

ESTUDIO GENERAL**LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA, 1990-1997. CAMBIO EN SU PATRÓN EPIDEMIOLÓGICO*****Salvador de Mateo Ontañón**

En representación del grupo para el estudio de la enfermedad meningocócica en España, constituido por:

MO Ladrero (Aragón); I Huerta (Asturias); A Galmés, F González, A Nicolau. (Balears); A García (Canarias); JM Díaz, J Urbina (Castilla-La Mancha); FJ Carrillo (Ceuta); JM Ramos (Extremadura); MS Fernández (Galicia); F Robles (Melilla); A García, ML Gutiérrez (Región de Murcia); M Urtiaga (Navarra); E Ramalle, Lezaun ME (La Rioja); T Pelayo (Cantabria); E Regidor (Ministerio de Sanidad y Consumo); S Mateo, R Cano (Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III); García J (Andalucía); C Ruiz-Cosín (Castilla y León) y A Domínguez (Cataluña).

(*) Proyecto FIS 98/0079-01.

RESUMEN

Fundamento: En España, la presentación de la enfermedad meningocócica en la década de los años ochenta estuvo estrechamente ligada al predominio de *N. meningitidis* serogrupo B. Esta situación cambió a principios de los años noventa, constatándose una tendencia creciente de cepas del serogrupo C en los aislamientos realizados en algunas zonas del país y un aumento de la incidencia de la enfermedad, a partir de la temporada 1995-1996. El objetivo de este trabajo es caracterizar el patrón epidemiológico de la enfermedad meningocócica en España durante el período 1990-97 y, en particular, el causado por el fenotipo C:2b:P1.2,5 en este período de cambio etiológico.

Métodos: Estudio retrospectivo de los casos incidentes de enfermedad meningocócica en el territorio español, excepto las CC AA de Andalucía, Cantabria, Madrid, País Vasco y Valencia, durante el período 1990-1997. Los datos epidemiológicos se han obtenido del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO), a través de la notificación individualizada de casos, y los datos microbiológicos del Laboratorio de Referencia de Meningococo (LRM) del Centro Nacional de Microbiología.

Resultados: La incidencia de enfermedad meningocócica en el período estudiado, 1990-1997, fue de $3,81 \times 10^{-6}$ personas-año, aumentando 0,1851 casos por 100.000 habitantes por año. A partir de 1995, la incidencia por serogrupo C prácticamente se triplicó con respecto al período anterior, con una tasa de incidencia en 1997 de 2 casos por 100.000 habitantes. Este aumento fue en gran parte debido a la emergencia del fenotipo C:2b:P1.2,5, que ese mismo año llegó a alcanzar una incidencia de 1 caso por 100.000 habitantes. El aumento de incidencia afectó a todas las edades, pero fue sobre todo significativo en el grupo de 5-19 años (tasa de crecimiento anual: 13,3%; $P < 0,001$). También se constató un incremento en el número de brotes declarados y casos asociados a los mismos. La tasa de letalidad global fue de 7,7% (intervalo de confianza al 95%: 7,0-8,4), y la letalidad asociada al fenotipo C:2b:P1.2,5 fue significativamente más elevada que la del serogrupo B elegido de referencia (odds ratio: 1,69; IC 95%: 1,05-2,71), previo ajuste de edad, sexo, forma clínica y año.

Conclusiones: El patrón de la enfermedad meningocócica en el territorio estudiado, durante 1990-1997, se ha caracterizado por un aumento de la incidencia del serogrupo C, en especial del fenotipo emergente C:2b:P1.2,5. Junto a este aumento se ha observado un desplazamiento de la incidencia a grupos de edad más elevados, tendencia a agregaciones temporo-espaciales de casos y un aumento de la letalidad asociado al nuevo fenotipo. Este patrón es característico de situaciones epidémicas de enfermedad meningocócica por el serogrupo C.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica. Morbilidad. Mortalidad.

ABSTRACT**Meningococcal Disease in Spain, 1990-1997. Change in the Epidemiological Pattern**

Background: In Spain, the presentation of meningococcal disease in the 1980s was closely linked to the predominance of *N. Meningitidis* serogroup B. This situation changed at the beginning of the 1990s, observing a growing trend of serogroup C strains in the isolation procedures carried out in some areas of the country, together with an increase in the incidence of the disease starting in the 1995-1996 season. The purpose of this study is to characterise the epidemiological pattern of meningococcal disease in Spain during the 1990-97 season and, in particular, where the disease was caused by the phenotype C:2b:P1.2,5 in this period of etiological change.

Methods: Retrospective study of the cases of meningococcal disease in Spain, with the exception of the Autonomous Communities of Andalusia, Cantabria, Madrid, Basque Country and Valencia, between 1990-1997. The epidemiological data were obtained from the Compulsory Disease Reporting system, through individualised notification of cases, and the microbiological data from the Meningococcus Reference Laboratory of the National Microbiology Centre.

