

Revista Española de Salud Pública



VOLUMEN 74

NÚMERO 4

Julio-Agosto 2000

EDITORIAL

¿Deben estar las técnicas de consenso incluidas entre las técnicas de investigación cualitativa? **C Pérez Andrés. 319**

La fascinación por Popper en la epidemiología contemporánea. **FM García. 323**

COLABORACIÓN ESPECIAL

Popper y el problema de la inducción en epidemiología. **JR Banegas Banegas, F Rodríguez Artalejo y J del Rey Calero. 327**

ORIGINALES

Comparación entre varias poblaciones estándar para el ajuste por edades. **J Llorca Díaz, D Prieto Salceda, T Dierssen Sotos y M Delgado-Rodríguez. 341**

Utilización de la anfotericina B no convencional en el hospital clínico de San Carlos. **C Prieto Yerro, E Vargas Castrillón, L Laredo Velasco, E Pérez-Cecilia, MI Ambit Ávila y JJ Picazo de la Garza. 351**

Prevalencia de tratamiento de la infección tuberculosa en una prisión provincial. **V Martín Sánchez, M Brugos e I Valcárcel. 361**

SEGUNDA JORNADA SOBRE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA

ESTUDIOS GENERALES

Enfermedad meningocócica. Situación en España en la temporada 1998-1999. **R Cano Portero, C García Delgado y S de Mateo Ontañón. 369**

Situación de la cepa epidémica de Neisseria Meningitidis C: 2b:p1.2,5 después de la vacunación A+C. **B Alcalá Galicia y J Vázquez Moreno. 377**

Resultados del estudio de subdetección del meningococo en sujetos vacunados en Galicia. **A Malvar Pintos. 381**

La enfermedad meningocócica en España, 1990-1997. Cambio del patrón epidemiológico. **S de Mateo Ontañón. 387**

Evolución de la enfermedad meningocócica en la Comunidad de Madrid. Efectividad de la vacunación antimeningocócica A+C. **MA Gutiérrez Rodríguez, R Ramírez Fernández, J García Gutiérrez, A Moreno Civantos, M Hernando García, A Arce Arnáez, et al. 397**

Evaluación de la campaña de vacunación en Cantabria dos años de evolución epidemiológica. **A González de Aledo y J García Merino. 405**

ESTUDIOS ESPECIALES

Encuesta sobre tasas de portadores sanos de N. Meningitidis y caracterización de cepas circulares. **JM Ramos Aceiteiro. 413**
Encuesta de portadores de N. Meningitidis en el Área de Salud de Gran Canaria. **A García Rojas, A Bordes Benítez, B Lafarga Capuz, J Vázquez Moreno, E López Villarrubia, P García Castellano et al. 419**

Efectividad y duración de la inmunidad de la vacuna frente al meningococo serogrupos A y C. **L García Comas, R Ramírez Fernández, R Castañeda López, JC Sanz Moreno, J Vázquez Moreno, MD Lasheras Carabajo et al. 425**

Niveles de anticuerpos bactericidas frente a meningococo C tras la vacunación de niños de 2 a 6 años de edad en Andalucía. **E Delgado Torralbo, JA Vázquez Moreno, J García León, J González Enríquez, F Martínez Navarro y S Berrón Morato et al. 433**

Resultados del estudio serológico tras la vacunación frente a Neisseria Meningitidis serogrupo C en niños. **MI Espín Ríos. 445**

EDITORIAL**¿DEBEN ESTAR LAS TÉCNICAS DE CONSENSO INCLUIDAS ENTRE LAS TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN CUALITATIVA?****Cristina Pérez Andrés**

Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. Dirección General de salud Pública y Consumo. Ministerio de Sanidad y Consumo.

En los últimos tiempos vienen publicándose en las revistas del ámbito de las ciencias de la salud, tanto nacionales como internacionales¹⁻³, trabajos sobre la metodología cualitativa que incluyen entre sus técnicas las llamadas técnicas de consenso. Lo mismo ocurre en los programas de los cursos de salud pública, así como en las clasificaciones que de las metodologías de investigación hacen los tratados u otros textos sobre salud pública⁴. Así, se incluyen en la metodología cualitativa técnicas como el grupo Delphi, el grupo nominal, *el brainstorming*, etcétera. Sin embargo, no ocurre lo mismo en los textos que sobre metodología cualitativa escriben los especialistas en sociología u otras disciplinas diferentes a la salud pública⁵⁻⁸. Tampoco han incluido las técnicas de consenso como pertenecientes a la metodología cualitativa la serie de artículos que sobre ella ha publicado recientemente JAMA⁹⁻¹¹, que sólo contempla como técnicas cualitativas la observación participante, la entrevista abierta y los grupos de discusión. Esta situación produce un nivel de confusión que no estaría mal aclarar; es lo que intento al escribir este editorial.

Dentro de las técnicas para el estudio de la realidad social, de la que forman parte los fenómenos relativos a la salud y a la enfermedad, distinguimos entre las llamadas cuantitativas o distributivas y las cualitativas o estructurales. Las primeras describen la realidad a través de una serie de variables con las que se construyen cuestionarios cuyas respuestas sirven para calcular la distribución de la frecuen-

cia de las mismas en las personas que forman la muestra. Cuando se trata de muestras extraídas de la población, estos resultados se pueden inferir al resto de la misma utilizando diferentes cálculos numéricos. Las segundas, que por oposición a éstas, se denominan cualitativas o estructurales, tratan de encontrar la estructura de las relaciones que hacen comprensible el sentido de las representaciones sociales en el lenguaje de los sujetos que forman la sociedad. En concreto, en el ámbito de la salud, la metodología cualitativa la explora desde el punto de vista de la concepción cultural y simbólica que la sociedad tiene de la misma¹².

Lo fundamental de la metodología cualitativa o estructural es que trabaja con el análisis e interpretación del lenguaje (verbal o no verbal) obtenido en condiciones de investigación, siendo las más características la observación participante, las historias de vida, la entrevista abierta y el grupo de discusión⁵⁻¹¹. Sus marcos de referencia son la lingüística, la semántica (estudio del sentido de los significantes lingüísticos), la antropología, el psicoanálisis, la sociología no cuantitativa y la hermenéutica⁵⁻¹¹. En la metodología cualitativa el elemento de estudio no son los hechos sino los discursos, su herramienta el análisis y la interpretación del lenguaje ya que lo que busca es determinar la significación de los fenómenos sociales para comprender su sentido. En la metodología cualitativa no se usan cuestionarios, ni abiertos ni cerrados, porque no se trata de que los sujetos que participan en la investigación respondan, sino de que hablen. Además, en las técnicas

cualitativas el investigador nunca ofrece su opinión a las personas que participan en la investigación, con el fin de no producir influencias que modificarían los resultados; y la autoridad que el investigador tiene sobre los sujetos que participan en la investigación es de carácter simbólico y no reconocida previamente por ellos. De hecho nunca debería moderar una técnica cualitativa una persona con ascendencia profesional o de otro tipo sobre los participantes en la misma.

Las técnicas de consenso, aunque no llevan un diseño muestral estricto en cuanto a la selección de las personas que han de formar parte de la muestra (son elegidas sin que intervenga el azar) ni en la determinación del tamaño de la misma (no es representativo numéricamente de la comunidad de profesionales que podrían opinar), utilizan cuestionarios para la recogida de la información y la técnica cuantitativa a través de medidas estadísticas de agregación para obtener sus resultados. En realidad lo que persiguen estas técnicas es obtener el grado de consenso o acuerdo de los especialistas sobre el problema planteado, utilizando los resultados de investigaciones anteriores, en lugar de dejar la decisión a un solo profesional³.

La primera que se utilizó de ellas fue la técnica Delphi^{3,13-15}, creada en 1952 por la *Rand Corporation* de Estados Unidos. Aunque se dice que utiliza un proceso de grupo los miembros del mismo nunca se llegan a reunir, es más, cada participante desconoce quienes son las otras personas que participan con él, por lo que el grupo en realidad no existe. Además se vale de una serie de cuestionarios que se envían por correo a los participantes, con el fin de que sobre el mismo se elijan las respuestas que se crean más convenientes, para así reducir la incertidumbre sobre el problema planteado. Con el análisis cuantitativo de las respuestas del primer cuestionario se elabora un segundo cuyas opciones son votadas por los participantes; con un proceso similar al seguido con el primer cuestionario, se construye un tercero para obtener el voto final de los participantes con los que se elabora el informe que, una vez más, precisa de la cuantificación para su realización.

El grupo nominal (o panel de expertos)^{3,16}, desarrollado en 1968, es una variante de la téc-

nica Delphi y su nombre procede de que los miembros del grupo sí saben quienes son los que están participando junto con él, (conocen su nombre), al contrario que en el Delphi, en el que permanecen anónimos. En el grupo nominal aunque las personas del grupo sí se reúnen, en un principio no se pueden comunicar verbalmente y el coordinador del grupo debe ser una persona con autoridad reconocida sobre el tema a tratar. En la primera parte del proceso cada participante anota individualmente las ideas que le surjan sobre la pregunta realizada por el coordinador; después hay una exposición exhaustiva de todas las ideas generadas, una discusión sobre las mismas y una votación individual y anónima por los miembros del grupo, según una escala cuantitativa previamente establecida, de cero a cien, de uno a cinco,... Tras la obtención de los resultados estadísticos de las puntuaciones dadas a las preguntas del cuestionario, se someten a posterior discusión los puntos más conflictivos. Al final de esta reunión se vuelven a puntuar las propuestas, definiéndose como consensuadas por el panel las más votadas. En cada respuesta se emplea el valor de la mediana o de otros percentiles para medir la tendencia central de las puntuaciones a cada pregunta y las medias aritméticas del acuerdo y desacuerdo, previamente definidos numéricamente.

En la técnica *brainstorming*^{4,17} (tormenta de ideas) el líder puede presentar sus propias ideas para estimular la participación de los componentes del grupo. El conjunto de ideas producidas representa puntos de partida que, tras un ejercicio de reestructuración, da lugar a una lista abreviada sobre las que se eligen por puntuación las mejores ideas.

En definitiva, las técnicas a las que nos hemos referido utilizan herramientas cuantitativas que la metodología cualitativa no precisa, como son el cuestionario y la cuantificación, así como la intervención de los investigadores con sus propias opiniones en la producción de las de los participantes.

Pero la principal diferencia entre las técnicas de consenso y las técnicas cualitativas es el tipo de lenguaje con el que ambas trabajan¹⁸. Los participantes en las técnicas de consenso utilizan el lenguaje científico-técnico,

en el cual los códigos utilizados son monosémicos (a un significante le corresponde un solo significado) y denotativos (significados concebidos objetivamente), y la función del lenguaje que prevalece, según el esquema de Jakobson, es la referencial (el mensaje se refiere directamente al objeto, luego es objetivo) y por lo tanto en él no hay nada que interpretar. Al contrario, las técnicas propiamente cualitativas trabajan con el lenguaje social tradicional, cuya función no es sólo referencial sino que incluye la función emotiva (relación entre el mensaje y el emisor), connotativa (relaciones entre el mensaje y el receptor), estética (el objeto de la comunicación es el propio mensaje), fática y metalingüística (el mensaje tiene por objeto otro mensaje), cuyos códigos son polisémicos (un significante puede remitir a varios significados) y connotativos (conlleva valores subjetivos atribuidos al significante), en los que las representaciones sociales y metáforas constituyen el material que el investigador analiza e interpreta, no para cuantificarlo sino para encontrar el sentido oculto que contienen (hermeneútica). Mientras que el saber científico utiliza una codificación por homología (los significantes mantienen entre sí la misma relación que los significados), el saber tradicional se basa en sistemas en los cuales el significante mantiene una relación de analogía (metafórica) con el significado. Así, a diferencia de las técnicas de consenso, la metodología estructural o cualitativa, no sólo no utiliza nunca cuestionarios ni cuantifica las respuestas, sino que analiza e interpreta el lenguaje para encontrar el sentido oculto del fenómeno social que se está investigando, herramienta que no utilizan las técnicas de consenso.

Ello no quiere decir que con los profesionales sanitarios no se puedan hacer investigaciones con metodología cualitativa. De hecho existen numerosos ejemplos de investigaciones realizadas con grupos de discusión en los que los participantes eran médicos, enfermeros y gestores¹⁹⁻²¹. Pero su objetivo no era buscar su consenso sobre un problema técnico, sino conocer las vivencias, opiniones y representaciones de los participantes en los grupos sobre los temas investigados y el por qué de las mismas. No era su conocimiento científico el que

interesaba en la investigación, sino su discurso social sobre los temas planteados.

En resumen, dos son los argumentos que van en contra de clasificar las técnicas de consenso entre las correspondientes a la metodología cualitativa:

- El tipo de lenguaje con el que se trabaja en cada una de ellas: científico-técnico (referencial, monosémico y denotativo) en las técnicas de consenso y, por tanto, no interpretable; y tradicional (emotivo, estético,... polisémico y connotativo) en las técnicas cualitativas.
- El tipo de datos y herramientas utilizados: numéricos y cuantificables en las técnicas de consenso y discursivos e interpretables en las cualitativas.

Por último, señalar que mientras que las técnicas de la metodología cualitativa producen información primaria (original), las técnicas de consenso producen información secundaria, en el sentido de que no son resultados de investigaciones originales los que ofrecen, sino que trabaja con los datos obtenidos por otras investigaciones primarias, diseñadas, en su gran mayoría, con metodología epidemiológica.

En mi opinión, las técnicas de consenso no son ni metodología epidemiológica ni metodología cualitativa, sino simplemente eso, técnicas que buscan el consenso, el acuerdo de un conjunto, que no grupo, de personas expertas en un tema científico-técnico, para acordar cuáles son las mejores ideas o las mejores decisiones a tomar sobre un problema planteado.

Me queda por añadir que desde un principio el objetivo de este editorial ha sido llamar a la reflexión y al debate constructivo sobre unas técnicas, las de obtención de consenso, que sólo en el ámbito de la salud pública se encuentran clasificadas entre las técnicas de la metodología cualitativa, con las que la única característica que comparten es la de no tener un diseño muestral estricto. Por ello, será bienvenida toda aportación que contribuya a clasificar correctamente estas técnicas, así como el planteamiento de las dudas u opiniones en

contra que con este editorial se hayan podido generar.

