

ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA. DISEÑOS Y METODOLOGÍA.

EFECTIVIDAD DE LA SEROCONVERSIÓN DE LA VACUNA FRENTE A *NEISSERIA MENINGITIDIS* SEROGRUPO C, Y DURACIÓN DE LOS NIVELES DE ANTICUERPOS EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EXTREMADURA

Julián Mauro Ramos Aceitero.

Servicio Territorial del Bienestar Social de Cáceres. Junta de Extremadura.

METODOLOGÍA

Procurando seguir la filosofía de esta jornada, en el sentido de mostrar la metodología utilizada, esta exposición contará de una manera más o menos cronológica los pasos que se han ido dando, desde que la Dirección General de Salud Pública de Extremadura decidió realizar este estudio hasta el día de hoy, y el resultado que se ha obtenido en la práctica.

Así, una vez decidida la vacunación masiva de los niños y adolescentes de la Comunidad Autónoma (CA) frente a *Neisseria meningitidis* de los serogrupos A y C, que se realizaría a lo largo del mes de octubre de 1997, se planteó la conveniencia de un estudio para evaluar la efectividad de la vacuna, ya que la información al respecto parecía poco clarificadora e incluso contradictoria según los estudios previos, la información de los propios laboratorios fabricantes y el propio informe de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria, no ya sobre la eficacia de la protección conferida por la vacuna, sino fundamentalmente sobre la duración de ésta, ante la posibilidad de

tener que tomar la decisión de revacunar o no, antes de la próxima temporada epidémica de enfermedad meningocócica, y, en su caso, a quien.

En consecuencia, los objetivos planteados en el estudio fueron:

- evaluar la efectividad de la seroconversión tras la vacunación.
- evaluar la posible diferencia de esta efectividad en función de la edad en la administración.
- evaluar la protección conferida a lo largo de un año.

Para conseguir estos objetivos se planteó realizar un estudio prospectivo de base poblacional, que comenzaría justo antes de la campaña de vacunación masiva y que consistiría en una encuesta de seroconversión o de respuesta a la vacuna, es decir personas que no presentando inmunidad previa, sí la presentan tras la administración de la vacuna, y un seguimiento de los niveles de anticuerpos conseguidos durante 12 meses.

El estudio se realizaría, obviamente, en la población que sería objeto de la campaña de vacunación y que, como en otras Comunidades Autónomas (CCAA) es la residente en la Comunidad, comprendida entre 18 meses y 19 años de edad cumplidos. A los efectos del estudio, esta población se dividió en tres

Correspondencia:
Julián Mauro Ramos Aceitero
Servicio Territorial del Bienestar Social de Cáceres
Junta de Extremadura
Plaza Alférez Provisional, s/n
10071 Cáceres
Correo Electrónico: MRamos@bs.juntaex.es

grupos de edad: de 18 meses a 4 años, de 5 a 9 años y de 10 a 19 años, en base a la información bibliográfica previa sobre la diferente respuesta a la vacuna en estas edades. Esta división etaria es idéntica a la realizada en otras CCAA, para poder facilitar las comparaciones de los resultados. Se rechazarían aquellas personas que, habiendo resultado elegidas para participar, padecieran algún proceso o mantuvieran algún tratamiento que pudiera alterar la normal respuesta inmune, así como las que hubieran sido vacunadas previamente frente a *Neisseria meningitidis* del serogrupo C.

En cuanto al tipo de determinación de anticuerpos que se realizaría, nos pusimos en contacto con laboratorio de referencia de meningococos del Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias (CNMVIS) de Majadahonda, Madrid, dependiente del Instituto de Salud Carlos III, a fin de que las determinaciones se realizaran por este laboratorio mediante la firma de un convenio, y se decidió que los análisis se limitarían a la medición de anticuerpos con actividad bactericida, por dos razones, por que se supone que son los que protegen efectivamente, y por que realizar anticuerpos totales dificultaría considerablemente el trabajo de laboratorio.

Esta determinación se realizará en muestras de suero obtenidas antes de la vacunación, al mes de la vacunación y a los 12 meses de la misma en todos los grupos de edad y, además, a los 6 meses en el grupo de menor edad.

El análisis estadístico, para el que contamos con la colaboración del Centro Nacional de Epidemiología, a través del Programa de Epidemiología Aplicada de Campo, se realizará estimando la proporción de vacunados seroconvertidos al mes de la vacunación, y la de los que mantienen niveles adecuados de protección a los 6 y 12 meses, con intervalos de confianza al 95%. Sobre qué niveles de anticuerpos son los considerados

protectores y por qué, me remito a la exposición del Dr. Julio A. Vázquez.