Results: The incidence of meningococcal disease in the period studied, 1990-1997, was 3.81×10^{-6} person-years, increasing by 0.1851 cases per 100,000 inhabitants per year. Starting in 1995, the incidence caused by serogroup C practically tripled with respect to the preceding period, with a rate of incidence in 1997 of 2 cases per 100,000 inhabitants. This increase was to a large extent due to the emergence of the phenotype C:2b:P1.2,5, which in that same year registered an incidence of 1 case per 100,000 inhabitants. The increase in incidence affected all age groups, but was particularly significant in the 5-19 year-old group (annual rate of growth: 13.3%; $P < 0.001$). It was also found that there was an increase in the number of outbreaks reported and cases associated to them. The overall mortality rate was 7.7% (95% confidence interval: 7.0-8.4), and the mortality associated with the phenotype C:2b:P1.2,5 was significantly higher than that of the serogroup B chosen as reference (odds ratio: 1.69; 95% CI: 1.05-2.71), following adjustment for age, sex, clinical form and year.

Conclusions: The pattern of meningococcal disease in the territory studied, during 1990-1997, was characterised by an increase in the incidence of serogroup C, particularly the emerging phenotype C:2b:P1.2,5. Together with this increase, a displacement of the incidence to higher age groups was observed, together with a tendency towards temporospatial aggregations of cases and an increase in the mortality associated with the new phenotype. This pattern is characteristic of epidemic situations of meningococcal disease caused by serogroup C.

Key Words: Meningococcal disease. Morbidity. Mortality.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad meningocócica continúa siendo un importante problema de salud en todo el mundo. La presencia de casos esporádicos o agrupaciones de casos (clusters) origina gran preocupación y alarma en las comunidades donde se detectan, debido a la relativamente alta letalidad de ciertas formas clínicas¹.

El comportamiento epidemiológico de la infección meningocócica está asociado estrechamente al serogrupo predominante²⁻³ de *Neisseria meningitidis*: el serogrupo A causa importantes epidemias en el África subsahariana y otras áreas del mundo en desarrollo; el serogrupo B, responsable de la infección en muchos países desarrollados en las últimas décadas, suele relacionarse con una mayor presencia de casos esporádicos y, por último, el serogrupo C, cuya incidencia ha ido aumentando en algunos países en esta última década, produce sobre todo brotes y, ocasionalmente, epidemias.

En España, la presentación de la enfermedad en la década de los años ochenta estaba estrechamente ligada al predominio del serogrupo B con la aparición de casos esporádicos y pequeños clusters⁴. No obstante, desde el inicio de los años noventa se observó una tendencia creciente de cepas del serogrupo C en los aislamientos realizados en algunas zonas del oeste del país⁵, no acompañada de una elevación de las tasas de incidencia. En algunas de estas zonas la situación cambió drásticamente en la temporada 1995-96, constatándose un aumento de la incidencia⁶⁻⁸ y un predominio de *N.meningitidis* serogrupo C, especialmente, la cepa subtipo C:2b:P1.2,5⁹.

Estos hechos continuaron durante la temporada 1996-97 y se extendieron a zonas limítrofes, lo que llevó a la realización de campañas de inmunización masivas con vacuna de polisacáridos. Ahora bien, aunque existía un consenso sobre la conducta de actuación frente a brotes institucionales y comunitarios localizados de enfermedad meningocócica por serogrupo C^{1,10,11}, el control de esta nueva situación en nuestro país, con una evidente agregación temporal y espacial de los casos y

relativamente pocos casos secundarios entre contactos directos de los pacientes, suscitó múltiples interrogantes. Las experiencias de otros países en el control de epidemias semejantes¹²⁻¹⁵ reflejaban que a la hora de tomar una decisión se valoró, además del aumento de la incidencia de la enfermedad a partir de un determinado nivel, la detección de cambios en el patrón epidemiológico de la misma, sugyentes de una falta de inmunidad natural en la población a riesgo^{2,12}. El desplazamiento de la incidencia hacia grupos de edad más avanzada, la tendencia a una mayor constatación de agregaciones de casos y el aumento de la mortalidad —cambios asociados a la emergencia de cepas nuevas— son signos puestos de manifiesto en muchas de estas situaciones¹². De hecho, se ha llegado a sugerir que la virulencia del agente está más relacionada con una cepa en particular que con un determinado serogrupo².