BIBLIOGRAFÍA

1. March Cerdá JC, Prieto Rodríguez MA, Hernán García M y Solas Gaspar O. Técnicas cualitativas para la investigación en salud pública y gestión de servicios de salud: algo más que otro tipo de técnicas. *Gac Sanit* 1999; 13:312-319.
2. Íñiguez Rueda L. Investigación y evaluación cualitativa: bases teóricas y conceptuales. *Aten Primaria* 1999; 23:496-502.
3. Jones J and Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 1995 Aug 5;311(7001):376-80.
4. March Cerdá JC, García Calvente M^a del M y Prado Torres A. Los métodos de investigación y evaluación en la promoción de la salud. En: *Salud Pública*. Martínez Navarro F, Antó JM, Castellanos JL, Gili M, Marsot P y Navarro V editores. Madrid: Mc Graw-Hill Intera-mericana de España; 1997.
5. *Métodos y Técnicas cualitativas de investigación en ciencias sociales*. Madrid: Síntesis Psicológica; 1994.
6. Alonso LE. *La mirada cualitativa en sociología*. Madrid: Fundamentos; 1998.
7. *El análisis de la realidad social. Métodos y Técnicas de investigación*. Madrid: Alianza Universidad; 1990.
8. Schartz H y Jacobs H. *Sociología cualitativa; método para la reconstrucción de la realidad*. México: Editorial Trillas;
9. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH and Haynes RB. Users' Guides to the medical literature XX. Integrating Research evidence with the care of the individual patient. *JAMA* 2000; 283:2829-2836.
10. Giacomini MK and Cook DJ. Users' Guides to the medical literature XXIII. Qualitative Research in health care A. Are the results of the study valid? *JAMA* 2000; 284:357-358.
11. Giacomini MK and Cook DJ. Users' Guides to the medical literature XXIII. Qualitative Research in health care B. What are the results and how do they help me care for my patients? *JAMA* 2000; 284:478-482.
12. Conde F y Pérez Andrés C. La investigación cualitativa en salud pública. *Rev Esp Salud Pública* 1995; 69: 145-149.
13. Gervas JJ y Fernández Pérez MM. La técnica Delphi. *Clínica Rural* 1989; 312:38-42.
14. Pyke DL. *A practical approach to Delphi*. Futures 1970.
15. Pill J. The Delphi method: substance, context, a critique and an annotated bibliography. *Soc Econ Plan Sci* 1971; 3:37-71.
16. Gervas JJ y Fernández Pérez MM. El grupo nominal, un método de consenso. *Clínica Rural* 1989; 313:42-50.
17. Tudor R. Técnicas de grupo basadas en los principios y la práctica del brainstorming. En: *La creatividad. Análisis y solución de problemas empresariales*. Bilbao: Deusto; 1977.
18. Guiraud P. *La semiología*. México: Siglo XXI; 1991.
19. Pérez Andrés C. Aceptación del contrato programa por el personal sanitario de la atención primaria de Madrid: un estudio cualitativo. *Rev Sanid Hig Pública* 1995; 69:79-88.
20. *Consejería de Salud. Actitudes ante el asma. Los asmáticos y los profesionales opinan*. Madrid: Consejería de Salud; 1994. Documentos técnicos de salud pública, núm 17.
21. *Consejería de Salud. Discurso del personal sanitario de la Comunidad de Madrid en torno a la infección por el VIH/Sida*. Madrid: Consejería de Salud; 1992. Documentos técnicos de salud pública, núm 11.

EDITORIAL**LA FASCINACIÓN POR POPPER EN LA EPIDEMIOLOGÍA CONTEMPORÁNEA****Félix Miguel García**

Gerencia de Atención Primaria Valladolid Oeste. Valladolid.

Qué cosa sea el amor sin la participación material del cuerpo es algo difícil de dirimir.

Fernando Colina

Desde hace tiempo me pregunto cómo es que K.R. Popper se ha convertido no sólo en uno de los filósofos más citados por los epidemiólogos, sino casi en una seña de identidad. A uno se le llena la boca de Popper y con tan sólo nombrarlo parece decir todo de sí mismo: que, aunque científico, dispone de una sensibilidad humanista, que está al día y que, además, tiene razones para defender lo que piensa. No hay curso de epidemiología o de fundamentos de la investigación que no nombre de soslayo a Popper, con una mezcla de reverencia y esoterismo. Y desde que Carol Buck, en 1975, escribiera el artículo fundacional de la llamada *epidemiología popperiana*¹, no pasan los años sin que se mantenga vivo el debate conceptual y técnico, del que se hace eco el artículo que sobre la inducción en la epidemiología se publica en este mismo número². ¿Cuál puede ser el atractivo Popper? Tal grado de seducción tiene que tener algún motivo, o por formularlo de forma más escéptica, servir a algo.

Dejando aparte, pero sin desdeñar, su filiación ideológica liberal y lo caros que a nuestra

democrática sensibilidad resultan sus contundentes desplantes nada menos que al mismísimo Platón, caracterizado como el enemigo número uno de la libertad³, seguramente la clave de su gran capacidad de atracción para los epidemiólogos y científicos profesionales en general, que no necesariamente para los filósofos, es la sorpresiva y extraña síntesis que son sus planteamientos, los cuales, aparentemente, logran aunar lo siempre desunido e incluso imposible de unir: una radical defensa de lo empírico, como fundamento de todo conocimiento, con un escepticismo general acerca de la posibilidad misma del conocer. El guiño empirista es condición necesaria para que cualquier científico que se precie le preste oídos a una teoría y el toque escéptico, sustentado además en una implacable lógica deductiva, le confiere un *glamour* difícilmente igualable.

En pocas palabras, lo que Popper defiende es que, en última instancia, lo empírico es siempre la piedra de toque del conocimiento; es el lugar de la contrastación. Precisamente lo que diferencia (demarca, gusta decir) a lo científico de lo no científico es que la teoría sea o no sea contrastable empíricamente. La maniobra escéptico-lógica aparece en un segundo momento, casi por detrás; y es que lo empírico nunca es capaz de verificar, pero sí de falsar. Por muchas instancias confirmadoras de una hipótesis o teoría de las que se disponga, siempre cabe la posibilidad de encontrar una denegatoria. En cambio, una sola instancia denegatoria es capaz de refutar inmediatamente una afirmación universal (el famoso *modus tollens*: si p entonces q; no q; luego no p). Lo

Correspondencia:

F. Miguel García

Pº de los Filipinos, s/n, 2ª planta
(antiguo Hospital Militar)

Correo electrónico: fmigucl@gapva09.insalud.es

empírico en la ciencia tendría entonces una función falsadora pero no verificadora, es decir, sería capaz de refutar una hipótesis o teoría, pero no de confirmarla⁴ (una clara síntesis en 20 páginas de la posición de Popper se encuentra en el capítulo 1 de esta referencia).

El escepticismo asoma en la lógica aplastante de la imposibilidad radical de la verificación empírica. Se trata del famoso *problema de inducción* que, desde que Hume lo planteara, trae de cabeza a lógicos, epistemólogos y estadísticos: no hay manera de fundamentar un conocimiento a base de instancias confirmatorias, por muy numerosas que éstas sean, de la misma manera que no podemos afirmar con total seguridad que mañana saldrá el sol. Si así lo hacemos no es, diría Hume, porque dispongamos de datos objetivos que nos consientan realizar tal inferencia, sino únicamente por medio de una operación psicológica que nos impele a asociar en nuestra mente sucesos que aparecen juntos con regularidad⁵. La solución Kantiana pasará por fijarse en el sujeto y describir aquello que constitutivamente nos impone una forma de ver la realidad, las famosas condiciones *a priori* tanto de la sensibilidad (espacio y tiempo) como del entendimiento (categorías). Nuestra estructura y funcionamiento mentales limitan la manera en que podemos conocer, siempre bajo las estructuras espacio-temporales y bajo las categorías de cantidad, cualidad, relación y modalidad⁶. A Popper le es extraña esta preocupación por el sujeto y su papel constructivo del objeto y propone la singular síntesis que se ha reseñado y que en realidad es su aportación original, puesto que el escepticismo acerca de la completa verificación procede de Hume y, por supuesto, ¿cómo no?, de raíces griegas/helenísticas (no hay más que ver los preciosos tropos pirrónicos recogidos por Sexto Empírico⁷) y el empirismo tiene una ya larga tradición fundamentalmente anglosajona y con unos resultados al final sorprendentemente solipsistas o de absoluta subjetividad (así el obispo Berkeley).

Ya está dicho que el gozne popperiano consiste en proponer utilizar lo empírico como elemento falsador de hipótesis, no como elemento confirmatorio. Pero esta actitud llevada a sus últimas consecuencias sería paralizante

puesto que nunca podría confirmarse ninguna teoría: nos quedaría sólo esperar a su segura falsación. La solución de Popper ante la necesidad imperiosa de actuar es su concepto de *grado de corroboración*: aquella teoría que haya resistido mejor repetidos e intensos intentos de falsación será provisionalmente la teoría mejor corroborada, por tanto, la que elegiremos para actuar. Popper ha llegado a presentar sucesivamente varias fórmulas que permiten cuantificar el grado de corroboración de una teoría, intentando huir como de la peste de cualquier insinuación sobre la intuitiva cercanía de corroboración y probabilidad de una hipótesis^{8,9}. Se trata de un asunto abierto que tiene al menos dos frentes: la insatisfacción de estar manejándose con teorías que siempre puedan ser sustituidas e incluso sin un horizonte de verdad a la vista y, sin embargo, la imperiosa necesidad de contar con alguna forma de elegir la teoría adecuada.

La fascinación que sobre la epidemiología contemporánea ejerce Popper es, a mi parecer, el resultado conjunto de dos hechos: lo bien que *describe* la realidad práctica de la epidemiología y, a la vez, su capacidad de proporcionar una *explicación* coherente y teóricamente consistente de *lo que pasa*.

Seguramente, no hay ciencia tan evanescente como la epidemiología centrada en el descubrimiento y manejo de los determinantes de la salud, más concretamente de los llamados, desde Framingham, factores de riesgo¹⁰. Lo que es *evidente* cambia con cierta facilidad a la luz de nuevas constataciones o de mejoras metodológicas: así los criterios de *screening*, los consejos dietéticos o la efectividad de los fármacos. Popper proporciona una útil explicación para este estado de cosas y una estupenda coartada para poder emprender intervenciones no por fuerza suficientemente justificadas: nuestro acercamiento a la verdad es en todo caso provisional y tentativo, nos movemos a base de conjeturas y refutaciones y esto además es así, necesariamente, por la lógica inherente a la investigación científica, que consiste en buscar en lo empírico las razones para desechar una teoría pero, de refilón, aceptar, bien sea como provisional, pero efectivamente actuante, lo que se resiste a tales intentos de falsación. No se

puede decir más claro: *Desde un punto de vista racional no podemos fiarnos de ninguna teoría ya que no se ha demostrado, ni se puede demostrar; que una teoría sea verdadera (...) sin embargo debemos elegir la teoría mejor contrastada como base para la acción*¹¹.

Popper ofrece una salida conceptual al callejón teórico sin salida del hiperverificacionismo, instalado aún en la práctica investigadora médica habitual. No es en modo alguno un escándalo que estudios confirmatorios se encuentren un día, a través de mejoras metodológicas o de otro tipo, con estudios refutatorios: eso está dentro de lo previsto y Popper da carta de naturaleza teórica a esta situación con potentes argumentos lógicos y suave sabor escéptico; un escepticismo que aromatiza pero que no impide aplicar lo que *ahora se conoce*. La clásica sabiduría de la duda, el paréntesis, se ha convertido de la mano de Popper en un paradójico empujón para actuar, perfecto salvoconducto para tomar decisiones que dejarán de ser *evidentes* mañana.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a M.^a José Montero sus correcciones de estilo y a M.^a Rosa Quintana su ayuda en la mecanografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Buck C. Popper's philosophy for epidemiologist. *Int J Epidemiol* 1975; 4: 159-168.
2. Banegas JR, Rodríguez F, del Rey J. Popper y el problema de la inducción en epidemiología. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74: 327-339.
3. Popper KR. *La sociedad abierta y sus enemigos*. Buenos Aires: Paidós; 1991.
4. Popper KR. *La lógica de la investigación científica*. Madrid: Tecnos; 1962. p. 27-475.
5. Hume D. *Investigación sobre el entendimiento humano*. Madrid: Alianza; 1980.
6. Kant I. *Crítica de la razón pura*. Alfaguara: Madrid; 1978.
7. Sexto Empírico. *Esbozos pirrónicos*. Madrid: Gredos; 1993.
8. Popper KR. *Realismo y el objetivo de la ciencia*, Madrid: Tecnos; 1983.
9. Popper KR. *La lógica de la investigación científica*. Madrid: Tecnos; 1962.p. 360-391
10. Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis* 1967;20: 511-24.
11. Popper KR. *Conocimiento objetivo*. Madrid: Tecnos, 1974: p. 32.

COLABORACIÓN ESPECIAL

POPPER Y EL PROBLEMA DE LA INDUCCIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

José R. Banegas, Fernando Rodríguez Artalejo y Juan del Rey Calero

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.

RESUMEN

En este artículo discutimos algunas aportaciones del filósofo austro-británico Karl R. Popper, uno de los más influyentes pensadores contemporáneos, cuyas teorías epistemológicas y sociopolíticas han llegado también al ámbito de la epidemiología. Nos centramos principalmente en el llamado problema de la inducción.

Sostenemos, siguiendo a Popper que el método científico no usa un razonamiento inductivo, sino hipotético-deductivo. Aunque el paso desde los datos que evalúan una hipótesis a una conclusión sobre ésta va de lo particular a lo general, e.d., en dirección inductiva, no existe la inducción como razonamiento o inferencia. Es decir, no existe un método que permita inducir o verificar las hipótesis o teorías (no es posible explorar todas las situaciones posibles para ver si la teoría se mantiene), ni siquiera hacerlas muy probables. Además, los científicos buscan teorías altamente informativas, no altamente probables.

Lo que se hace realmente es proponer una hipótesis como solución tentativa de un problema, confrontar la predicción deducida de la hipótesis con la experiencia, y evaluar si la hipótesis queda rechazada o no por los hechos. Al no poder verificarse las teorías sólo podemos aceptarlas si resisten el intento de rechazarlas. Por tanto, la contrastación consiste en la crítica o intento serio de *falsación*, es decir, la eliminación de error dentro de una teoría, para rechazarla si es falsa. El objetivo es, pues, la búsqueda de teorías verdaderas.

Para ello, el método científico utiliza un conjunto sistemático de reglas metodológicas (no lógicas), es decir, decisiones. Estas reglas o principios metodológicos se resumen en dos: ¡sea inventivo y crítico!, e.d., proponga hipótesis audaces y sométalas a tests rigurosos de la experiencia. La lógica juega principalmente su papel al permitir deducir de la hipótesis las predicciones que se confrontarán con los hechos o evidencias. Esto es aplicable tanto a la inferencia estadística como a la inferencia causal.

