** Brandt BL, Artenstein MS.

**FUENTE:** J Infect Dis 1975;131:S69-S72.

**CENTRO:** Ejército USA.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Estados Unidos.

**DISEÑO:** Estudio antes-después.

**INTERVENCIÓN:** Administración de una dosis de 50 µg de vacuna C a 23 trabajadores de laboratorio voluntarios de 22 a 45 años de edad.

**ANÁLISIS:** Medición de anticuerpos polisacárido C totales (AT) mediante hemaglutinación y de títulos de anticuerpos bactericidas (AB) a lo largo de 5 años

**RESULTADOS:** 19 participantes trabajaban en contacto con el meningococo de cualquier serogrupo y 7 eran portadores nasofaríngeos de meningococo. **Respuesta de AT:** se produjo un aumento  $\geq 4$  veces de los niveles de AT en 22 de 23 voluntarios entre 2 y 4 semanas después de la administración de la vacuna. El nivel medio de AT disminuyó 2-3 veces en el primer año y se mantuvo estable durante los 4 años siguientes. **Respuesta de AB:** el 86% de los participantes mostró respuesta de AB, que se mantuvo durante los 5 años siguientes.

**OBSERVACIONES:** la validez externa del estudio es limitada, ya que se estudió un grupo específico de voluntarios. El número de personas estudiadas es bajo y difieren en el estado de portador nasofaríngeo. El número de muestras de suero estudiadas en cada intervalo de tiempo es variable.

**CONCLUSIONES:** Los autores concluyen que la persistencia de niveles de anticuerpos en el suero 5 años después de la vacunación sugiere que la inmunidad también es duradera.

**TÍTULO:** Immunologic hyporesponsiveness in man to group C meningococcal polysaccharide.

**AUTORES:** Artenstein MS, Brandt BL.

**FUENTE:** J Immunol. 1975; 115 (1): 5-7.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Estados Unidos de América.

**DISEÑO:** Estudio de respuesta serológica a distintos lotes de vacuna y comparación de título de Ac antes y después de administrar la vacuna a jóvenes adultos (reclutas voluntarios). Grupos de 25 a 35 reclutas.

**INTERVENCIÓN:** Vacunación con 50 µg de polisacárido A (5 lotes diferentes) a reclutas voluntarios (día 0) y 50 µg de polisacárido C (1 lote) (día 14). Dos lotes de vacuna A tenían trazas de polisacárido C (0,032 -0,128%).

**ANÁLISIS:** Inmunogenicidad de los distintos lotes de vacuna, medida en ng de antígeno ligado/ 0,05 ml de suero (RABA) a los 14 y 42 días de la vacunación.

**RESULTADOS:**

- A los 14 días de la vacunación con polisacárido A (momento en que son vacunados todos con vacuna C), los individuos que recibieron trazas de C (presente en dos lotes) tienen niveles de Ac ligeramente superiores a los controles (resto de lotes).
- A los 42 días, los que habían recibido trazas de C presentan niveles de Ac mucho menores que los controles (45 vs. 223 ng/ml). La tasa de aumento también es menor (24 veces vs. 84 veces), así como el porcentaje de individuos que al menos duplican su tasa tras la vacunación (75% vs. 98%).

**CONCLUSIONES**

- En adultos, parece que existe supresión o inhibición de la respuesta a la vacuna de polisacárido C, a las 2 semanas de exposición a una reducida dosis previa.
- Los mismos autores indican que tras una vacunación a mayor escala en militares con estas vacunas no se observó aumento de la incidencia de infecciones por meningococo C, y matizan la importancia que esta supresión podría tener.

**TÍTULO:** Serologic response to serogroup C meningococcal vaccine in brazilian preschool children.

**AUTORES:** Amato Neto V, Finger H, Gotschlich EC, Feldman RA, de Avila CA, Konichi SR, Laus WC.

**FUENTE:** Rev Ins Med Trop São Paulo 1974; 16: 149-53.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Brasil

**DISEÑO:** Estudio de respuesta serológica tras administrar vacuna. Comparación de títulos antes y después de la vacunación de 133 niños entre 6 meses y 6 años en un mismo centro.