El presente trabajo se ha planteado como objetivo caracterizar el patrón epidemiológico de la enfermedad meningocócica en España durante el período 1990-97 y, en particular, el causado por el fenotipo C:2b:P1.2,5 en este período de cambio etiológico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuentes de datos

Los datos sobre incidencia de enfermedad meningocócica en el período 1990-1997 se han obtenido del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). En España se dispone de datos sobre la incidencia de esta enfermedad a través de la declaración obligatoria de casos que se instauró en 1901 (rúbrica: *meningitis cerebrospinal epidémica*). Posteriormente, a partir de 1981, se siguió con la declaración, pero se sustituyó ese término por el de *infección meningocócica*, con el fin de englobar las meningococemias sin manifestaciones meníngeas. En 1996, tras la puesta en marcha de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica¹⁶, se cambió otra vez el término por el más preciso de *enfermedad meningocócica* y se adoptaron definiciones de caso para la vigilancia¹⁷, que han sido usadas retros-

pectivamente para este estudio. Se ha considerado **caso confirmado** un aislamiento de *Neisseria meningitidis* de un sitio normalmente estéril en una persona con enfermedad clínica compatible (meningitis o meningococemia), mientras que **caso sospechoso/probable** es aquél compatible con la definición clínica de caso. Se han incluido todos los casos notificados al sistema EDO, con la excepción de aquellos procedentes de tres comunidades autónomas que no participaron en el estudio —Madrid, País Vasco y Comunidad Valenciana—.

Los Servicios de Vigilancia Epidemiológica de las comunidades autónomas que participaron en el estudio investigaron diversas características de los casos notificados. Concretamente, las variables recogidas han sido: edad, sexo, fecha de notificación y de inicio de síntomas, tipo de caso, datos de laboratorio (serogrupo, serotipo y subtipo), forma clínica, evolución, antecedentes de vacunación y datos sobre forma de presentación del caso (caso esporádico o perteneciente a cluster o brote). Los datos de serogrupo, serotipo y subtipo se obtuvieron después de enlazar la información epidemiológica de cada caso con los datos microbiológicos disponibles en el Laboratorio de Referencia de Meningococo (LRM) del Centro Nacional de Microbiología. Ese laboratorio recibe aislamientos de *Neisseria meningitidis* de laboratorios clínicos para confirmación y determinación de serotipo y subtipo. Posteriormente, se remitió al Centro Nacional de Epidemiología la información individualizada anónima de todos los casos notificados de enfermedad meningocócica en el territorio de estudio. No obstante, en los resultados que se presentan no están incluidas Andalucía y Cantabria, porque en la fecha de redacción de este trabajo todavía no se habían recibido los datos de esas comunidades autónomas.

Análisis de datos

La evolución de la incidencia notificada de enfermedad meningocócica en el territorio estudiado se ha analizado mediante un ajuste por regresión exponencial y el cálculo de la tasa de crecimiento anual constante. Para estimar un posible sesgo de declaración en el sistema de

vigilancia durante el período analizado, se ha comparado el número de casos notificados con el número de enfermos hospitalizados con diagnóstico definitivo de enfermedad meningocócica, utilizando para ello un ajuste de regresión lineal y la comparación de sus coeficientes de regresión¹⁸. Los datos sobre el número de pacientes hospitalizados por esta enfermedad se han obtenido de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria (EMH).

También se han calculado las tasas de incidencia específicas por edad y por los distintos serogrupos y subtipos identificados. Para evaluar la tendencia de la enfermedad por grupos de edad, se ha utilizado un modelo log-lineal de Poisson¹⁹ analizando tanto el efecto de la edad y año en las tasas de incidencia como la posible interacción entre ambas variables. En el cálculo de las tasas de incidencia, se han usado estimaciones de población a mediados de año proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

Igualmente, se ha estudiado la evolución del número notificado de brotes y casos asociados a los mismos, incluyendo en el análisis tanto brotes (presencia de dos o más casos de infección meningocócica atribuibles al mismo serogrupo, relacionados en el tiempo y en el espacio) como clusters (presencia de dos o más casos relacionados, confirmados o no, sin contradicciones entre los serogrupos identificados). Para testar diferencias entre variables medidas en escala nominal se ha utilizado la prueba de X^2 , con o sin corrección de Yates, y para variables medidas en escala de intervalo se ha utilizado el análisis de varianza de 1 vía.

Finalmente, se ha estimado la tasa de letalidad a partir del 91% de los casos notificados en los que se obtuvo información sobre la evolución de la enfermedad, incluyendo la ocurrencia o no de fallecimiento. En primer lugar, se ha calculado la letalidad de la enfermedad meningocócica global y por los distintos serogrupos y/o subtipos —estimación puntual y de intervalo, calculando límites del intervalo de confianza al 95% por métodos exactos de distribución binomial— y, en segundo lugar, se ha estimado el efecto del serogrupo/subtipo de *N. meningitidis* en la letalidad de la enfermedad mediante un análisis de regresión logística

múltiple no condicional en el que se tuvo en cuenta la edad, el sexo, la forma clínica y el año. Por último, se comparó la letalidad de la enfermedad meningocócica en el territorio estudiado con la letalidad en el conjunto del Estado. La letalidad en el conjunto del Estado se estimó dividiendo el número de fallecimientos por infección meningocócica entre el número de casos notificados de enfermedad meningocócica al sistema EDO. El número de fallecimientos anuales por esa enfermedad fue proporcionado por el Instituto Nacional de Estadística a partir del registro de defunciones según causas de muerte.