Argumentamos que los criterios de causalidad usados en epidemiología no son sino reglas del método destinadas a lo mismo: tratan de eliminar o reducir el error (azar, sesgos...) al contrastar una hipótesis causal. Por tanto, la llamada inferencia causal, el paso de la evidencia a la teoría causal, no es un proceso lógico inductivo o probabilístico sino decisión basada en la evaluación de una hipótesis causal gracias a reglas metodológicas como los criterios de causalidad.

Pensamos que el interés del debate entre los epidemiólogos *popperianos* y los inductivistas no es meramente verbal, pues si somos conscientes de que no operamos inductivamente, que no podemos establecer firmemente una hipótesis, ni siquiera afirmarla probabilísticamente, seremos presuntamente más humildes en nuestra actitud y buscaremos más los errores en las teorías que sus fáciles ejemplos confirmadores.

Correspondencia:
José R. Banegas
Arzobispo Morcillo s/n. 28029 Madrid. Tel.: 397.5425.
Fax: 397.5353.
Correo electrónico: joseramon.banegas@uam.es.

ABSTRACT

Popper and the Problem of Induction in Epidemiology

In this article we are discussing a few of the contributions by the Austro-British philosopher Karl R. Popper, one of our most influential contemporary thinkers, whose epistemological and socio-political theories have also penetrated the sphere of epidemiology. We are focusing mainly on the so-called problem of induction.

We sustain, in line with Popper, that the scientific method does not use inductive reasoning, but rather hypothetical-deductive reasoning. Although the movement from the data evaluating a hypothesis to a conclusion on the latter goes from the specific to the general, that is, in an inductive direction, the induction does not exist as a reasoning process or inference. That is, there is no method that enables us to infer or to verify hypotheses or theories (we cannot explore all of the possible situations to see whether the theory stands up), or even to render them very probable. Besides, scientists look for highly informative theories, not highly probable ones.

What we actually do is to propose a hypothesis as a tentative solution to a problem, to confront the prediction deduced from the hypothesis with actual experience, and evaluate whether the hypothesis is rejected or not by the facts. As theories cannot be verified, we can only accept them if they withstand an attempt to reject them. Consequently, the test of a theory consists of criticism or a serious attempt at *falsification*, that is, the elimination of error within a theory, in order to reject it if it is false. The objective is, thus, the search for true theories.

For this purpose, the scientific method uses a systematic set of methodological (not logical) rules, that is, decisions. These methodological rules or principles can be summed up in two: ¡be inventive and critical!, that is, propose bold hypotheses and subject them to severe tests of experience. Logic plays its role mainly by allowing us to deduce from a hypothesis the predictions to be confronted with the facts or evidence. This is applicable both to statistical inference as well as to causal inference.

We argue that the criteria of causality used in epidemiology are none other than rules of the method designed for the same purpose: they are concerned with eliminating or reducing errors (chance, bias ...) on testing a causal hypothesis. Consequently, the so-called causal inference, the step from evidence to causal theory, is not a logical inductive or probabilistic process but rather a decision based on the evaluation of a causal hypothesis thanks to methodological rules such as the criteria of causality.

We believe that the interest of the debate between the *Popperian* and the inductivist epidemiologists is not merely a matter of words, as, if we are aware that we do not operate inductively, that we cannot establish firmly hypotheses, not even affirm them probabilistically, we will presumably adopt a humbler attitude and look more for the errors in our theories than for their facile examples of confirmation.

Aunque no podamos justificar racionalmente nuestras teorías, y ni siquiera probar que son probables, podemos criticarlas de forma racional y objetiva, buscando y eliminando errores al servicio de la verdad, distinguiendo así entre teorías mejores y peores

Karl Raimund Popper

Lo cierto será siempre penúltimo y lo último siempre será incierto

Pedro Laín Entralgo

En este artículo vamos a recordar la excursión que algunos sanitarios han hecho al *popperiano* mundo de las conjeturas y refutaciones, el viaje de algunos inquietos epidemiólogos al país de la epistemología —la moderna filosofía de la ciencia— en busca de las bases científicas de su disciplina de estudio y, por qué no?, parafraseando al propio Popper, en busca de un mundo mejor¹.

Influyente en el pensamiento de ilustres científicos, economistas y políticos²⁻⁵, formados en los seminarios o en las lecturas del Popper de la *London School of Economics* en los años 50 y 60, el pensamiento del filósofo trascendió en sus quehaceres. Si bien se hizo esperar algo más, la influencia *popperiana* en el terreno de la salud pública, y especialmente en el de la epidemiología, se introdujo formalmente a mediados de los años 70. Un artículo de Carol Buck en el *International Journal of Epidemiology* en 1975⁶ avivó el interés y desató la polémica sobre los variados puntos de vista de la filosofía de la inferencia causal en Epidemiología. Y decimos que lo avivó, y no que lo inició, pues el debate era previo aunque no estaba tan preeminentemente centrado en la figura de Popper^{7,8}, y esta discusión no es exclusiva de la epidemiología sino de todas las ciencias, al menos las fácticas⁹.

El objetivo de este ensayo es analizar la influencia de Popper en la epidemiología contemporánea, centrándonos principalmente en el llamado problema de la inducción, uno de los problemas fundamentales de la epistemología y que ha sido invocado con frecuencia en

el tratamiento de la causalidad en epidemiología¹⁰.

EL PROBLEMA DE LA INDUCCIÓN. INDUCCIÓN Y LÓGICA

La tensión dialéctica entre los detractores^{8,9,11-13} y partidarios de Popper^{6,14-18} gravita sobre la aceptación o rechazo, respectivamente, de que es posible aprender inductivamente de la experiencia, es decir de la idea intuitiva de que a medida que se van acumulando los datos que confirman una teoría, aumenta la probabilidad de que ésta sea verdadera. Punto que rechaza Popper al argüir que no existe fundamento lógico ni psicológico para la probabilidad inductiva; Sir Karl aboga por la imposibilidad de alcanzar inductivamente conocimiento cierto o incluso probable (en sentido matemático) a partir de los siempre finitos datos de la experiencia; pues siempre podría haber una nueva observación que refutara la proposición y no existe tal cosa como la probabilidad inductiva (en el sentido del cálculo de probabilidades).

En lugar de la inducción, Popper se decantó para la aproximación a la verdad de una hipótesis por el método hipotético-deductivo^{19,20}, sólo la lógica deductiva es el órgano crítico. De una hipótesis a contrastar, en conjunción con las condiciones iniciales del estudio, se deducen lógicamente una o varias predicciones; luego éstas se confrontan con la experiencia de los estudios emprendidos para contrastar rigurosamente la hipótesis. Si las predicciones concuerdan con los resultados del estudio, se decide que quedan verificadas y la hipótesis queda provisionalmente corroborada; pero si la decisión es negativa, la teoría de la que se han deducido queda deductivamente *falsada* (rechazada), aunque también provisionalmente. En este proceso no aparece la lógica inductiva (razonamiento o inferencia de las observaciones a la hipótesis) por ninguna parte.

Mas, aunque ambas son provisionales, falsación y corroboración no son lógicamente equivalentes, la primera es más fuerte que la segunda. Es decir, hay una asimetría del razo-

namiento lógico (deductivo): un conjunto finito de observaciones, sí son verdaderas (no sesgadas), puede falsar una hipótesis universal; pero bajo ninguna condición (incluso si observaciones repetidamente verdaderas) podría verificarla (no podemos escudriñar todos los lugares y tiempos para ver si aparece un contraejemplo). Así, si una teoría concuerda con los hechos la teoría puede todavía ser falsa (sus predicciones puede ser explicadas por otras hipótesis alternativas), lo más que podemos esperar es su plausibilidad provisional — corroboración en términos *popperianos*—; si, por el contrario, no hay acuerdo, la teoría es necesariamente falsa (salvo que lo falso sean las condiciones iniciales, e.d. las observaciones estén sesgadas). Por ello, **las hipótesis científicas, de una manera válida, sólo pueden ser refutadas, falsadas, nunca se confirman**; con lo que únicamente quedan provisionalmente preferidas aquellas que resisten repetidamente fuertes intentos de refutación (pruebas empíricas).

Pero si se trata de una hipótesis probabilista (no determinista), desde un punto de vista lógico no es verificable (por ser universal) ni tampoco estrictamente falsable (pues por improbables que sean las desviaciones considerables de los datos respecto a lo predicho por la hipótesis en una muestra grande, una hipótesis no excluye lógicamente dichas desviaciones)^{9,19-21}. Pero sí son falsables con arreglo a reglas metodológicas (p.e. las desviaciones grandes o los niveles de significación estadística). Y la asimetría lógica anterior se mantiene.

Que una hipótesis no puede ser deducida con fuerza lógica de los datos a su favor es algo que nadie cuestiona: ningún conjunto finito de datos puede confirmar una hipótesis (una hipótesis universal afirma una relación válida, en principio, en todo espacio y tiempo)^{9,19-21,22}. Pero el aserto *popperiano* de que las hipótesis científicas no puedan ser justificadas ni siquiera como probables por inducción ha sido contestado⁹, sobre todo en el marco filosófico del bayesianismo^{11,23}. También su solución positiva para el apoyo de una hipótesis (no meramente la negativa de ausencia de falsación) por medio de medidas de corroboración que no son probabilidades,

como alternativas a la probabilidad inductiva, ha sido desafiada^{11,24}.

El interés del debate

Muchos científicos siguen creyendo en la inducción porque consideran que la ciencia natural se caracteriza por el método inductivo, es decir por un método que parte de largas series de observaciones y experimentos y se basa en ellos²⁵. Creen que sólo el método inductivo puede suministrar un criterio de demarcación entre ciencia y especulación metafísica o pseudociencia, y que este método permite establecer o verificar como seguras, o casi seguras o muy probables, las teorías. Mas si lo analizamos cuidadosamente los casos aparentes de inducción no son sino el método de ensayo y error, de conjeturas y refutaciones, es decir el método hipotético-deductivo. En primer lugar, una hipótesis no es generada por los datos sino inventada por los científicos para dar cuenta de las observaciones que forman parte del problema que la hipótesis trata de resolver^{9,22,25}. Una vez obtenida evidencia pertinente y supongamos que a favor de la hipótesis, no se induce su probabilidad, sino que se evalúa o juzga la hipótesis a la luz de la evidencia y de argumentos críticos que ayudan a decidir sobre su aceptabilidad. Eso simula la inducción, pues se salta de las observaciones (particulares) a la hipótesis (general), como si dijéramos en dirección inductiva, pero no hay razonamiento o inferencia sino estimación y decisión en dicho paso.

Por lo tanto, el método científico es un conjunto sistemático de reglas metodológicas, e.d. de decisiones dirigidas a asegurar la contrastación empírica de una hipótesis, e.d., la crítica, *falsación* o eliminación de error dentro de la misma. **Las reglas o principios metodológicos se resumen en dos: ¡sea inventivo y crítico!**, es decir, proponga hipótesis audaces y sométalas a tests severos de la experiencia. **No son reglas lógicas sino metodológicas**. El objetivo es la búsqueda de teorías verdaderas¹⁹⁻²¹.

Pero, ¿es el problema de la inducción un tema importante o mera palabrería? ¿Es trascendente este debate en la práctica? ¿Por qué el interés suscitado entre algunos distinguidos

epidemiólogos desde 1975? Aparte del interés intelectual por conocer mejor las bases epistemológicas de una disciplina científica como la epidemiología, pensamos que el problema de la inducción tiene importancia práctica.

En primer lugar, la inducción predispone a estatuir las teorías lo más posible¹⁹⁻²¹. Pues —dicen los inductivistas—, aunque una teoría bien probada podría tener que ser modificada ante nuevos experimentos, nunca ha ocurrido que una teoría establecida haya tenido que ser derrocada, en todo caso queda restringida a un campo de aplicación más concreto. Sin embargo, la posibilidad de falsar una teoría bien corroborada hace que nadie deba dar por sentado que ha descubierto una ley o teoría verdaderamente universal (p.e. la que relaciona el colesterol sérico con la cardiopatía isquémica), pues no podemos estar seguros de que su validez se extienda más allá de los periodos y sitios en que se observó (p.e. en Framingham —EE.UU.—, Reino Unido y unos pocos lugares más). Considerar que la teoría está corroborada, que es provisionalmente verosímil, sirve sólo como hipótesis de trabajo, de cara a la acción en otros lugares o circunstancias de aquéllos en los que se testó. A pesar de ello, no añadimos en nuestra formulación de la teoría una condición de que sólo es válida donde y cuando se estudió, porque es un importante postulado del método científico que debemos buscar leyes con un campo de validez ilimitado. Este postulado exige que todo cambio, o modificación de efecto, de una relación sea explicado, porque sin ese postulado bastaría con dar por sentado que las leyes cambian con las diferentes regiones o con el tiempo. Esto vale tanto para las ciencias sociales como para las naturales²⁶. En definitiva, como dice Popper¹⁹, la adoración del ídolo de la certidumbre (verificabilidad) de las teorías (que incluye los grados de certidumbre imperfecta o probabilidad) reprime la audacia de nuestras preguntas y pone en peligro el rigor y la integridad de nuestras contrastaciones.

En segundo lugar, tras este debate puede subyacer también el problema de los límites de la ciencia empírica, no solo de la epidemiología. **Si somos conscientes de que no operamos inductivamente, que no podemos esta-**

blecer firmemente una hipótesis, ni siquiera afirmarla probabilísticamente, seremos presuntamente más humildes en nuestra actitud y buscaremos más los errores en las teorías que sus fáciles ejemplos confirmadores. Ello no impide que afirmemos, provisionalmente, que algunas hipótesis están mejor contrastadas y corroboradas que otras; ni que empleemos la probabilidad (en el sentido matemático) en ese juicio, pero probabilidad de los datos, no de la hipótesis.

Desde luego, los frecuentes debates sobre los límites de la epidemiología²⁷, como si no los hubiera, y en grado similar, en otras ciencias empíricas, hace pensar que algunos epidemiólogos buscan una seguridad (inductivismo) en las conclusiones de los estudios epidemiológicos que éstos no parecen proporcionar por la insegura base metodológica subyacente (datos no experimentales, posibilidad de sesgos y múltiples factores de confusión, etc.). Es razonable ser prudente y consciente de los límites de la ciencia epidemiológica, pero no hay razones para serlo mucho más que en otras ciencias empíricas observacionales (p.e. gran parte de la física o la biología molecular, paradigmas de ciencia dura, con gran capacidad demostrativa).