**INTERVENCIÓN:** Vacunación con 50 µg de vacuna polisacárido C.

**ANÁLISIS:** Análisis de AC totales en µg/ml pre y post-vacunación (28 días). Comparación de respuesta por edades y según títulos prevacunales.

**RESULTADOS:**

En todos los niños se observa un incremento en el título de anticuerpos postvacunales. La respuesta se incrementa con la edad. Solo los niños entre 3 y 6 años (N=26) alcanzan niveles > 2 µg/ml.

| Edad      | n  | Pre-vac          | Post-vac         |
|-----------|----|------------------|------------------|
| 6-11m     | 22 | 0.11 (0.1-0.13)  | 0.69 (0.48-1.01) |
| 12-23 m45 |    | 0.14 (0.12-0.17) | 1.11 (0.81-1.53) |
| 24-35 m40 |    | 0.18 (0.14-0.23) | 1.19 (0.85-1.69) |
| 3-6 años  | 26 | 0.21 (0.16-0.28) | 2.29 (1.47-3.58) |

Los niños con títulos de Ac previos a vacunación mayores alcanzan niveles superiores de Ac postvacunales. La diferencia solo es significativa en niños de 2 años:

|                           | n  | post-vac         |
|---------------------------|----|------------------|
| Niv Pre-vac < 0.1 µg/ml : | 19 | 0.68 (0.45-1.04) |
| Niv Pre-vac > 0.1 µg/ml : | 21 | 1.99 (1.28-3.10) |

**CONCLUSIONES**

- La respuesta de Ac ante vacunación se incrementa con la edad.
- En menores de 3 años, la repuesta alcanzada es menor de 2 µg/ml.

**TÍTULO:** Antibody response to meningococcal polysaccharide vaccines.

**AUTORES:** Brandt BL, Artenstein MS, Smith CD.

**FUENTE:** Infection and Immunity 1973;8 (4);590-596.

**CENTRO:** US Army Medical Laboratory. Fort Baker. California.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Estados Unidos de América.

**DISEÑO:** Estudio de la respuesta inmune a vacuna de polisacárido C (19 lotes) y A (5 lotes) en grupos de 18-50 reclutas por lote. Comparación de la respuesta inmune antes-después de la vacunación.

**INTERVENCIÓN:** Administración de una dosis de 50 microgramos de vacuna meningocócica de polisacárido capsular A y C.

**DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS:** Mediante IHA (hemaglutinación indirecta) y RABA (radioactive antigen binding assay). Comparación de anticuerpos antes y después (2 semanas) de vacunación.

**RESULTADOS:** Amplia variación en la respuesta inmune individual con todos los lotes de vacuna testados. La media geométrica del incremento en el título de anticuerpos en los lotes de vacuna C es entre 258 y 389 nanogramos de AG ligado (RABA).

Elevado coeficiente de correlación entre resultados obtenidos por IHA y RABA (0,928  $P < 0.001$ ) en los lotes de vacuna C.

Estabilidad de la vacuna C a lo largo de tres años de almacenamiento a 4°C. Con los 5 lotes de vacuna evaluados el 83-95% de los sujetos presentan un incremento en el título de anticuerpos superior a 10 veces el basal.

No se observan diferencias en la respuesta a un rango de pesos moleculares de polisacárido C de 520.000 a 2 millones.

**CONCLUSIONES:** Todos los lotes de vacuna C testados, producidos por distintos laboratorios y con distintas fechas de producción (durante tres años) proporcionan altos niveles de seroconversión en adultos jóvenes.

**TÍTULO:** Response of children to *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccines

**AUTORES:** Monto AS, Brandt BL, Artenstein MS.

**FUENTE:** J Infect Dis 1973; 127 (4): 394-400

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Michigan (EUA).

**DISEÑO:** Comparación de títulos de anticuerpos antes y después de la administración de vacuna AC.

**INTERVENCIÓN:** Administración de vacuna polisacárida AC, previo consentimiento paterno, a niños de 2-6 años con retraso mental internados en dos residencias situadas en las ciudades de Coldwater y Lapeer. Se administró aleatoriamente dosis de 5, 25 y 100 µg de vacuna a 64 niños de Coldwater y dosis de 50 y 25 µg a 38 niños de Lapeer. Se recogieron muestras de suero después de la vacunación, a las 4 y 10 semanas en Coldwater y a las 3 y 6 semanas en Lapeer.