RESULTADOS

El total de casos notificados de enfermedad meningocócica en el territorio y período estudiados ha sido de 6.271. La incidencia aumentó a lo largo del período —0,18 casos por 100.000 habitantes por año— y la tendencia fue muy similar en las tasas de incidencia estimadas con los datos de la notificación obligatoria y en las estimadas con datos procedentes de la EMH (figura 1). Aunque las tasas de incidencia notificada en el sistema EDO son sistemáticamente más elevadas, ambos conjuntos de datos muestran una tendencia similar. La comparación de los coeficientes de regresión,

previo ajuste lineal de ambas series de datos, no señala diferencias significativas.

A lo largo del período estudiado aumentó la información detallada sobre identificación de serogrupo. En 1990, ese dato sólo constaba en el 34% de los casos notificados, mientras que en el último año era un 56%. En la figura 2 podemos apreciar cómo, a partir de 1995, la incidencia por serogrupo C prácticamente se triplicó, alcanzando una tasa de incidencia en 1997 de 2 casos por 100.000 habitantes. Este aumento fue en gran parte debido a la emergencia del serosubtipo C:2b:P1.2,5, que ese mismo año llegó a alcanzar una incidencia de 1 caso por 100.000 habitantes. Este fenotipo, prácticamente ausente en los años anteriores a 1993, llegó a representar en 1997 un 47% de los aislamientos de serogrupo C.

En la figura 3 exponemos la evolución de las tasas de incidencia de enfermedad meningocócica por grupos de edad. A lo largo del período, las tasas fueron más altas en el grupo de menores de 1 año, disminuyendo su magnitud en los sucesivos grupos de edad. El aumento de incidencia afectó a todas las edades, pero el mayor incremento relativo afectó sobre todo al grupo de 5-19 años. Tras el análisis de regresión de Poisson efectuado, y teniendo en cuenta la interacción de las variables, edad y año, introducidas en el modelo, se observó en ese

Figura 1

Enfermedad meningocócica en España. Incidencia según distintas fuentes de datos. 1990-1997

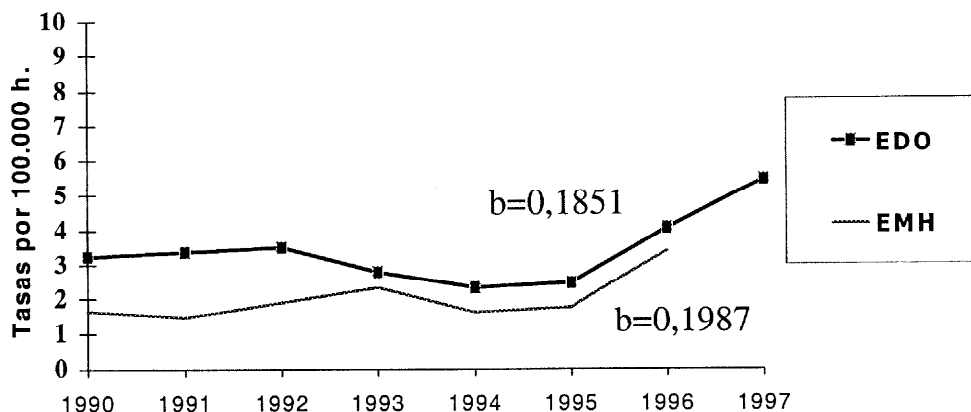


Figura 2

Enfermedad meningocócica en España. Incidencia por serogrupos, incluyendo subtipos. 1990-97