INDUCCIÓN E INFERENCIA ESTADÍSTICA

El problema de la inducción ha penetrado también, desde hace muchos años, en el terreno de la llamada inferencia estadística o estadística inductiva. Ésta se refiere al contraste de una hipótesis o a la estimación de parámetros en la población a partir de observaciones en muestras extraídas aleatoriamente de la población. En ambas pruebas estadísticas se procede de la evidencia en la muestra a la hipótesis en la población, de lo particular a lo general, esto es en *dirección* inductiva; pero el razonamiento o inferencia implicados son deductivos.

En los tests de hipótesis, los posibles resultados de un experimento aleatorio y, por tanto, los errores alfa y beta, y los valores p (probabilidad de los datos observados o más extremos, bajo la asunción de verdad de la hipótesis nula), se infieren o calculan por razonamiento lógico

deductivo a partir del supuesto de verdad de la hipótesis nula y de la hipótesis alternativa. A continuación es solo cuestión de decisión (que es un acto de voluntad), no de inferencia (razonamiento o argumento) deductiva ni inductiva, rechazar o no la hipótesis testada (la hipótesis nula) ante los resultados observados, según una regla metodológica (nivel de significación prefijado), es decir, tras decidir qué constituye un resultado estadísticamente significativo. O sea, se decide comportarse como si la hipótesis nula fuera falsa y la alternativa verdadera, o viceversa^{18,28,29}. Aunque Ronald Fisher abogó por un papel inferencial inductivo para los tests de significación^{30,31}, hoy día parece más aceptada la visión anteriormente citada^{23,31}.

En las pruebas de estimación, los límites de confianza se deducen de ciertas premisas estadísticas (teorema central del límite, distribución normal de la variable aleatoria, o grandes números, etc). A partir de ahí, de nuevo, es cuestión de decisión comportarse como si el valor verdadero del parámetro estuviese situado, en la proporción calculada, dentro de tales límites calculados de las observaciones^{29,32}.

Todo ello concuerda con la visión de Popper de que **los tests estadísticos son hipotético-deductivos, que incluyen reglas de decisión**, y de que no hay lugar para la inducción¹⁹⁻²¹. No obstante, todo esto se desarrolla en el seno de la llamada estadística frecuentista u objetivista, la que solemos utilizar en nuestra práctica investigadora; otra cuestión, que luego comentamos, es la estadística subjetivista o *bayesiana*, en la que algunos defienden que hay lugar para el razonamiento inductivo^{11,23,33,34}.

Precisamente, que sean decisiones y no conclusiones (deductivas) lo que en último término decide el destino de una hipótesis estadística, habla de que la evaluación de la hipótesis es tentativa, provisional, no concluyente o definitiva, tal como decía Popper¹⁹⁻²¹.

INDUCCIÓN Y PROBABILIDAD

Aunque empleemos enunciados de probabilidad frecuentista (valores p, intervalos de confianza) para contrastar hipótesis probabilís-

ticas, lo que se calcula en la estadística frecuentista es la probabilidad de los datos bajo ciertas hipótesis y no la probabilidad de las hipótesis dados los datos³¹. ¿Cómo apostar, pues, en favor o en contra de una hipótesis?

La preferencia por una determinada hipótesis basada en su probabilidad (en el sentido del cálculo de probabilidades) no es admitida en la epistemología *popperiana*; no ocurre así en otras escuelas que aceptan basar la credibilidad de una teoría a partir de un juicio de probabilidad inductiva (principalmente bayesiana), es decir de la probabilidad de la hipótesis ante una masa de datos a su favor^{9,11}.

Los argumentos de Popper contra el uso de la probabilidad de las hipótesis científicas al evaluar las mismas son, en nuestra opinión, ciertamente dignos de consideración¹⁹⁻²¹. Uno de estos argumentos es que **el cálculo de probabilidades es incompatible con la conjetura de que la probabilidad es ampliativa y, por tanto, inductiva**^{20,35}. Esto se puede examinar desde la perspectiva del *bayesianismo*, o mejor del teorema de Bayes aplicado a la probabilidad de hipótesis como paradigma moderno de inductivismo.

Si se dispone de dos (o más) hipótesis en competencia y hay evidencia favorable a ambas, el teorema de Bayes no permite discriminar entre ambas. Por ejemplo, la evidencia de la relación entre colesterolemia alta y cardiopatía isquémica comprobada en algunos pocos países es compatible tanto con una hipótesis generalizadora o inductiva (la relación se mantiene en todos los lugares y tiempos) como con una hipótesis contraria a la primera, contra-inductiva (la relación se mantiene en esos países pero es de signo contrario en otros países o grupos de edad, sexo, etc. en los que todavía no se ha estudiado, o ante otras características biológicas o ambientales no consideradas). El teorema de Bayes no arregla esto: la relación entre las probabilidades de ambas hipótesis *a posteriori* (es decir, tras considerar la evidencia) es igual a la relación de las probabilidades *a priori*, dado que las probabilidades de la evidencia ante ambas hipótesis es la misma. Por tanto, la evidencia no apoya a la primera más que a la segunda hipótesis.

La evidencia no presta apoyo (probabilístico) inductivo a la hipótesis, no apoya nada dentro de la hipótesis salvo la parte del contenido de la hipótesis que incluye la evidencia³⁶. No obstante, si una teoría ha sido bien corroborada, es sumamente probable que se parezca a la verdad, es decir que concuerde bien con algunos de los hechos; dicho de otro modo es muy improbable que el éxito sea un mero accidente (azar). Pero no hace probable a la hipótesis, es decir, que sea más probablemente verdadera que falsa, pues esto requeriría que fuera más probable que concordase con todos los hechos, en todos los lugares, tiempos y circunstancias, que lo contrario, que no hay contraejemplo que la contradiga, mas ninguna evidencia finita puede decirnos nunca tal cosa.

Y, sin embargo, de cara a la acción, decidimos que una de las dos hipótesis es preferible de momento: en principio aceptamos la primera (como hipótesis de trabajo, para poder usar la información del colesterol como factor de riesgo coronario) porque la segunda, al ser novedosa, atrevida, tendría que ser explicada y, además, entraría en conflicto con otras teorías bien corroboradas (p.e. los mecanismos de oxidación de las lipoproteínas). Pero hemos de continuar contrastándola.

Popper introdujo la idea de corroboración para mostrar el carácter absurdo de toda teoría probabilística de la preferencia de hipótesis y, por tanto, de toda teoría probabilística de la inducción³⁷. Por grado de corroboración entiendo un informe conciso que evalúe el estado, en un cierto momento *t*, de la discusión crítica de una teoría respecto al modo en que resuelve sus problemas, su grado de contrastabilidad, el rigor de las contrastaciones a que ha sido sometida y cómo ha salido de ellas. Hay que recordar que ni Popper ni la estadística frecuentista de Von Mises, Neyman, Pearson y otros^{28,32,38} prohíben el uso de la probabilidad en la evaluación de las hipótesis. Las medidas de corroboración o aceptabilidad o preferencia de una hipótesis se basan en la probabilidad, pero probabilidad de los datos bajo la hipótesis, no de la hipótesis bajo los datos (recuérdese el concepto de valor *p* o de intervalo de confianza). También hay que recordar que no solo las evidencias (bajo las probabilidades) influ-

yen en el juicio sobre una hipótesis, sino también los argumentos no estrictamente probabilísticos o cuantitativos (ver criterios de causalidad). Tampoco se prohíbe el uso del teorema de Bayes, sino que, como se ha mostrado, su aplicación a la evaluación de las hipótesis no parece fértil.

Otro argumento contra el uso de la probabilidad de las hipótesis al evaluarlas es que **los científicos buscan teorías altamente informativas, no altamente probables**²⁵. Una teoría audaz, cuyo contenido informativo va mucho más allá de toda la evidencia observada (p.e. al postular un nuevo factor de riesgo) es improbable o inesperada a la luz de lo que se sabe en la actualidad, pero fructífera para el avance del conocimiento de resultar cierta.

INDUCCIÓN Y CAUSALIDAD

Por lo que se refiere a la explicación causal, Popper define el objetivo de la ciencia como la búsqueda de explicaciones (causales) de los fenómenos del cosmos (incluyendo la biología humana), es decir, de las leyes verdaderas que regulan nuestro universo²⁰. Es ésta una cuestión de obvio interés en Epidemiología, cuyo propósito más importante es adquirir conocimiento de las causas de las enfermedades que no son prevenibles actualmente³⁹.

También en el campo de la causalidad aparece con fuerza el problema de la inducción. Desde Sexto Empírico (200 d.C.) a Hume en 1740, muchos filósofos han reducido la cuestión de la causalidad a la de regularidad o legalidad; observamos que a un acontecimiento específico suele seguir regularmente otro, pero no observamos un nexo necesario entre ambos. En su búsqueda subjetivista de la idea de necesidad al analizar la causalidad, dice Popper³⁷, Hume introdujo el problema de la inducción: si la relación entre A y B fuese necesaria (o incluso solo probable) debería darse (o darse con mayor probabilidad) no solo en los casos pasados, ya observados, sino también en los futuros, no observados; y como no hay fundamento lógico para poder afirmar esto, no es la razón, sino solo la costumbre o hábito lo que nos lleva a esperar que sigan cumpliéndose las

regularidades; no hay nexo causal, la causalidad es solo regularidad.

La contestación de Popper es ciertamente interesante: no podemos decir que empujar una mesa determinada (suceso A) es la causa de su movimiento (suceso B) si no suponemos que generalmente el efecto sigue a la causa postulada, es decir si no hipotetizamos una ley general. Popper cambia el foco de A y B a su relación; y dice que sí hay vínculo causal (necesario o probable) entre A y B: éste es la hipótesis general que postula que la relación debe darse (o darse con mayor probabilidad) en toda circunstancia, lugar y tiempo^{19,21,37}. Lo postula la hipótesis, pero no se dice que la realidad deba ser así; por eso hay que investigar desafiando la hipótesis, aunque con la esperanza de que se confirme. Así, en términos epidemiológicos, la hipótesis de que el colesterol alto (A) es causa de cardiopatía isquémica (B) no podemos justificarla racionalmente (ni lógica ni empíricamente) pues no podemos observar todos los sujetos, poblaciones o circunstancias en que podrían aparecer contraejemplos. A pesar de ello, formulamos la hipótesis (general) de relación entre A y B; que es tanto más aceptable, satisfactoria, y verosímil, cuanto más y mejor se vea corroborada en sucesivos y variados estudios (consistencia), y cuanto más profunda (plausible) sea la relación (a lo que ayudan los llamados criterios de causalidad, como luego veremos).

Este preámbulo de aclaración conceptual nos permite plantear más nitidamente el debate sobre si la inferencia causal, o los criterios de causalidad, son o no un proceso inductivo. Recordamos que entendemos por inducción la pretensión de ir, con seguridad (o probabilidad), desde lo observado hasta más allá de lo observado, de saltar de la evidencia observada para contrastar una hipótesis a la generalidad o validez universal de ésta (en todos los lugares, tiempos y circunstancias).

El interés de considerar la inducción en su relación con la causalidad en epidemiología se suscita, en parte, porque algunos epidemiólogos se oponen al uso de los criterios de causalidad (como los de Hill⁴⁰), por tacharlos de inductivos y, por tanto, no fructíferos. Pero, a

nuestro parecer, el problema se desvanece si consideramos que dichos criterios no son inductivos (ni deductivos como pretenden otros). **Los criterios causales no son reglas lógicas sino metodológicas, que ayudan en el proceso de decisión sobre la inferencia causal en epidemiología.** El papel de la lógica, sea ésta deductiva o inductiva (esta última existe solo para los *neobayesianos*), se ubica esencialmente en momentos diferentes al de la inferencia de los datos a la hipótesis^{19,20,23}. Veámoslo.

Tras disponer de una hipótesis (universal o espaciotemporalmente independiente)^{19-21,41,42} causal como explicación de un problema de salud (p.e., la hipercolesterolemia es causa, probabilística, de la enfermedad coronaria —EC—) hay que deducir de la misma, conjuntamente con el auxilio de condiciones iniciales (las características específicas del estudio diseñado al efecto: p.e., el estudio de Framingham en los años 1940s sobre sujetos blancos, de edad media y nivel social medio), una predicción en un marco geotemporal concreto, que solemos llamar hipótesis operativa (en los sujetos, sitio y tiempo estudiados, la frecuencia de la EC es mayor en aquellos con colesterol alto, o el riesgo relativo es mayor que 1). La predicción se realiza gracias a la lógica genuina, la lógica deductiva: se trata de una inferencia (directa) deductiva. Luego, se confronta la predicción con los datos del estudio. En el proceso de contrastación de dicha predicción con la experiencia procedente del estudio contrastador, ya vimos que la obtención del valor *p*, y del intervalo de confianza se realizan, en el seno de la estadística frecuentista, deductivamente. Además, hay que decidir si la evidencia (los hechos o datos) es aceptada o no como verdadera, asumiendo los consiguientes riesgos de error. Pero este proceso no es lógico sino metodológico, guiado por reglas metodológicas (estadísticas y no estadísticas —p.e., consideración de sesgos—): es una decisión. Una decisión no es un elemento lógico, mas no por eso es arbitrario, se toma sopesando motivos razonadamente con arreglo a reglas; tampoco es, como aseveran algunos autores^{8,10}, subjetivo. Hay búsqueda de verdad objetiva, pues la evidencia (y su valoración) es contrastable, discutible intersubjetivamente por cualquiera que conozca las técnicas

especificadas por los investigadores, o sea, reproducible (aproximadamente) con la ayuda de criterios o reglas metodológicas.

Por último viene el proceso de inferencia (inversa) desde la evidencia a la hipótesis sustantiva (causal). Es este el paso más controvertido filosóficamente, pues para algunos implica confirmación inductiva y para otros fracaso en el intento de refutación deductiva. Parece claro que el paso de la evidencia a la hipótesis ocurre en dirección inductiva, de lo singular a lo general (en términos estadísticos, de la muestra a la población). Para los inductivistas (dígamos los *neobayesianos*) es posible estimar la probabilidad de que una hipótesis (causal) sea verdadera. Esto es lógica inductiva: se espera que los casos no observados seguirán confirmando, probabilísticamente, la hipótesis. Pero en el seno de la estadística frecuentista, y de la inferencia científica que la asume, que son las que empleamos en la práctica, la inferencia no es lógica. No es lógica auténtica, deductiva, pues, de datos a favor finitos no se puede deducir con certeza hipótesis que van más allá de esa experiencia (puede surgir contraejemplos en los casos no observados). La lógica inductiva, ampliativa, no sería posible: aparte de por las razones ya vistas, la probabilidad asume que los datos no observados son similares a los observados (ley de los grandes números o estabilidad de las frecuencias relativas a largo plazo) y, por tanto, no puede probar dicha asunción^{19-21,38,43,44}. Además, la lógica inductiva, aunque existiera, no sería necesaria. Bastan las reglas metodológicas para decidir (o inferir) sobre la hipótesis. En realidad se decide sobre la evidencia (estadística y sustantiva) y esto ayuda a estimar o valorar la hipótesis. Por ello, la inferencia, el salto de la evidencia a la hipótesis, es materia de juicio y decisión. Si la hipótesis no quedara rechazada, sino sustentada por evidencia positiva, queda provisionalmente corroborada, aceptada. Y si la hipótesis queda rechazada por evidencia negativa, al ser estadísticas las hipótesis epidemiológicas, no puede quedar *falsada* lógicamente, concluyentemente, aunque sí metodológicamente en la práctica, con ayuda de reglas. En caso de duda hay que renunciar a tomar un acuerdo y proseguir la contrastación y discusión.