Se administró una segunda dosis a las 37 semanas de la dosis primaria a 49 niños, a dosis de 5, 25 y 100 µg. Se recogieron muestras de suero a las 2 y 6 semanas.

Se tomaron 24 adultos como control.

**ANÁLISIS:** Se midió la producción de anticuerpos como Ng de ácido siálico que une el suero (RABA). Se analizó por grupos de edad la producción de anticuerpos según dosis y la proporción de niños cuyos anticuerpos aumentan de forma significativa tras la dosis [↑ anticuerpos (%)].

**RESULTADOS:**

| Dosis | n            | Pre-vac | A las 3-4 sem | A las 6-10 sem | ↑ anticuerpos (%) |
|-------|--------------|---------|---------------|----------------|-------------------|
| 5     | 22           | 1.68    | 19.8          | 13.0           | 59.1              |
| 25    | 20           | 2.53    | 49.9          | 26.2           | 90.0              |
| 50    | 19           | 1.62    | 59.2          | 44.0           | 94.7              |
| 100   | 22           | 3.09    | 155.4         | 112.3          | 100               |
| 250   | 19           | 1.68    | 161.0         | 94.9           | 100               |
| 50    | 24 (adultos) |         | 372.4         |                |                   |

| Dosis | n  | Pre vac. | A las 2 sem | A las 6 sem | ↑ anticuerpos (%) |
|-------|----|----------|-------------|-------------|-------------------|
| 5     | 17 | 4.84     | 69.4        | 54.6        | 94.1              |
| 25    | 16 | 9.46     | 101.4       | 74.0        | 87.5              |
| 100   | 17 | 51.2     | 192.3       | 169.8       | 76.5              |

La menor respuesta se obtuvo en niños de 2 a 3 años (29,3 ng), mientras que esta fue mayor en niños de 5 a 6 años (91,8 ng).

**OBSERVACIONES:** Se obtuvo el consentimiento informado para la administración de la dosis primaria en el 60% de los participantes. De ellos, sólo 49 recibieron la dosis secundaria. La medida de los anticuerpos (ng de ácido siálico/ml) es poco comparable con otros estudios. No se indica el nivel considerado protector.

**CONCLUSIONES**

- Dosis mayores de vacuna inducen mayor respuesta de anticuerpos. Con 100 µg se obtiene respuesta máxima.
- La respuesta depende de la edad (menor entre 2-3 años).
- Revacunación: La respuesta es mayor cuando los niveles previos de anticuerpos son mayores y al aumentar la edad.

**TÍTULO:** Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human infants.

**AUTORES:** Goldschneider I, Lepow ML, Gotschlich EC, Mauck T, Bachi F, Randolph M.

**FUENTE:** J infect Dis 1973; 128(6): 769-76.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Connecticut. Estados Unidos de América.

**DISEÑO:** Estudio de respuesta serológica a vacunación y comparación de Ac antes y después de la vacunación en niños entre 3 y 18 meses.(53 niños).

**INTERVENCIÓN:** Vacuna polisacárida C. Vacunación con dosis de 12.5, 25, 50 y 100 µg en niños de 3 meses y dosis de 50 µg en niños de 7 a 18 meses. Algunos de 3 meses fueron revacunados a los 7 y/o 18 meses con 50 µg. **ANÁLISIS.** Análisis de títulos de Ac antes y a las 3-4 semanas de la administración de las dosis vacunales.

**RESULTADOS:**

| edad | (n)  | Respuesta 1ª | Respuesta 2ª | Respuesta 3ª |
|------|------|--------------|--------------|--------------|
| 3m   | (25) | <0.12 →0.71  | 0.25 → 0.35  | 0.20 → 2.21  |
| 7m   | (9)  | <0.11 →1.29  | 0.21 → 0.85  |              |
| 18m  | (19) | <0.12 → 3.11 |              |              |

**OBSERVACIONES:** Los resultados se basan en un número de participantes muy pequeño.

**CONCLUSIONES**

- La respuesta aumenta con la edad. No se alcanzan niveles protectores hasta los 18 meses de edad.
- No se aprecia efecto de memoria inmunológica. No hay diferencias en el título de anticuerpos producido a los 18 meses por una primera, segunda o tercera dosis.