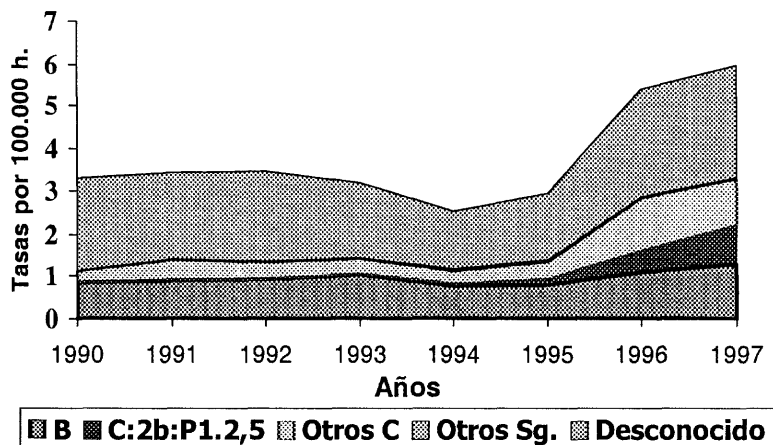
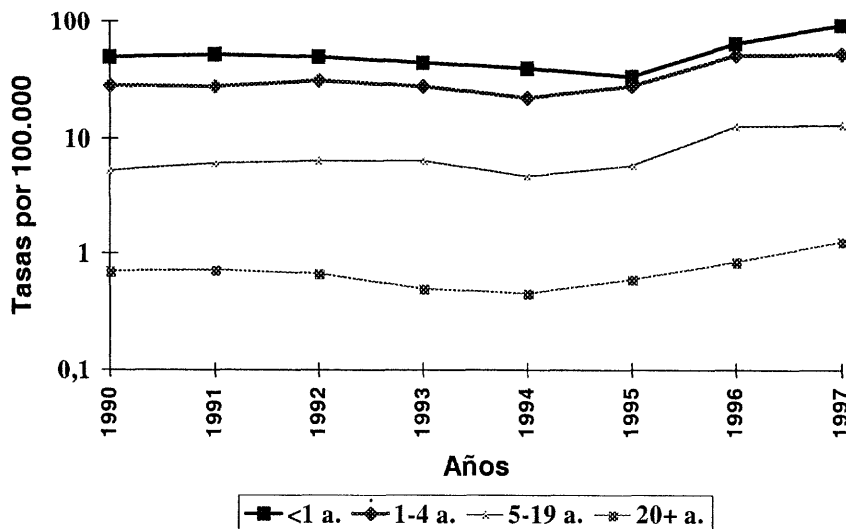


Figura 3

Enfermedad meningocócica. Incidencia por grupos de edad. España 1990-97



grupo de edad la mayor tasa de crecimiento anual (13,3%; $P < 0,001$).

En los últimos años se constató también un incremento en el número de brotes declarados y casos asociados a los mismos (figura 4). En

todo el período se notificaron 79 brotes y 322 casos asociados, con una media de 4 casos/brote, pero frente a un promedio anual de 9 brotes y 38 casos asociados notificados en el período 1990-1994, en el último bienio se declaró una media anual de 15 brotes y 60

Figura 4

Brotos y casos asociados a brotes notificados de enfermedad meningocócica. 1990-1997

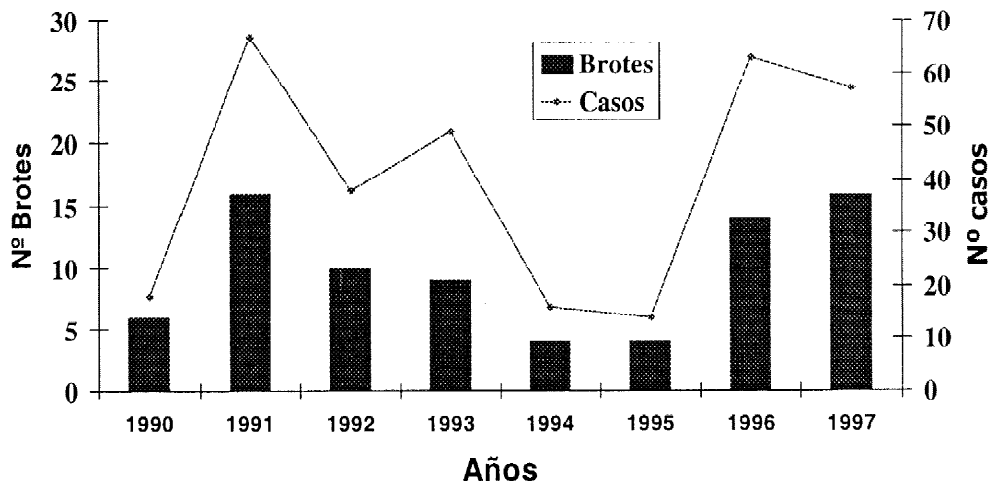
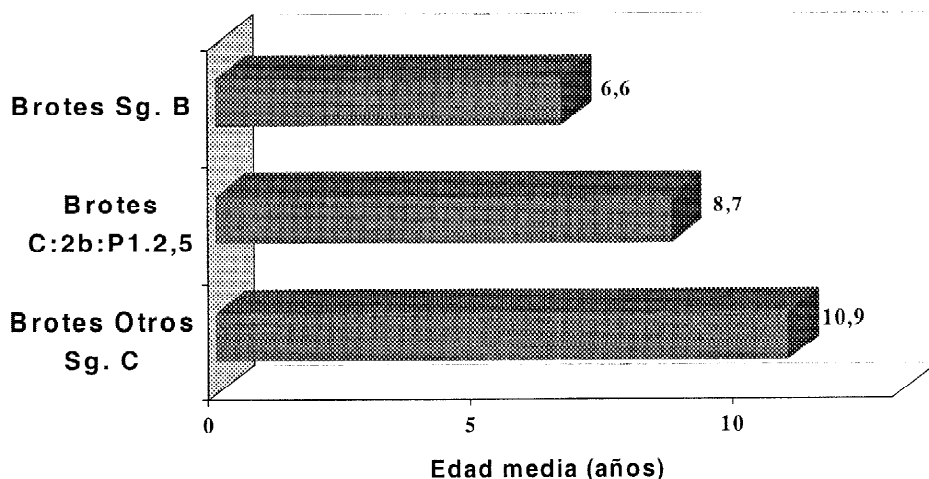