Tanto en la contrastación como en la inferencia causal son útiles, pues, ciertas reglas metodológicas: obtención de un efecto reproducible, evidencia independiente a favor de las condiciones iniciales (e.d., en contra de los sesgos), a favor de la propia hipótesis (exclusión de explicaciones alternativas, plausibilidad), etc. A ello van dirigidos los criterios de causalidad (ver más adelante).

Dos advertencias. Una, **que la decisión o juicio sobre una hipótesis (causal o no) sea un proceso metodológico, no significa que la lógica no juegue ningún papel**. Cuando hablamos de que una hipótesis está corroborada por la evidencia, sólo la parte observada de la misma (la relación observada en los sujetos estudiados, en el lugar y tiempo de estudio/estudios) queda deductivamente confirmada²¹⁻³⁶, aunque sujeta a revisión por la falibilidad de las observaciones o existencia de mejores hipótesis alternativas. El componente inductivo de la hipótesis (los casos no observados) y, con él, la hipótesis entera, solo quedan corroborados prácticamente, de cara a la acción; pero, teóricamente, la hipótesis ha de seguir comprobándose, especialmente si surgen nuevas e interesantes oportunidades: nuevos contextos o campos de aplicación, técnicas más precisas de medición, etc. Por tanto, no hay que confundir corroboración *lógica*, que tiene una parte concluyente desde un punto de vista lógico, con la *empírica*, que es problemática y siempre inacabada. Cuando una predicción está en contradicción con la evidencia, alguna de las premisas de las que se deriva (la hipótesis o las condiciones iniciales del estudio) es lógicamente (deductivamente) falsa; es cuestión de decisión cuál de ellas se considera falsada: si las condiciones del estudio se aceptan como verdaderas (estudio no sesgado), es la hipótesis la que queda refutada. En todo caso, **aun cuando una teoría bien corroborada hasta la fecha quede falsada, nunca se debe abandonar si no hay una mejor teoría de repuesto, que sea más informativa**^{19-21,37}.

Y segunda, de cara a la acción siempre hay que tomar una decisión (sí/no); p.e. un consejo preventivo se da o no se da. Pero la evaluación de la hipótesis a la luz de la evidencia puede admitir varios valores (p.e. muy, bastante,

aceptable, poco o nada corroborada), es policotómica o gradual.

Inducción y criterios de causalidad

Ahora podemos ya afrontar más directamente la pregunta: ¿los criterios de causalidad⁴⁰ son inductivos o deductivos?, subyacente en el debate más general de la inferencia causal¹⁰.

Parece, tal como lo ven algunos autores¹⁰, Susser entre ellos^{12,45}, que la filosofía *popperiana* es incompatible, al menos en parte, con los criterios de causalidad, pretendidamente inductivos⁴², propugnados en epidemiología⁴⁰, ya que Popper y sus seguidores^{14,18-21}, niegan la posibilidad de la inducción. Pero la llamada metodología popperiana o hipotético-deductiva^{19-21,37,46}, no solo no es inconsistente con los criterios de causalidad (de Hill y otros)^{40,47} sino que subsume los principales criterios como reglas del método científico útiles para progresar en la contrastación y evaluación de una hipótesis causal^{19-21,37,46} (epidemiológica en nuestro caso).

A nuestro entender, la raíz de esta falsa incompatibilidad radica en no haber reconocido (o no haberlo hecho suficientemente), el rol decisional, como reglas metodológicas, de los criterios de causalidad, y su ubicación en el marco metodológico de contrastación científica. Esta solución rompería, adicionalmente, el pseudodebate inductivo o deductivo en la inferencia causal en epidemiología. La mala comprensión también puede venir de la pretensión de que la inferencia causal, como tal inferencia de las observaciones a la hipótesis causal, es inductiva, cuestión que ya discutimos.

La lógica y el método en los criterios de causalidad

Así pues, algunos autores^{18,48} están en contra del uso de criterios causales, y dicen que la inferencia causal no es sino proponer hipótesis causales y someterlas a severos tests críticos, es decir, la aplicación del método hipotético-deductivo a la contrastación de hipótesis causales. Para algunos de ellos¹⁷, no creyentes en la inducción, los criterios causales no deberían usarse ¡precisamente por ser inductivos!

Para Greenland³⁴ el concepto de inducción de Popper es extraño y, por tanto, está fuera de la auténtica discusión. Pero Popper (y otros autores) no pudo ser más claro acerca de que la probabilidad inductiva, úsese o no en la explicación causal, se refiere a lo que la inducción siempre ha querido significar: pretender saber más de lo que se sabe, siquiera sea de una manera probable, o sea, pretender ir con las evidencias actuales sobre una hipótesis más allá de lo que dicha evidencia dice^{9,14,22,35,36,43}. Y, como ya vimos, la probabilidad lógica (inductiva) dice que si el contenido de la hipótesis va más allá de la evidencia, entonces sólo la parte de la hipótesis que se sigue de la evidencia se hace cierta y el resto sigue tan probable o tan improbable como era sin la evidencia. Nos remitimos a los apartados anteriores que elaboran más esta cuestión, aunque admitimos que sigue abierto a la discusión. No obstante, pensamos que es Greenland, y algunos de los *ex-popperianos* persuadidos por él, quien tiene el extraño concepto de que la inducción probabilística es un proceso deductivo de actualizar probabilidades *a posteriori* usando el teorema de Bayes y sus consecuencias^{34,49}. Aunque ni el mismísimo Popper^{19-21,50} discute que el teorema de Bayes es deductivo (se deduce de los axiomas de las probabilidades), parece claro en la literatura que su aplicación al cálculo de la probabilidad de una hipótesis (universal) dados los datos no solo va en dirección inductiva sino que de haber razonamiento implicado (cosa que no admiten los *popperianos*) éste es inductivo^{11,23,31,33}. Pensamos que Greenland puede no haber distinguido entre el teorema de Bayes, que es deductivo, y sus aplicaciones.

Otros autores hablan de que los criterios en general tienen una orientación inductiva o, lo que es lo mismo, los criterios no se acomodan a la visión de la ciencia de Popper (y otros)^{14,19-21}. Rothman y Greenland⁴² hablan de que, a pesar de las críticas filosóficas a la inferencia inductiva, se usan con frecuencia criterios causales orientados inductivamente. Para Susser y otros^{10,12,45} la consistencia es un ejemplo notorio de criterio inductivo, en tanto la repetición de evidencias a favor de la hipótesis (causal) aumenta la verificación o probabilidad de ésta. Realmente, Susser es ecléctico y hace una aproximación inductivo/deductiva a

la inferencia causal^{12,45}. Finalmente, para otros^{15,16,51}, como refutacionistas, los criterios deberían ser vistos como tests deductivos de hipótesis causales, que ayudan a descartar explicaciones alternativas a la causal.

Para nosotros, los criterios de causalidad, como otras muchas reglas de la ciencia, no fueron concebidos como reglas de inferencia lógica, ni inductiva ni deductiva, sino como reglas metodológicas, reglas de discusión crítica, es decir criterios que ayudan, no imponen con fuerza lógica (o probable), a decidir si la evidencia apoya o rechaza, o no permite concluir, siempre tentativamente, sobre la hipótesis causal. Como ya vimos, el momento en que actúa la lógica (reglas lógicas o inferenciales) es en el de la deducción de predicciones de una hipótesis o en la falsación deductiva de una hipótesis universal ante una evidencia negativa.

Precisamente que los criterios sean reglas metodológicas, decisionales, explica que puedan tener, como hemos dicho, excepciones. Las decisiones se incluyen en el método crítico de la ciencia, pero siempre como decisiones tentativas y sujetas a la crítica. Nuestras decisiones no tienen por qué ser decisiones últimas⁵². Realmente, si se acepta que tienen esta naturaleza, sobraría tener que justificar que no son necesarios ni suficientes para la causalidad. Por eso ésta es una cuestión de juicio, gradual, aunque dicotómica en la acción. En todo caso, sería preferible evitar el término criterios por su connotación de necesarios y concluyentes (criterio = método definitivo o seguro de decisión)⁵². Se trata más bien de reglas o normas flexibles, orientadoras, y provisionales.

Y si no son criterios inductivos, no se debería hablar con propiedad de inferencia causal sino de valoración, estimación, evaluación o juicio causal. El matiz no es meramente lingüístico, pues la segunda concepción reconocería la imposibilidad de saltar de los datos a la causalidad por inferencia lógica (salvo para negarla), segura, ni siquiera probable (en el sentido del cálculo de probabilidades), sino por el más modesto, y no formalizable con números o fórmulas, acto, decisión, de aceptar (o no) la hipótesis causal, tentativa y provisionalmente, de cara a la posible acción.

Es cierto que algunos criterios, como los de consistencia y plausibilidad, a pesar de ser reglas metodológicas, permiten tests deductivos⁵¹. Permiten que se deduzcan nuevas consecuencias contrastables de la hipótesis, sean epidemiológicas (en la consistencia) o biológicas (en la plausibilidad). Pero los criterios en sí no son deductivos, son reglas del método, que facilitan la contrastación y evaluación de las teorías; dan nuevas oportunidades para que la hipótesis sucumba o se siga manteniendo, es decir facilitan y se subordinan a la regla metodológica suprema del método científico^{19,21}, la contrastación de la hipótesis, y permiten avanzar en su profundización.

Es decir, los principales criterios de causalidad no son sino reglas del método destinadas a lo mismo: tratan de eliminar el error (falta de concordancia con los hechos, sesgos...) al contrastar una hipótesis causal propuesta para resolver un problema. Consideremos algunos de ellos.

Las repeticiones no son confirmaciones inductivas, sino intentos críticos de comprobación de posible error⁵³. La repetición o consistencia más fértil será aquella conseguible con diferentes investigadores, en distintos lugares y tiempos de observación (criterio de generalización), con diferentes diseños de estudios (criterio de calidad de la evidencia), en circunstancias variadas (ambientes, conductas, tipos de sujetos observados), al tener en cuenta otros factores de riesgo (criterio de independencia) o al descartar posibles sesgos (criterio de evaluación de la evidencia)^{8,10,19-21,37,40}. Todos ellos son variantes del criterio o regla metodológica de repetición y consistencia. Es en estas situaciones cuando resultados consistentes cuentan como auténtica corroboración de una hipótesis causal, pues entonces la hipótesis se somete a mayor riesgo de ser refutada, ha sufrido exámenes más duros^{21,22}. Se reduce la posibilidad de que el azar o los sesgos sean la causa de la asociación ante múltiples estudios y circunstancias.

El criterio causal de plausibilidad biológica tiene interés porque una teoría que especifique el mecanismo de acción es lógicamente más fuerte, más rica (mayor contenido), meto-

dológicamente más exigente (da más numerosas y precisas oportunidades de contrastación), y suministra una explicación más profunda (detalla un nivel de la realidad distinto, más básico)^{8,22,37,54}. La fuerza de la asociación es otro criterio causal⁴⁰. Su regla de interpretación es que cuanto mayor es la fuerza (riesgo relativo) más verosímil es la hipótesis causal. Los confusores rara vez dan cuenta de riesgos muy altos. El criterio de relación dosis-respuesta puede ser considerado como variante del criterio de magnitud⁵⁵. En cuanto al criterio de relación temporal, como dice Susser⁴⁵, es una propiedad esencial de la hipótesis, es parte de su definición.

Muchos criterios de causalidad están interrelacionados. Por ejemplo, la repetición de un estudio en diversas circunstancias es el mejor test de generalizabilidad; y la consistencia, de generalización. Todos apuntan a la regla suprema de la falsabilidad¹⁹⁻²¹. Por eso se puede hablar de una teoría del método^{19,21,50,54}.

Recopilando

En definitiva, la idea principal, imperecedera de Popper se centra en la aproximación paulatina, mas siempre inalcanzable en forma definitiva, a la verdad, que pasa por nuestra liberación del error gracias a la crítica propia y ajena, lo que sólo es posible en una sociedad (científica y general) pluralista, abierta que tolera y critica los errores de todos. Es la idea básica de la Ilustración, recalcada tantas veces por Popper^{1,20,56}, de la autoemancipación por el conocimiento, el atreverse a progresar en el conocimiento, y cuyo trasunto epidemiológico es fácil de ver. Esperemos que, tal como se autodefinía, Popper haya sido sólo el penúltimo ilustrado de la razón crítica¹.

El pensamiento de Popper, con los antecedentes históricos de Sócrates y Kant^{56,57} también tiene de nuevo su correlato en el campo de los valores y la ética en salud pública. El liberalismo *popperiano* encajaría bien con las estrategias *paretianas* y *neokantianas* de intervención negociada con y sobre el sujeto individualmente considerado, en que la relación beneficio-riesgo y respeto a la dignidad personal es máxima, pero menos con las de acción

utilitarista y *roseana*⁵⁸ sobre amplios grupos de la población, en que los profesionales deciden la acción en la que algunos pueden quedar perjudicados para beneficiar a los más.