**TÍTULO:** Meningococcal infections. 5. Duration of polysaccharide-vaccine-induced antibody.

**AUTORES:** Artenstein MS.

**FUENTE:** Bull World Health Organ 1971;45:291-293.

**ÁREA GEOGRÁFICA:** Estados Unidos.

**DISEÑO:** Estudio antes-después.

**INTERVENCIÓN:** Administración de 50 µg de vacuna C a 8 trabajadores de laboratorio voluntarios de 25-45 años en contacto con el meningococo.

**ANÁLISIS:** Medición de los niveles de anticuerpos mediante hemaglutinación a lo largo de 18n meses.

**RESULTADOS:** Se produjo un aumento de anticuerpos significativo una semana después de la vacunación, alcanzando niveles máximos entre 1:128 y 1:2048 a las 2-8 semanas. A los 14 a 18 meses el título de anticuerpos había disminuido entre 2 y 8 veces, con una titulación media de 1:64 frente a 1:2 prevacunal.

**OBSERVACIONES:** El número de participantes en el estudio es muy pequeño. Las características del grupo estudiado, con una alta probabilidad de exposición a portadores nasofaríngeos de meningococo, limita la validez interna y externa del estudio.

**CONCLUSIONES:** La respuesta inmunológica a la vacuna alcanza niveles máximos a las 2-8 semanas y persiste más de 14 meses.

**TÍTULO:** Cutaneous Reactions and Antibody Response to Meningococcal Group C Polysaccharide Vaccines in Man

**AUTORES:** Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Branche WC, Harkins C.

**FUENTE:** J Infect Dis 1970;121:372-377.

**CENTRO:** Walter Reed Army Institute of Research

**AREA GEOGRÁFICA:** Estados Unidos.

**DISEÑO:** Estudio antes-después

**INTERVENCION:** Administración de 50 µg de vacuna C a un grupo de reclutas voluntarios .

**ANÁLISIS:** Se estudia el efecto de la dosis (30 voluntarios), de diferentes rutas de inoculación (83 voluntarios) y de la revacunación (20 voluntarios). La respuesta de anticuerpos se midió mediante hemaglutinación.

**RESULTADOS:** **Efecto de la dosis:** la administración de 10, 50 ó 100 µg de vacuna no produjo en ningún caso reacciones sistémicas. La administración de 50 ó 100 µg produjo en todos los casos reacción local que cedió a las 48 horas. Se produjo un aumento del título de anticuerpos  $\geq 4$  veces en el 100% de los casos que recibieron 50 ó 100 µg y en el 89,2% de los casos que recibieron 10 µg. **Efecto de las diferentes rutas de inoculación:** la administración de 50 µg de vacuna por vía intradérmica (30 voluntarios), subcutánea con aguja (23 voluntarios) y subcutánea con pistola (30 voluntarios) produjo eritema local en el 100%, 66% y 26% de los casos respectivamente. En ningún caso se produjeron reacciones sistémicas. En todos los participantes se produjo un aumento de anticuerpos a las 2 semanas, sin diferencias significativas según la ruta de inoculación. **Efecto de la revacunación:** Se produjo un aumento de anticuerpos  $\geq 4$  veces en el 23,1% de los participantes que recibieron una segunda dosis a las 3-4 semanas (13 voluntarios) y en el 14,3% de los que recibieron una segunda dosis a las 8 semanas (7 voluntarios).

**OBSERVACIONES:** El estudio se basa en un número muy bajo de participantes y éstos son voluntarios, lo que limita la validez externa del estudio.

**CONCLUSIONES:** La respuesta inmunológica no depende de la ruta de administración, si bien la vía subcutánea produce menos reacciones adversas locales. La revacunación al mes ó a los 8 meses de la dosis primaria no parece ser eficaz.