Se decidió que el trabajo de campo en sí, es decir la toma de las muestras necesarias de sangre, se realizara en los equipos de atención primaria (EAP) de las zonas básicas de salud que resultaran elegidas para participar en el estudio. En ellos se citarían a los participantes seleccionados, en los propios consultorios locales o centros de salud, en los cuales se les tomarían una muestra de sangre total de al menos 3 ml., la cual se centrifugaría en el propio consultorio o centro de Salud, y posteriormente se obtendría al menos 1 ml. de suero, que sería remitido a los laboratorios provinciales de Salud Pública correspondientes de Badajoz o Cáceres, debidamente codificado para su identificación. Estos laboratorios provinciales procederían a la separación de las muestras en partes alícuotas y su congelación a menos 80 grados centígrados (-80°C) hasta su remisión al CNMVIS para su procesamiento.

El siguiente paso fue el diseño del estudio propiamente dicho. Aunque el estudio es de base poblacional, y por tanto la población diana teórica estaría compuesta por todos los habitantes de Extremadura con edad entre 18 meses y 19 años, en la práctica no era posible obtener de manera efectiva un listado censal, por ello se decidió seleccionar la muestra de participantes de los listados de tarjeta sanitaria obrantes en las gerencias de área del Insalud ya que en ellos se incluyen datos de domicilio y teléfono y, en Extremadura, su cobertura se acerca al 100% de la población.

Por lo tanto la población elegible sería la asistida por el sistema público con tarjeta sanitaria y residente en la CA a fecha 1 de septiembre de 1997 y, obviamente, que hubieran sido vacunados durante la campaña de vacunación. Se excluirían del estudio aquellas personas que, habiendo resultado elegidas, presentasen algún proceso que pudiera alterar la respuesta inmune, y los que hubieran sido previamente vacunados.

Para la selección aleatoria de la muestra de esta población de elegibles, se diseñó un muestreo por conglomerados, bietápico y, en principio, equi-probabilístico. En una primera etapa se seleccionaron 10 de las 97 zonas de Salud de la CA, como unidades primarias de muestreo. En una segunda etapa se seleccionaron los participantes o unidades elementales de muestreo, en cada una de estas 10 zonas de Salud, en número proporcional a la población de cada zona y grupo de edad, hasta obtener el tamaño mínimo necesario.

Una vez seleccionados los participantes, les fue remitida una carta a los padres o tutores en las que se les explicaba en que consistía el estudio y se les pedía su participación. Esta carta estaría seguida de una conversación telefónica a fin de confirmar la participación y cumplimentar un cuestionario para decidir si era finalmente admitido al estudio, citándoles para el día y hora de la extracción de la muestra de sangre.

El tamaño muestral que se estimó como mínimo necesario para el estudio fue de 73 personas por grupo de edad a estudiar, aplicando la conocida fórmula del muestreo aleatorio simple, a la que se le añadió un efecto de diseño de 1,5 dando un tamaño final de 110 en cada grupo de edad. Esta estimación se realizó bajo las siguientes premisas: proporción esperada de seroconvertidores del 95%, error absoluto del 5% (lo que supone un error relativo de menos del 6%), nivel de significación estadística del 95%. En realidad, se eligió un número aproximadamente cuatro veces mayor de posibles participantes a fin de poder soportar bajas tasas de respuesta y de participación, que esperábamos rondaran el 50%.

Todo lo dicho hasta ahora era lo que se esperaba según el diseño teórico del estudio, vamos ahora a ver el resultado obtenido en práctica. La primera pregunta que nos hicimos fue si podíamos considerar representativa a la muestra obtenida. Creemos que sí ya que por una parte la distribución de las

Zonas de Salud elegidas aleatoriamente fue heterogénea, con representación tanto urbana como rural, y por otra la población elegible (inscrita en tarjeta sanitaria) se aproxima mucho a la teóricamente en estudio (la población general de la CA) ya que la cobertura media de la tarjeta sanitaria en Extremadura supera el 95% de la población según las estimaciones de las Gerencias Área del Insalud; las coberturas estimadas por nosotros para las 10 zonas de salud participantes, en base a datos del censo de 1991, resultaron ser aun mayor, del 96,91%. Es decir, sólo un 3,1% de la población diana no era elegible a priori.