Figura 5

Edad media de los casos de enfermedad meningocócica asociados a brotes



casos. Junto a este aumento, también se observó en el último bienio una mayor frecuencia relativa de brotes por serogrupo C y, especialmente, por el fenotipo C:2b:P1.2,5. Si bien en una gran parte de los brotes notificados en ambos períodos no pudo identificarse serogrupo (67%), el serogrupo C fue responsable de un 17% de los brotes notificados en el

período 1990-1994 y de un 25% de los brotes notificados en los años 1996-1997. En este segundo período, todos los brotes de serogrupo C notificados se debieron al fenotipo señalado. Por otra parte, aunque la edad media de los casos asociados a brotes de serogrupo C fue mayor que la de los casos asociados a serogrupo B (figura 5), no se observaron diferen-

cias significativas cuando se analizó la edad media de los casos pertenecientes a brotes de diferentes etiologías (análisis de varianza de 1 vía; $P=0,185$).

La tasa de letalidad para el total de casos declarados ha sido de 7,7% (intervalo de confianza —IC— al 95%: 7,0-8,4), observándose una letalidad más elevada en los casos identificados como serogrupo C (8,4%; IC 95%: 6,9-10,0) y en los causados por el fenotipo C:2b:P1.2,5 (8,6%; IC 95%: 5,8-12,2) (tabla 1). En esa tabla puede apreciarse igualmente que los enfermos mayores de 20 años tuvieron

la tasa de letalidad más alta. Después de ajustar en un modelo de regresión logística por edad, sexo, forma clínica y año, la letalidad asociada a este fenotipo fue significativamente más elevada que la del serogrupo B elegido de referencia. (Odds ratio: 1,69; IC 95%: 1,05-2,71). En el territorio analizado en el estudio, la letalidad durante los años 1996-1997 fue inferior a la letalidad durante el período anterior 1992-1995 (figura 6); en cambio, la letalidad en el conjunto del Estado, estimada a partir de los datos del registro de defunciones y del sistema EDO, fue más alta en 1996 (8%) que en el período 1992-1995 (6%) ($P=0,006$).

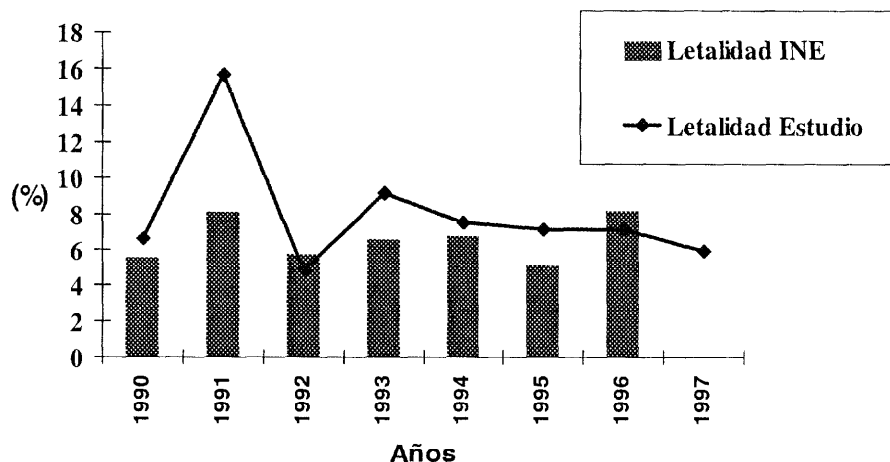
Tabla 1

Enfermedad meningocócica.
Letalidad por edad, serogrupos y subtipos. España 1990-1997

G. edad	Sg. B		C:2b:P1.2,5		Otros Sg. C		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
<1 a.	14	5,5%	2	7,4%	7	6,5%	57	7,6%
1-4 a.	31	6,7%	7	5,3%	15	5,1%	133	6,9%
5-19 a.	17	3,2%	10	7,8%	33	8,8%	124	5,7%
20+ a.	37	14,0%	9	24,3%	20	15,2%	122	15,0%
Total	99	6,6%	28	8,6%	75	8,3%	436	7,7%

Figura 6

Letalidad por enfermedad meningocócica. España. 1990-97



DISCUSIÓN

La notificación rutinaria de casos de enfermedad meningocócica permite disponer de datos agregados, cuya validez para estimar tendencias y detectar aumentos en su incidencia es incuestionable; sin embargo, la falta de información epidemiológica y microbiológica sobre los casos limita su utilidad para posteriores análisis. La unión de los datos de laboratorio con la información epidemiológica individualizada ha permitido caracterizar de forma más adecuada la epidemiología de la enfermedad en España durante el período 1990-1997, en el que se detectó un cambio en el patrón etiológico de la misma.