Aunque algunas de las tesis centrales de Popper hayan sido ya esbozadas por pretéritos autores^{59,60} (el pensador austrobritánico siempre reclamó independencia, no originalidad de pensamiento, para algunas de sus ideas), es precisamente la didáctica y clara insistencia en que podemos aprender de nuestros errores lo que las hace atractivas y eficaces. Por lo que, como diría Italo Calvino hay que leer, si no releer, a los que como Popper son ya unos clásicos⁶¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Popper KR. En busca de un mundo mejor. Barcelona: Paidós; 1994.
2. Medawar PB. Induction and intuition in scientific thought. Philadelphia: American Philosophical Society; 1980.
3. Magee BM. Popper. Londres: Fontana; 1973.
4. Albendea M, Boyer M, Martín Santos L, Muguerza J, Rojo LA, Sánchez de Zavala V, Schwartz P, Barraclough N, Hernán F, Rodríguez J. Simposio de Burgos. Ensayos de filosofía de la ciencia. En torno a la obra de Sir Karl Popper. Madrid: Tecnos; 1970.
5. Schwartz P, Rodríguez Braun C, Méndez Ibisate F (editores). Encuentro con Karl Popper. Madrid: Alianza; 1993.
6. Buck C. Popper's philosophy for epidemiologists. Int J Epidemiol 1975;4:159-168.
7. Platt JR. Strong inference. Science 1964; 146:347-353.
8. Susser M. Causal thinking in the health sciences. Concepts and strategies of epidemiology. Nueva York: Oxford University Press; 1973.
9. Hempel C. Filosofía de la ciencia natural (1966). Madrid: Alianza; 1973.
10. Rothman KJ (Ed.). Causal Inference. Chesnut Hill, MA: E.R.I; 1988.
11. Howson C, Urbach P. Bayesian reasoning in science. Nature 1991;350:371-374.
12. Susser M. Falsification, verification and causal inference in epidemiology: reconsiderations in

- the light of Sir Karl Popper's philosophy. En: Rothman KJ (editor). *Causal Inference*. Chesnut Hill, MA: E.R.I; 1988.
13. Greenland S. Induction versus Popper: substance versus semantics. *Int J Epidemiol* 1998;27:543-548.
 14. Miller DW. Critical rationalism. A restatement and defence. Chicago and LaSalle, Illinois: Open Court; 1994.
 15. Maclure M. Popperian refutation in epidemiology. *Am J Epidemiol* 1985;121:343-350.
 16. Weed DL. On the logic of causal inference. *Am J Epidemiol* 1986;123:965-979.
 17. Lanes S. The logic of causal inference in Medicine. En: Rothman KJ (editor). *Causal Inference*. Chesnut Hill, MA: E.R.I; 1988.
 18. Poole C. Induction does not exist in epidemiology, either. En: Rothman KJ (editor). *Causal Inference*. Chesnut Hill, MA: E.R.I; 1988.
 19. Popper KR. *La lógica de la investigación científica* (1959). Madrid: Tecnos; 1985.
 20. Popper KR. *Realismo y el objetivo de la ciencia*. Postscriptum a la lógica de la investigación científica. Vol. 1. Madrid: Tecnos; 1985.
 21. Popper KR. *Logik der Forschung*. 10 Auflage. Tübingen: J.C.B. Mohr; 1994.
 22. Bunge M. *La investigación científica. Su estrategia y su filosofía*. Barcelona: Ariel; 1985.
 23. Rivadulla A. *Probabilidad e inferencia científica*. Barcelona: Anthropos; 1991.
 24. Greenland S. Probability versus Popper: an elaboration of the insufficiency of current popperian approaches for epidemiologic analysis. En: Rothman KJ (editor). *Causal Inference*. Chesnut Hill, MA: E.R.I; 1988.
 25. Popper KR. *Conjeturas y refutaciones. El desarrollo del conocimiento científico* (1972). Barcelona: Paidós; 1989.
 26. Popper KR. *La miseria del historicismo* (1957). Madrid: Alianza; 1992.
 27. Taubes G. Epidemiology faces its limits. *Science* 1995;269:164-169.
 28. Neyman J. Frequentist probability and frequentist statistics. *Synthese* 1977;36:97-131.
 29. Rivadulla A. Mathematical statistics and metastatistical analysis. *Erkenntnis* 1991;34:211-236.
 30. Fisher RA. *Statistical methods and scientific inference* (1956). Oxford: Oxford University Press, 1990.
 31. Oakes M. *Statistical Inference*. Chesnut Hill, MA: E.R.I; 1990.
 32. Neyman J. *Mathematical statistics and probability*. Washington: U.S. Department of Agriculture; 1952.
 33. De Finetti B. *Probability, induction and statistics. The art of guessing*. Londres: John Wiley & Sons; 1972.
 34. Greenland S. Probability logic and probabilistic induction. *Epidemiology* 1998;9:322-332.
 35. Popper KR, Miller D. A proof of the impossibility of inductive probability. *Nature* 1983;302:687-688.
 36. Popper K, Miller DW. Why probabilistic support is not inductive. *Phil Trans R Soc Lond A* 1987;321:569-591.
 37. Popper KR. *Conocimiento objetivo. Un enfoque evolucionista* (1972). Madrid: Tecnos; 1988.
 38. von Mises R. *Probability, statistics and truth* (1957). Nueva York: Dover; 1981.
 39. MacMahon B, Trichopoulos D. *Epidemiology. Principles and methods*. 2nd edition. Boston: Little, Brown; 1996.
 40. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 1965;58:295-300.
 41. Miettinen OS. *Theoretical epidemiology*. Nueva York: John Wiley & Sons; 1985.
 42. Rothman KJ, Greenland S. *Causation and causal inference*. En: Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Second edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998:7-28.
 43. Ilume D. *Tratado de la naturaleza humana* (1740). Barcelona: Orbis; 1984.
 44. Neyman J. *First course in probability and statistics*. Nueva York: Henry Holt and Company; 1950.
 45. Susser M. What is a cause and how do we know one? A grammar for pragmatic epidemiology. *Am J Epidemiol* 1991;133:635-648.
 46. Popper KR. *Two new conceptions of causality. A world of propensities*. Bristol: Thoemmes; 1990.

47. Greenland S (editor). Evolution of epidemiologic ideas. Chesnut Hill, MA: E.R.I., 1987.
48. Lanes SF, Poole C. Truth in packaging? The unwrapping of epidemiologic research. *J Occup Med* 1984;26:571-574.
49. Maclure M. Inventing the AIDS virus hypothesis: an illustration of scientific vs unscientific induction. *Epidemiology* 1998;9:467-473.
50. Popper KR. Replies to my critics. En: Schilpp PA (ed.). The philosophy of Karl Popper. Part Three. The philosopher replies. La Salle, Illinois: Open Court; 1976.
51. Weed DL. Causal criteria and popperian refutation. En: Rothman KJ (editor). *Causal Inference*. Chesnut Hill, MA: E.R.I; 1988.
52. Popper KR. *La sociedad abierta y sus enemigos* (edición revisada) (1966). Addenda. Barcelona: Paidós; 1994.
53. Popper KR. *Búsqueda sin término* (1976). Madrid: Tecnos; 1993.
54. Popper KR. The myth of the framework. In defence of science and rationality. Londres: Routledge; 1994.
55. Elwood JM. *Causal relationships in Medicine*. Nueva York: Oxford University Press; 1988.
56. Kant I. Respuesta a la pregunta: ¿Qué es Ilustración? En: Erhard JB, Kant I, Lessing GE, Schiller F, y otros. *¿Qué es Ilustración?* Madrid: Tecnos; 1989.
57. Platón. *Apología de Sócrates*. Barcelona: Orbis; 1984.
58. Rose G. *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1992.
59. Wartofsky MW. *Introducción a la filosofía de la ciencia*. Madrid: Alianza; 1987.
60. Echeverría J. *Filosofía de la ciencia*. Madrid: Akal; 1995.
61. Calvino I. *Por qué leer a los clásicos*. Barcelona: Tusquets; 1993.

ORIGINAL

COMPARACIÓN ENTRE VARIAS POBLACIONES ESTÁNDAR PARA EL AJUSTE POR EDADES

Javier Llorca Díaz (1), Dolores Prieto Salceda (1), Trinidad Dierssen Sotos (1), Miguel Delgado-Rodríguez (1,2)

- (1) Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Cantabria.
(2) Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Jaén.

RESUMEN

Fundamento: Analizar el efecto que tiene la elección de una población de referencia sobre diferentes indicadores derivados de las tasas de mortalidad ajustadas por edad.

Métodos: Las tasas de mortalidad por diferentes causas de muerte en España de 1971 a 1992 son ajustadas empleando cuatro poblaciones de referencia: poblaciones españolas de 1971 y 1992, población estándar europea y población estándar mundial. Los resultados obtenidos con las cuatro poblaciones se comparan empleando tres indicadores: diferencia entre las tasas de 1992 y 1971, razón entre las tasas de 1992 y 1971 y cambio anual porcentual entre 1971 y 1992.

Resultados: En la mayor parte de las causas de muerte estudiadas incluyendo el total de causas, la cardiopatía isquémica y casi todos los tumores, la razón de tasas y el porcentaje de cambio anual son similares con independencia de cuál sea la población estándar empleada. En cambio, la diferencia de tasas es muy diferente en función de la población de referencia. En las enfermedades infecciosas y el cáncer de testículo se produce la situación contraria: la diferencia de tasas es robusta mientras que la razón de tasas varía con la población estándar. Finalmente, la mortalidad por neumonía, enfermedad de Parkinson y cáncer de encéfalo muestra cambios en los tres indicadores utilizados.

Conclusiones: Es necesario realizar un análisis de las tasas específicas por edad antes de proceder a su ajuste. Este análisis permite averiguar si el ajuste por edades es correcto y qué indicador (diferencia, razón o cambio porcentual) será adecuado para realizar comparaciones.

Palabras clave: Métodos epidemiológicos. Mortalidad. Estandarización.

ABSTRACT

Comparison between Several Standard Populations for Age-adjusting

Background: To analyse the effect the choice of reference population has on different indicators derived from mortality rates age-adjusting.

Methods: The mortality rates for different causes of death in Spain from 1971 to 1992 were adjusted by using four reference populations: Spanish populations from 1971 and 1992, the Standard European population and the standard world population. The results obtained with the four populations were compared by applying three indicators: difference between the rates of 1992 and 1971, ratio between the rates of 1992 and 1971 and annual percentage change between 1971 and 1992.

Results: In the majority of the causes of death studied, including the total, ischemic heart disease and almost all of the tumours, the ratio between the rates and the percentage of annual change are similar regardless of the standard population used. However, the difference in rates is very noticeable in relation to the reference population. In the infectious diseases and testis cancer, the opposite occurs: the different in rates is steadfast while the ratio between the rates varies with the standard population. Finally, the mortality due to pneumonia, Parkinson's disease and encephalic cancer show changes all three indicators used.

Conclusions: An analysis of the specific rates by age must be made before proceeding with their adjustment. This analysis will enable us to ascertain whether the adjustment by age is correct and which indicator (difference, ratio or percentage change) will be appropriate for making comparisons.

Key Words: Epidemiological Methods. Mortality. Standardisation.

Correspondencia:
Dr. Javier Llorca Díaz
Cátedra de Medicina Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria
Avda. Cardenal Herrera Oria s/n
39011 Santander
Teléfono: 942201993
Fax: 942201903
Correo electrónico: llorcaj@medi.unican.es.

INTRODUCCIÓN

El ajuste por edades es una técnica ampliamente empleada en epidemiología para eliminar el sesgo de confusión introducido por la diferente composición por edad de varias poblaciones y para presentar de forma resumida los datos procedentes de tasas específicas por edades¹. El método más empleado, conocido como ajuste directo, fue propuesto por Neison² en 1844 y consiste en calcular la media ponderada de las tasas específicas por edad, empleando como pesos la composición de una población de referencia arbitraria.

Es sabido que las tasas ajustadas sólo pueden compararse entre sí cuando el ajuste se ha producido respecto de la misma población de referencia; es decir, saber que la mortalidad por cardiopatía isquémica ajustada respecto de la población española de 1971 era 82 por 100.000 en 1980 y ajustada respecto de la población española de 1991 era 127 por 100.000 en 1975, no permite deducir que se ha producido un fuerte descenso en la mortalidad por cardiopatía isquémica entre 1975 y 1980.

Probablemente es menos conocido que la elección de la población de referencia puede alterar la tendencia de las tasas ajustadas. Por ejemplo, un estudio sobre la mortalidad por cáncer en Estados Unidos indicó que entre 1980 y 1988 la mortalidad ajustada por edad había disminuido un 0,1% si se empleaba como referencia la población norteamericana de 1940, había aumentado un 1,5% si se usaba la población de 1980 y había aumentado un 2,5% si la referencia era la población norteamericana proyectada para el año 2050³.

Un reciente artículo de Choi et al analiza las condiciones en que puede emplearse el ajuste por edades y la interpretación de sus resultados⁴. De manera resumida, se consideran tres situaciones: (1) las tasas específicas por edad permanecen constantes, (2) la diferencia de las tasas específicas por edad permanece constante y (3) la razón entre las tasas específicas por edad permanece constante. En el primer caso, tanto la diferencia como la razón entre las tasas ajustadas permanecen constantes cualquiera que sea la población de

referencia elegida; en el segundo escenario, la diferencia entre las tasas ajustadas permanece constante, pero la razón entre las tasas ajustadas puede variar en función de la población de referencia. En el tercer caso, la razón entre las tasas ajustadas permanece constante pero la diferencia entre las tasas ajustadas varía con la población de referencia.

El objetivo de este artículo es comprobar el efecto que tiene la elección de la población de referencia sobre la mortalidad ajustada por edad en España, considerando un abanico amplio de causas de muerte.

MATERIAL Y MÉTODO

El número de muertes por sexo, edad (grupos quinquenales) y por causa desde 1971 a 1992 se han obtenido de las publicaciones del Movimiento Natural de la Población Española⁵. Se han considerado las siguientes causas de muerte (todas referidas a varones, excepto el cáncer de mama y el cáncer de cervix): todas las causas (CIE-8: 001-999, CIE-9: 001-999), enfermedades infecciosas (CIE-8: 001-136, CIE-9: 001-139), tuberculosis (CIE-8: 010-019, CIE-9: 010-018), cáncer de estómago (CIE-8: 151, CIE-9: 151), cáncer de colon y recto (CIE-8: 153-154, CIE-9: 153-154), cáncer de páncreas (CIE-8: 157, CIE-9: 157), cáncer de pulmón (CIE-8: 162, CIE-9: 162), cáncer de mama en la mujer (CIE-8: 174, CIE-9: 174), cáncer de cervix (CIE-8: 180, CIE-9: 180), cáncer de próstata (CIE-8: 185, CIE-9: 185), cáncer de testículo (CIE-8: 186, CIE-9: 186), cáncer de encéfalo (CIE-8: 191, CIE-9: 191), enfermedad de Parkinson (CIE-8: 342, CIE-9: 332), enfermedad de la motoneurona (CIE-8: 348, CIE-9: 335.2), esclerosis múltiple (CIE-8: 340, CIE-9: 340), cardiopatía isquémica (CIE-8: 410-414, CIE-9: 410-414), neumonía (CIE-8: 480-486, CIE-9: 480-487), bronquitis crónica y enfisema (CIE-8: 491-492, CIE-9: 491-492), y caídas accidentales (CIE-8: E880-E887, CIE-9: E880-E888). Estas causas se han elegido para mostrar el comportamiento de causas de muerte muy variadas.