En cuanto a la tasa de respuesta superó las expectativas, alcanzando globalmente el 76%, al igual que la tasa de participación que, aunque presentó un valor menor, del 63,5%, también superó lo que esperábamos. Ambas fueron inversamente proporcional al tamaño de la localidad, esto es, fue mayor (prácticamente el 100%) en las localidades más pequeñas, y menor (alrededor del 50%) en las localidades más grandes, y diferentes de una zonas a otras.

Por esto, y a pesar de que el diseño originalmente pretendía obtener una muestra equi-probabilística, al no ser el número de participantes por cada zona de Salud proporcional a las poblaciones respectivas, hemos obtenido una muestra no equi-probabilística con el siguiente tamaño total:

- Grupo de edad de 18 meses a 19 años: 178 participantes.
- Grupo de edad de 5 a 9 años. 193 participantes.
- Grupo de edad de 10 a 19 años: 179 participantes.

Todos ellos superiores al que habíamos estimado como tamaño mínimo necesario. Este número de participantes ya se ha visto reducido en la segunda toma, la realizada al mes de la vacuna, entre un 2 y un 6%, debido a los problemas para la obtención de la

muestra de sangre la primera vez, es decir, niños a los que hubo extraer varias muestras y sus padres han decidido no continuar en el estudio, a pesar de lo cual existe población suficiente para el estudio.

Ya que la muestra resultó no equi-probabilística, nos veremos obligados a realizar las ponderaciones oportunas, aplicando la fórmula según la cual la ponderación o peso de cada elemento de la muestra, es igual al inverso de la probabilidad de ser elegido como participante. Para estimar cuanta población representa nuestra muestra hemos realizado la suma de todas las ponderaciones de cada una de las unidades elementales de muestreo resultando un total de 281.736 personas, que comparada con la que sería la población en estudio estimada sobre el censo de 1.991 de 265.098 personas, parece demostrar que la muestra elegida tiene el suficiente poder estadístico.

En conclusión, creemos que el planteamiento o diseño teórico del estudio nos ha permitido obtener una muestra representativa, ahora bien este diseño, como todos, ha tenido sus ventajas y sus inconvenientes.

La principal ventaja, a la hora de utilizar el registro de tarjeta sanitaria, ha sido su accesibilidad (el Insalud, no transferido en Extremadura, no sólo no ha puesto ningún problema sino, al contrario, nos ha facilitado la tarea, dependiendo siempre de la disponibilidad de sus trabajadores), su facilidad de manejo al estar informatizado que, incluso, ha permitido obtener directamente un listado aleatorio, y su relativa exactitud, ya que las personas tienden a inscribirse donde recibe el servicio independientemente de otras consideraciones, lo que facilita la adscripción del participante a una población de referencia.

Pero también ha presentado dificultades, precisamente una de ellas ha sido esta exactitud relativa y no completa. Así, hemos comprobado la existencia de adscripciones a una zona de Salud diferente a la del lugar de residencia de la persona en centros de

Salud urbanos debido a la libre elección de médico, lo que ha dificultado el contactar con los padres, que unido a los errores en las direcciones postales y en los números de teléfono que figuraban, e incluso al hecho de que en contados casos estos no figuraban, ha imposibilitado, o al menos dificultado, el contactar con los padres.

Este problema se solucionó en las poblaciones pequeñas gracias a los contactos personales de los médicos de los EAP con sus pacientes, pero no así en las zonas urbanas, en las que el contacto ha sido únicamente telefónico, encontrándonos a veces que no contestaba nadie al teléfono o lo hacía la abuela u otro pariente, etc.

Hemos de señalar el error que cometimos al no incluir en las cartas un número de teléfono de contacto al que los padres pudieran llamar, de hecho algunos padres se han puesto en contacto con nosotros consiguiendo el teléfono por la guía telefónica, pero una vez terminado el trabajo de campo.

Una dificultad añadida ha sido la relativa premura de tiempo con la que se realizó esta fase del trabajo, dado que la primera muestra de sangre debía obtenerse antes del comienzo de la campaña de vacunación el 1 de octubre, que los padres tenían mucha prisa por vacunar a los niños y que, por diferentes razones, no se comenzó la selección de los participantes hasta primeros de septiembre, prácticamente se realizó en un mes.

Por último, la recogida de las muestras de sangre, también nos causó dificultades, el tener que pinchar a los niños ha hecho que bastantes padres se negaran, a otros ha sido imposible tomarles la muestra tras varios intentos, o se les acabó tomando la primera muestra tras varios pinchazos y han abandonado el estudio en la segunda muestra, y en algunos de los centros salud elegidos no había centrifugadoras por lo que hubo que establecer un sistema de recogida y transporte de la sangre entera hasta los laboratorios o la toma de muestra directamente en ellos.