En cualquier caso, en la interpretación de los resultados hay que tener en cuenta ciertas peculiaridades del sistema EDO²⁰. En primer lugar, la infradeclaración de casos, propia de estos sistemas de notificación, podría haber subestimado la verdadera incidencia de la enfermedad en el período y territorio estudiado. Sin embargo, la enfermedad meningocócica, por su baja incidencia y relativa gravedad, es una enfermedad con cobertura elevada de notificación en el sistema EDO, tal y como se desprende de los resultados de un estudio reciente²¹. En segundo lugar, la sensibilidad del sistema podría haberse modificado como consecuencia de factores externos introducidos en este tiempo de observación, lo que ocasionaría un sesgo a la hora de estimar su tendencia. Es decir, la vigilancia activa emprendida y la atención preferente de los medios de comunicación al problema, podría haber influido en el aumento de la incidencia constatado en las últimas temporadas¹². Afortunadamente, se ha cuantificado este sesgo, debido a que los datos del sistema EDO se han podido contrastar con una fuentes de datos exclusivamente hospitalaria: tanto los datos de la EMH como los procedentes de la notificación muestran una tendencia similar durante el período de estudio y con aumentos de la incidencia en los mismos años.

Otros atributos del sistema, como la falta de representatividad de los casos notificados y la deficiente homogeneidad en la declaración —la definición de caso para la vigilancia de

esta enfermedad se ha adoptado muy recientemente en el sistema¹⁷, y se ha aplicado retrospectivamente a los datos del estudio— también habría que tenerlas en cuenta a la hora de interpretar las variaciones en la incidencia y letalidad a lo largo del período. Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, es razonable pensar en un verdadero aumento de la incidencia de enfermedad meningocócica en el territorio estudiado en los dos últimos años, coincidiendo con una mayor incidencia de enfermedad meningocócica por *N. meningitidis* serogrupo C y, en especial, por el fenotipo C:2b:P1.2,5. Esta cepa, perteneciente al cluster conocido como A4, sustituye a la antigua cepa circulante en España, C:2b:No subtipable, del cluster ET37 y aunque puede considerarse nueva en nuestro país, no lo es en Europa, donde ha predominado en Escocia en los años ochenta y en Grecia a principios de los años noventa, asociado a un polisacárido del grupo B²². La emergencia de una cepa nueva y la baja inmunidad poblacional frente a la misma son hechos observados en situaciones epidémicas de enfermedad meningocócica por el serogrupo C^{12,13}.

El desplazamiento de la incidencia a edades más elevadas es un hecho reconocido en epidemias de enfermedad meningocócica, pero no específico de cambios de un serogrupo en particular. Se ha observado tanto en cambios a serogrupo C^{12,13,23}, como en períodos de mayor actividad del serogrupo B^{24,25} o A²⁶ e, igualmente, se ha señalado que podría estar relacionado con la introducción de clones nuevos, antígenicamente distintos, que incrementarían diferencialmente el riesgo en edades más elevadas en comparación con edades jóvenes². En nuestro estudio, se ha demostrado una evolución ascendente a lo largo del período de las tasas específicas en los diferentes grupos de edad, pero este aumento fue especialmente significativo en el grupo de 5 a 19 años.

Igualmente, se ha constatado una mayor presencia de agregaciones de casos y, a través del análisis de los datos de evolución, un aumento significativo de la letalidad asociado a la cepa C:2b:P1.2,5. Por el contrario, esta investigación no ha podido detectar un aumento de la letalidad global en los dos últimos años

en el territorio analizado. El hecho de no haber incluido en el estudio a comunidades autónomas como Madrid y País Vasco, que tuvieron una elevada letalidad en ese período, ha podido influir notablemente en estos resultados, ya que a nivel estatal sí se observó un aumento de la letalidad durante esos años con respecto a los años procedentes. En esta estimación a nivel estatal hay que considerar la presencia de un sesgo numerador/denominador —los datos de enfermedad y de fallecimientos proceden de distintas fuentes—, cuya magnitud y dirección son desconocidas. Sin embargo, debido a la vigilancia activa iniciada en los últimos años, podría plantearse incluso un posible descenso de la letalidad en esa parte final del periodo con respecto a la parte inicial del mismo. De hecho, la letalidad observada en España durante el último período epidémico puede considerarse baja, si se compara con la letalidad observada en situaciones epidémicas similares por serogrupo C en otros países^{12,13}. Distintas revisiones de datos de vigilancia indican que el serogrupo C no se asocia de forma consistente a una alta letalidad² y que la virulencia puede ser más específica de cepa²⁷.