Las poblaciones de cada grupo de edad y sexo a mitad de cada año se han calculado por

interpolación exponencial a partir de las poblaciones censales de 1970, 1981 y 1991.

La tasa de mortalidad de cada causa y año se ha ajustado por edad empleando cuatro poblaciones diferentes como referencia: población española de 1971⁶, población española de 1991⁷, población estándar mundial⁸ y población estándar europea⁸ (tabla 1). En líneas generales, la población estándar mundial y la población de española de 1971 muestran una distribución más joven que la estándar europea y la española de 1991.

Para cada combinación de causa de muerte y población de referencia se han calculado tres parámetros: la diferencia entre la tasa ajustada en 1992 y la tasa ajustada en 1971, la razón entre la tasa ajustada en 1992 y la tasa ajustada en 1971, y el porcentaje de variación anual (estimado por interpolación exponencial) entre 1971 y 1992.

RESULTADOS

Los principales resultados se muestran en la tabla 2. En la mayoría de las causas de muerte, la diferencia entre tasas ajustadas es muy sensible a la elección de la población de referencia, mientras que la razón entre las tasas y el porcentaje anual de cambio muestran pocos cambios en función de la población elegida. Por ejemplo, considerando todas las causas de muerte se encuentra que con la población estándar mundial se ha producido un descenso de 201 muertes por 100.000 personas entre 1971 y 1992, mientras que si ajustamos por la población española de 1991 el descenso es de 366 muertes por 100.000. En cambio, el porcentaje de descenso anual ha sido del 1,6% y 1,5%, respectivamente. En la figura 1 se presenta la evolución del índice de mortalidad relativo desde 1971 hasta 1992, obtenido dividiendo la mortalidad ajustada de cada año

Tabla 1

Poblaciones de referencia

Grupo de edad	Varones				Mujeres			
	España 1971	España 1991	Estándar mundial	Estándar europeo	España 1971	España 1991	Estándar mundial	Estándar europeo
0-4	1656089	1070197	12071	6648	1575140	996632	11702	6018
5-9	1628363	1231378	10824	6800	1550817	1146508	10472	6160
10-14	1559435	1539255	9954	7108	1501467	1451777	9609	6452
15-19	1370774	1686846	9989	7570	1330437	1594414	9627	6863
20-24	1278599	1677902	9477	8163	1259547	1602074	9137	7438
25-29	1150145	1649431	8458	8206	1154566	1599617	8204	7552
30-34	1023904	1470356	7355	7811	1034458	1459711	7175	7258
35-39	1167847	1277248	6585	7448	1201158	1268837	6476	6986
40-44	1137407	1214278	5326	7068	1159433	1220413	5253	6661
45-49	1047941	1110150	4341	5997	1088622	1124219	4335	5739
50-54	837588	966303	3994	5937	927358	1006894	4061	5817
55-59	743699	1074506	3486	5521	869284	1150742	3604	5585
60-64	688303	992553	2912	5015	816686	1103280	3179	5463
65-69	566967	827679	2167	4139	713865	978507	2591	5196
70-74	384159	572181	1424	2449	528189	780612	1837	3392
75-79	236065	403467	958	2228	364756	635777	1406	3536
80-84	120735	250034	429	1094	210543	444383	814	2076
85 y más	59121	142426	250	798	124022	304311	518	1808

Tabla 2
Comparación entre las tablas ajustadas de 1992 y 1971

<i>Causa de muerte</i>		<i>Población de referencia</i>			
		<i>España-1971</i>	<i>España-1991</i>	<i>Estándar mundial</i>	<i>Estándar europeo</i>
Todas las causas	Diferencia	-279,44	-366,30	-200,96	-354,34
	Razón	0,70	0,71	0,71	0,71
	Porcentaje anual	-1,6	-1,5	-1,6	-1,5
Cáncer	Diferencia	35,09	48,46	23,26	47,17
	Razón	1,22	1,23	1,21	1,24
	Porcentaje anual	0,9	1,0	0,9	1,0
Ca. de pulmón	Diferencia	27,34	35,94	18,37	34,71
	Razón	2,03	2,06	2,02	2,06
	Porcentaje anual	3,3	3,3	3,2	3,3
Ca. de testículo	Diferencia	0,09	0,13	0,11	0,11
	Razón	1,47	1,59	1,65	1,59
	Porcentaje anual	1,8	2,1	2,3	1,9
Ca. próstata	Diferencia	0,16	0,63	0,11	0,77
	Razón	1,01	1,03	1,01	1,04
	Porcentaje anual	0,1	0,2	0,1	0,2
Ca. encéfalo	Diferencia	-0,37	-0,19	-0,50	-0,29
	Razón	0,92	0,96	0,86	0,94
	Porcentaje anual	-0,4	-0,2	-0,7	-0,3
Ca. mama	Diferencia	8,20	10,60	5,67	10,87
	Razón	1,57	1,62	1,56	1,62
	Porcentaje anual	2,1	2,2	2,0	2,2
Ca. cérvix	Diferencia	1,18	1,41	0,86	1,44
	Razón	2,34	2,34	2,37	2,33
	Porcentaje anual	3,9	3,9	4,0	3,9
Ca. páncreas	Diferencia	2,86	3,77	1,95	3,69
	Razón	1,79	1,80	1,77	1,81
	Porcentaje anual	2,7	2,7	2,6	2,7
Ca. colorrectal	Diferencia	5,57	7,85	3,70	7,58
	Razón	1,50	1,52	1,48	1,52
	Porcentaje anual	1,9	1,9	1,8	1,9
Ca. estómago	Diferencia	-16,53	-21,94	-11,21	-21,04
	Razón	0,47	0,48	0,47	0,48
	Porcentaje anual	-3,3	-3,3	-3,3	-3,3
Card. isquémica	Diferencia	2,10	4,16	1,27	4,10
	Razón	1,03	1,04	1,03	1,04
	Porcentaje anual	0,3	0,4	0,3	0,4

Tabla 2 (continuación)

Comparación entre las tablas ajustadas de 1992 y 1971

Causa de muerte		Población de referencia			
		España-1971	España-1991	Estándar mundial	Estándar europeo
BOC y enfisema	Diferencia	-26,72	-38,70	-17,78	-36,95
	Razón	0,18	0,19	0,18	0,19
	Porcentaje anual	-7,5	-7,3	-7,5	-7,3
Enf. infecciosas	Diferencia	-19,91	-18,94	-17,97	-19,63
	Razón	0,31	0,38	0,28	0,37
	Porcentaje anual	-5,2	-4,3	-5,6	-4,4
Neumonía	Diferencia	-29,04	-34,94	-23,88	-34,50
	Razón	0,27	0,33	0,24	0,32
	Porcentaje anual	-5,7	-5,0	-6,2	-5,0
Tuberculosis	Diferencia	-13,64	-16,03	-10,09	-16,02
	Razón	0,14	0,15	0,15	0,15
	Porcentaje anual	-8,50	-8,3	-8,4	-8,3
Enf motoneurona	Diferencia	0,43	0,52	0,30	0,50
	Razón	1,84	1,83	1,81	1,82
	Porcentaje anual	2,8	2,8	2,7	2,8
Enf. Parkinson	Diferencia	-1,06	-1,24	-0,71	-1,16
	Razón	0,63	0,70	0,62	0,70
	Porcentaje anual	-2,1	-1,6	-2,1	-1,6
Escl. múltiple	Diferencia	-0,28	-0,39	-0,19	-0,39
	Razón	0,52	0,47	0,54	0,47
	Porcentaje anual	-3,0	-3,3	-2,8	-3,3
Caídas accident.	Diferencia	-4,87	-5,95	-4,34	-5,87
	Razón	0,36	0,36	0,35	0,36
	Porcentaje anual	-4,6	-4,5	-4,7	-4,5

Diferencia: diferencia (en tasas de mortalidad por 100.000) entre las tasas ajustadas por edad en 1992 y las tasas ajustadas por edad en 1971.

Razón: razón entre las tasas ajustadas por edad en 1992 y las tasas ajustadas por edad en 1971.

Porcentaje anual: porcentaje de incremento anual entre 1971 y 1992, estimado asumiendo un crecimiento exponencial.

entre la de 1971. El resultado son cuatro líneas (una para cada población de referencia) que se presentan en escala logarítmica (adecuada para observar los cambios en el valor relativo). Puede observarse que estas líneas no divergen, lo que indica que el cambio porcentual es similar respecto a cualquiera de las poblaciones de referencia. En la figura 2 se presenta la evolución de la diferencia de tasas desde 1971 hasta 1992, obtenida restando la mortalidad ajustada de 1971 de la correspondiente a cada año. Las

cuatro líneas obtenidas (una para cada población de referencia) se presentan en escala aritmética (adecuada para observar cambios en el valor absoluto). Puede observarse una clara divergencia entre estas cuatro líneas, indicando que el cambio en la diferencia de tasas depende de la población de referencia elegida. Una situación similar (es decir, una diferencia de tasas muy variable, dependiendo de la población estándar, pero una razón de tasas y un porcentaje anual de cambio muy estables)

se encuentra en el total de muertes por cáncer, la mayoría de los cánceres, la cardiopatía isquémica, la broncopatía crónica, la tuberculosis y la enfermedad de la motoneurona.

En las enfermedades infecciosas, en cambio, se encuentra que la diferencia entre las tasas ajustadas de 1971 y de 1992 es muy similar cualquiera que sea la población de referencia elegida. Sin embargo, hay gran variabilidad en la razón de tasas ajustadas (mínimo 0,28 con la población estándar mundial, máximo 0,38 con la población española de 1991) y en el porcentaje de variación anual (descenso de 5,6% anual con la población estándar mundial y de 4,3% anual con la población española de 1992). Las figuras 3 y 4 muestran la evolución del índice de mortalidad relativa y de la diferencia de tasas respectivamente (ambas figuras

se han construido de manera similar a las figuras 1 y 2). En la figura 3 puede verse que las líneas divergen, mostrando que el cambio porcentual es diferente según la población estándar empleada. En cambio, en la figura 4 las líneas no divergen, indicando que el cambio en valor absoluto es similar con cualquier población de referencia. Debe llamarse la atención sobre una aparente paradoja: la población que menor diferencia de tasas ajustadas ofrece es también la que indica un mayor cambio porcentual anual. Una situación parecida, aunque menos llamativa, se produce en el cáncer de testículo.

Un tercer patrón de cambios se presenta en la mortalidad por neumonía. Ninguno de los tres indicadores empleados (la diferencia de tasas ajustadas, la razón de tasas ajustadas y el porcentaje anual de cambio en las tasas ajusta-

Figura 1

Evolución del índice de mortalidad relativa desde 1971 hasta 1992 empleando las cuatro poblaciones estándar (todas las causas). Se ha obtenido dividiendo la mortalidad ajustada correspondiente a cada año entre la de 1971. Cada línea representa una población de referencia.

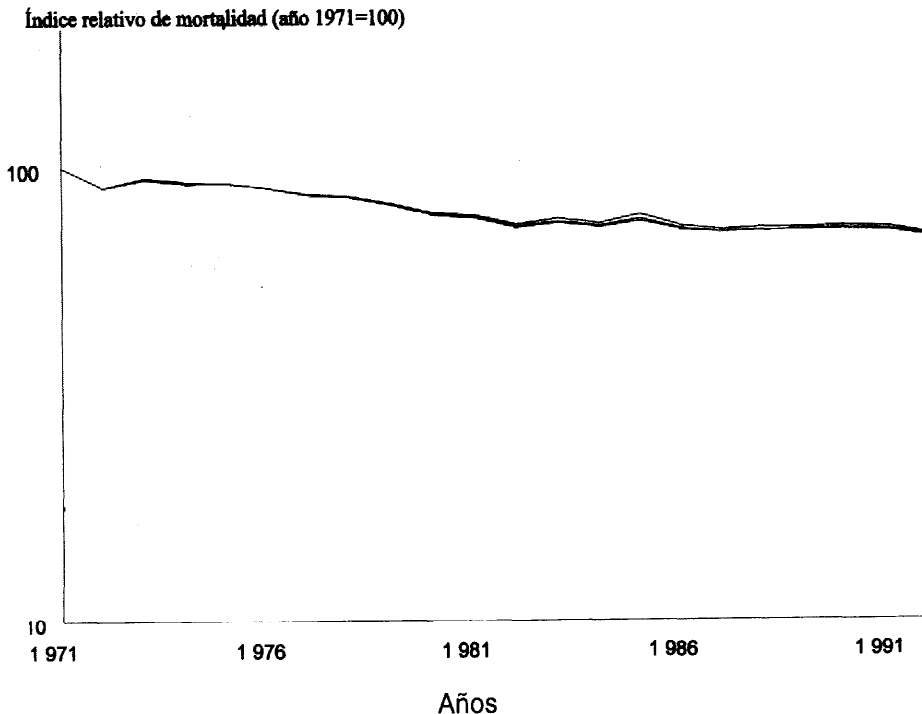


Figura 2

Evolución de la diferencia de tasas de mortalidad desde 1971 hasta 1992 empleando las cuatro poblaciones estándar (todas las causas). Se ha obtenido restando la mortalidad ajustada correspondiente a cada año de la de 1971. Cada línea representa una población de referencia.