Los hallazgos encontrados en el análisis de los datos del estudio subrayan la importancia del mantenimiento de las actividades de vigilancia de la enfermedad meningocócica, sobre todo si se apoyan en la especificidad que aportan los datos de laboratorio, para la confirmación de situaciones epidémicas. La constatación de cambios epidemiológicos como los descritos, sugerentes de una falta de inmunidad en las poblaciones de riesgo, junto a la identificación de cepas emergentes, pueden ayudar a detectar precozmente estas situaciones y permitir una adecuada utilización de las medidas de control, incluyendo la vacunación. La reciente aparición de vacunas conjugadas frente a los serogrupos A y C²⁸⁻³⁰, que superan las limitaciones de las anteriores vacunas polisacáridas, seguramente será de gran ayuda en el control de situaciones epidémicas³¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics. Meningococcal disease prevention and control strategies for practice-based physicians. *Pediatrics* 1996; 97: 404-412.
2. Harrison LH. The worldwide prevention of meningococcal infection: still an elusive goal (editorial). *JAMA* 1995; 273: 419-421.
3. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. *JAMA* 1995; 273: 383-389.
4. Miguel C. Infección meningocócica. Información procedente del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria y Sistema de Información Microbiológica. *Bol Epidemiol Microbiol* 1993; 1 (11): 212-214.
5. Vázquez JA. Infección meningocócica. Informe del laboratorio de referencia de meningococos. Años 1989-1992. *Bol Epidemiol Microbiol* 1993; 1 (11): 209-211.
6. A enfermedad meningocócica en Galicia: tempada 1995/96. *Bol Epidemiol Galicia* 1996; 9 (4): 1-4.
7. Burgoa M, Asensio O, García C, Rotaecche V, Mateo S. Vigilancia de la enfermedad meningocócica. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1996; 4: 97-100.
8. Mateo S. Enfermedad meningocócica en España. Temporada 1995-96. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1996; 4: 205-212.
9. Vázquez JA, de la Fuente L, Berrón S. Infección meningocócica. Informe del laboratorio de referencia de meningococos sobre estado actual de serogrupos (Enero-Diciembre 1996). *Bol Epidemiol Sem* 1996; 4: 205-212.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (RR-5).
11. Stuart JM, Monk PN, Lewis DA, Constantine C, Kaczmarek EB, Cartwright KAV. Management of cluster of meningococcal disease. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1997; 7: R1-3.
12. Whalen CM, Hockin JC, Ryan A, Ashton F. The changing epidemiology of invasive meningococcal disease in Canada. 1985 through 1992: emergence of a virulent clone of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1995; 273: 419-421.

13. Krizova P, Musilek M. Changing epidemiology of meningococcal invasive disease in the Czech republic caused by new clone *Neisseria meningitidis* C:2a:P1.2(P1.5), ET-15/37. *Cent Eur J Public Health* 1995; 3: 189-194.
14. De Wals P, Dionne M, Douville M, Boulianne N, Drapeau J, De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. *Bull World Health Organ* 1996; 74: 407-411.
15. Kriz P, Vlckoka J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. *Epidemiol Infect* 1995; 115: 411-418.
16. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la red nacional de vigilancia epidemiológica. *BOE* núm 21, 24/01/1996.
17. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1997.
18. Armitage P. Statistical methods in medical research. Oxford: Blackwell, 1971.
19. Frome EL, Checkoway H. Use of Poisson regression models in estimating incidence rates and ratios. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 309-323.
20. Gates W, Williamson GD. Descriptive epidemiology: analyzing and interpreting surveillance data, in: Teutsch SM, Churchill RE (ed). *Principles and practice of public health surveillance*. Oxford: Oxford University Press, 1994.
21. Ladrero MO, Martínez Navarro JF. Evaluación de la vigilancia de infección meningocócica en el sistema de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) en la Comunidad Autónoma de Aragón. 1994. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1995;3(18):189-191.
22. Hubert B, D.A. Caugant DA. Recent changes in meningococcal disease in Europe. *Eurosurveillance* 1997;2:69-71.
23. Fallon RJ. Meningococcal infection in Scotland. *J Med Microbiol* 1988;26:161-187.
24. Baker CJ, Griffiss JM. Influence of age on serogroup distribution of endemic meningococcal disease. *Pediatrics* 1983;71:923-926.
25. Iversen BG, Aavitsland P. Meningococcal disease in Norway 1992-1995. *Epidemiology and fatality*. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 253-259.
26. Peltola H, Katja JM, Makela PH. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet* 1982; 2: 595-597.
27. Scholten RJ, Bijlmer HA, Valkenburg HA, Dankert J. Patient and strain characteristics in relation to the outcome of meningococcal disease: a multivariate analysis. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 115-124.
28. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, Partridge S, Chang SJ, Chiu CY, Gheesling LL 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: 1499-1503.
29. MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzing LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1685-1689.
30. Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, Begg N, Morris R, Cartwright K. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis* 1999; 179: 1569-72.
31. CDSC. Vaccination programme for group C meningococcal infection is launched. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 1999; 9: 261,264.