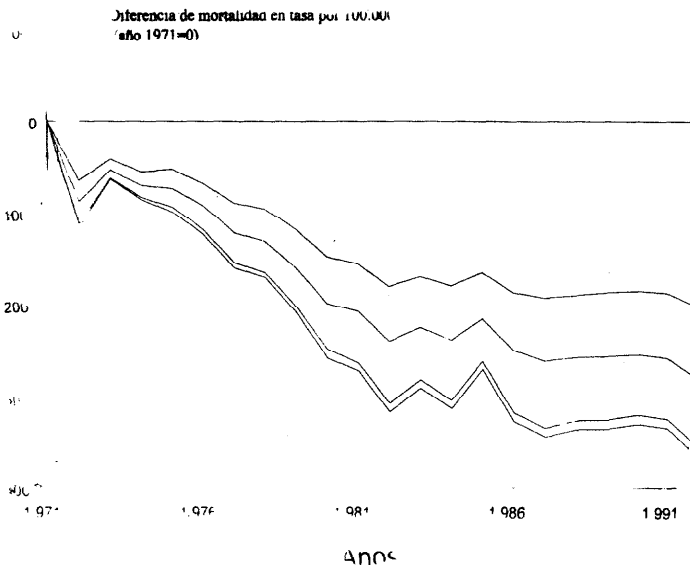
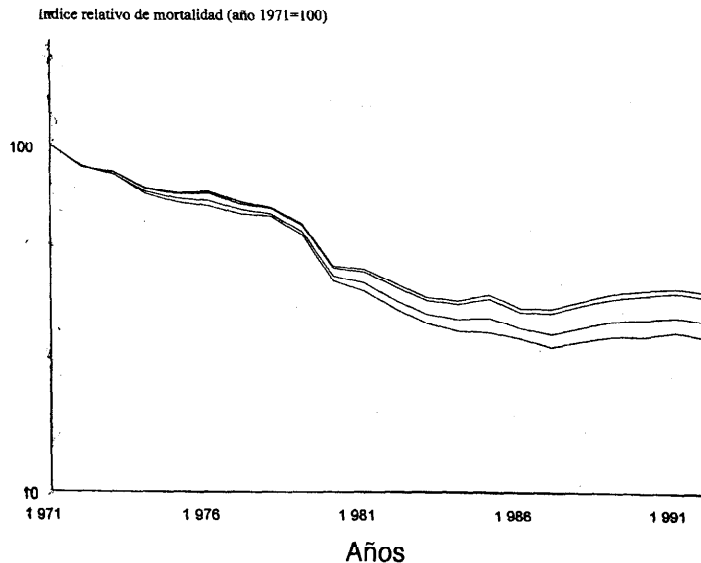


Figura 3

Evolución del índice de mortalidad relativa desde 1971 hasta 1992 empleando las cuatro poblaciones estándar (enfermedades infecciosas). Se ha obtenido dividiendo la mortalidad ajustada correspondiente a cada año entre la de 1971. Cada línea representa una población de referencia. Se ha mantenido la misma escala que en la figura 1 para facilitar la comparación.



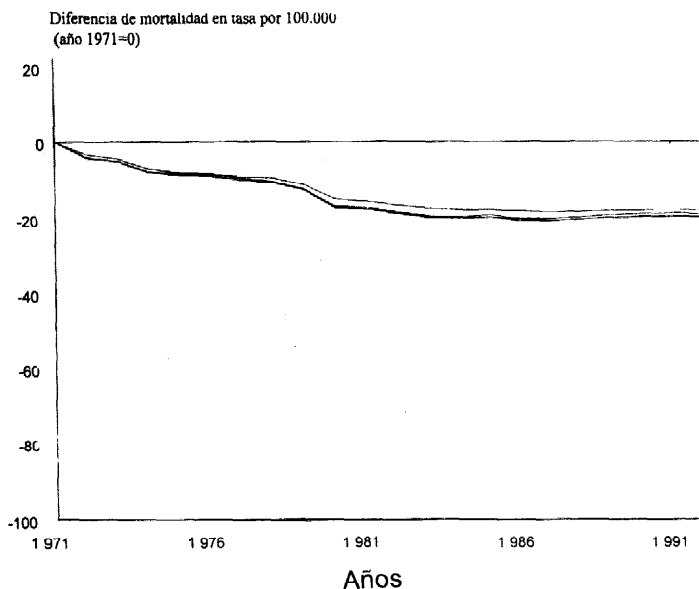
das) presenta resultados similares con las cuatro poblaciones estándar. Así el máximo cambio en la diferencia de tasas ocurre con la población española de 1991 (-34,95 por 100 000), en la que también ocurre el menor cambio porcentual (-5,0% al año). Aunque no se muestra una figura, este patrón corresponde a tendencias divergentes tanto en escala aritmética como en escala logarítmica. La misma falta de reproducibilidad de todos los indicadores se da en la

enfermedad de Parkinson y en el cáncer de encéfalo.

En líneas generales, la población estándar europea y la población española de 1991 ofrecen resultados muy similares en los tres indicadores empleados. La población española de 1971 y, más aún, la población estándar mundial suelen presentar diferencias de tasas menores que las anteriores.

Figura 4

Evolución de la diferencia de tasas de mortalidad desde 1971 hasta 1992 empleando las cuatro poblaciones estándar (enfermedades infecciosas). Se ha obtenido restando la mortalidad ajustada correspondiente a cada año de la de 1971. Cada línea representa una población de referencia. Se ha reducido la escala del eje Y respecto de la figura 2 para facilitar la visualización; de mantenerse la misma escala que en la figura 2 las diferencias entre las cuatro líneas serían aún menores.



DISCUSIÓN

La comparación de las tasas de mortalidad entre diferentes poblaciones suele realizarse después de un ajuste por edad. Esta técnica es sencilla y útil pero requiere una visión crítica sobre las condiciones en las que se realiza. Las inferencias que se realizan después de comparar tasas ajustadas por edad requieren, para ser válidas, que las tasas específicas por edad tengan una relación consistente; es decir, que se

muevan en la misma dirección y con la misma magnitud relativa^{1,3}. La condición «que se muevan en la misma dirección» es operativamente fácil de comprobar: consiste en observar en el análisis estratificado que todas las tasas específicas por edad aumentan (o disminuyen) en el periodo considerado. La segunda condición («con la misma magnitud relativa») es conceptualmente más difícil porque depende de la medida empleada para la comparación. Si las tasas específicas por edad muestran un cambio similar *en valor absoluto*, entonces

el ajuste de tasas es una buena medida para realizar inferencias sobre la diferencia en las tasas ajustadas; en estas condiciones, la diferencia de tasas no se verá afectada por la elección de la población estándar. En cambio, si las tasas específicas por edad muestran un cambio similar *en valor relativo*, entonces el ajuste de tasas sólo puede ser empleado de manera consistente para analizar la razón de tasas ajustadas y el cambio porcentual. Por último, si las tasas específicas por edad muestran cambios que no son similares ni en valor absoluto ni en valor relativo, entonces el ajuste de tasas no debe ser empleado porque sus resultados pueden ser tan arbitrarios como la elección de la población.

Los resultados de este trabajo están limitados por la utilización de datos procedentes de dos revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (8ª y 9ª revisión) lo que puede originar que parte de la evolución de la tasa de mortalidad se deba a cambios en la definición de la enfermedad. Estos resultados muestran que el ajuste de tasas por edad es un procedimiento robusto (esto es, no afectado por la elección de la población de referencia) en la mayoría de las causas de muerte sólo si se va a emplear para analizar la razón de tasas o el porcentaje de cambio. En algunas enfermedades, fundamentalmente infecciosas pero también en algunas degenerativas, el ajuste de tasas sólo puede emplearse de manera consistente en el análisis de la diferencia de tasas pero no en el de la razón de tasas.

Los dos párrafos anteriores tienen consecuencias importantes en epidemiología: la inconsistencia del ajuste de tasas en la diferencia de riesgos puede hacer que las inferencias sobre riesgos atribuibles resulten erróneas. En las pocas enfermedades en las que el ajuste de tasas es inconsistente para la razón de tasas, las inferencias sobre riesgo relativo y fracciones etiológicas pueden ser equivocadas. Como consecuencia, en los trabajos científicos en los que se realice un ajuste de tasas, debe indicarse cuál ha sido la población de referencia indicada, no sólo para garantizar la validez externa (es decir: la comparabilidad con otros estudios procedentes de otras poblaciones) sino también para garantizar la validez interna (es

decir: para que el lector pueda interpretar el verdadero significado de las diferencias o razones de tasas ajustadas).

La coincidencia de resultados entre la población estándar europea y la población española de 1991 es consecuencia de que se trata de poblaciones de composición muy similar (tabla 1), mientras que la población estándar mundial y la española de 1971 tienen una composición claramente más joven.

En conclusión, el ajuste de tasas por edad debe realizarse después de estudiar las tasas específicas por edad. De esta forma puede conocerse si el ajuste puede llevarse a cabo de manera correcta y qué indicador de cambio en las tasas ajustadas resultará adecuado en ese caso concreto. Este es el método correcto para evitar que la elección, necesariamente arbitraria, de la población de referencia convierta en arbitrarios los resultados e invalide las inferencias que se realicen a partir de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Curtin LR, Klein RJ. Direct standardization (age-adjusted death rates). En: Healthy People 2000 statistical notes. N° 6. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 1995.
2. Neison FGP. On a method recently proposed for conducting inquiries into the comparative sanitary condition of various districts. Lond J R Stat Soc 1844; 7:40-48. Cited in: Feinleib M. A reconsideration of age adjustment. En: National Center for Health Statistics. Reconsidering age-adjustment procedures: workshop proceedings. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1992:4. (Vital and health statistics, Series 4: Documents and committee reports, núm 29) (DHSS publication núm (PHS) 0276-4733).
3. Kleinmann JC. The use of multiple standards. En: National Center for Health Statistics. Reconsidering age-adjustment procedures: workshop proceedings. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1992:4. (Vital and health statistics, Series 4: Documents and committee reports, núm 29) (DHSS publication núm (PHS) 0276-4733).

4. Choi BCK, Guia NA, Walsh P. Look before you leap: stratify before you standardize. *Am J Epidemiol* 1999; 149:1087-96.
5. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Tomo III: Defunciones según la causa de muerte (años 1971 a 1992). Madrid: INE Artes Gráficas; 1973-1994.
6. INE. Evolución de la Población Española en el período 1961-1978. Madrid: INE Artes Gráficas; 1980.
7. INE. Anuario Estadístico de España Año 1993. Madrid: INE Artes Gráficas; 1994.
8. United Nations. World Population Prospects 1990. New York: United Nations; 1991.

ORIGINAL

UTILIZACIÓN DE ANFOTERICINA B NO CONVENCIONAL EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE SAN CARLOS

Concepción Prieto Yerro (1), Emilio Vargas Castrillón (1), Leonor Laredo Velasco (1), Elisa Pérez-Cecilia (2), María Isabel Ambit Avila (3) y Juan José Picazo de la Garza (2)

- (1) Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.
(2) Servicio de Microbiología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.
(3) Servicio de Farmacia. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

RESUMEN

Fundamento: La anfotericina B es el tratamiento de elección de las infecciones fúngicas sistémicas, pero su utilidad clínica está limitada por su toxicidad. Las formulaciones lipídicas parecen igualmente eficaces y más seguras, pero tienen un mayor coste. El incremento del consumo y del gasto de estas formulaciones nos lleva a plantear un estudio para conocer su perfil de utilización (cuantitativo y cualitativo) y evaluar la repercusión económica de su uso inapropiado.

Métodos: Se desarrollaron unas normas de uso de la anfotericina B y se evaluó de forma retrospectiva, la calidad de la prescripción de la anfotericina B no convencional (anfotericina B noC) y la repercusión económica de su uso incorrecto.

Resultados: En el 54% de los tratamientos se hizo una mala selección de anfotericina B; en el 3.5% no estaba indicada la utilización de anfotericina B. El exceso de gasto derivado de la prescripción incorrecta fue de 42 millones de pesetas, un 35% del gasto total en medicamentos; el gasto por prescripción innecesaria fue de 1.720.327 pesetas.

Conclusiones: La evaluación retrospectiva ha mostrado que existe un elevado porcentaje de tratamientos que no se adecúan a lo recomendado en las normas de prescripción. La puesta en marcha de intervenciones informativas permitiría realizar una selección más eficiente de la anfotericina B noC, mejorando la calidad de la prescripción, lo que podría suponer un importante ahorro económico.

Palabras clave: Anfotericina B. Infecciones fúngicas. Estudio de utilización de medicamentos.

Correspondencia:
Concepción Prieto Yerro
Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Clínico de San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos s/n
28040 Madrid
Correo electrónico: conchapy@hotmail.com

ABSTRACT

Utilisation of non-conventional Amphotericin B in the San Carlos Clinical Hospital

Background: Amphotericin B is the treatment of choice for systemic fungal infections, however, its clinical usefulness is limited by its toxicity. The lipid formulations appear to be equally effective and safer, but are more costly. The increase in the consumption of, and expenditure on these formulas led us to undertake a study in order to identify their profile of use (quantitative and qualitative) and to assess the financial repercussions when used inappropriately.

Methods: A set of rules were developed for the use of amphotericin B, and the quality of the prescription of non-conventional amphotericin B (amphotericin B notC) was evaluated retrospectively together with the financial repercussions of its inappropriate use.

Results: In 54% of the treatments studied, a poor selection of amphotericin B was made; in 3.5%, the use of amphotericin B was not indicated. The excess expenditure derived from the inappropriate use amounted to 42 million pesetas, 35% of the total expenditure on medicines; the expenditure due to unnecessary prescription was 1,720,327 pesetas.

Conclusions: The retrospective evaluation has shown that there is a high percentage of treatments that do not conform with the recommendations contained in the prescription rules. The holding of information sessions would assist in achieving a more efficient selection of the amphotericin B notC; this would improve prescription quality, which might also deliver significant financial savings.

Key Words: Amphotericin B. Fungal infections. Study of the use of medicines.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones fúngicas sistémicas graves son causa de importante morbilidad y mortalidad entre los pacientes inmunodeprimidos (tratados con quimioterapia intensiva, inmunosupresores, enfermos de sida...) y entre los atendidos en unidades de cuidados intensivos. La trascendencia clínica de estas infecciones es aún mayor en los pacientes que se someten a trasplante de médula ósea u otros tipos de trasplantes: en un estudio realizado en 1995 por la *European Bone Marrow Transplantation/ European Organization for Research and Treatment of Cancer*¹ sobre las infecciones fúngicas invasoras en trasplantados de médula ósea en 19 centros europeos, la incidencia de estas infecciones fue del 11.2%, y la mortalidad por candidiasis fue del 58%, por aspergilosis del 76% y por otras infecciones fúngicas del 54%.

La anfotericina B (AB) se considera desde los años 50 el tratamiento de elección para la mayoría de estas infecciones, por tener un amplio espectro antifúngico y desarrollar mínimas resistencias; sin embargo, su utilidad clínica se ve limitada tanto por su toxicidad aguda (efectos relacionados con la infusión como fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos) como renal, sobre todo en pacientes con función renal alterada y que reciben otros tratamientos nefrotóxicos (ciclosporina, aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos, foscarnet...)²⁻⁴.

Para reducir la toxicidad de la AB se han desarrollado recientemente formulaciones no convencionales (AB noC) que asocian la AB a lípidos⁵⁻⁷. En España disponemos de dos de ellas: la AB unida a verdaderos liposomas (ABM) y la AB en complejo lipídico (ABL). Los estudios publicados hasta el momento comparan eficacia y seguridad de estos nuevos preparados con la AB convencional (ABC); en ellos las AB noC parecen tener una eficacia clínica similar a la ABC pero una toxicidad inferior, tanto aguda como renal⁸⁻¹⁰. En 1998 se publicó un estudio retrospectivo observacional en el que se analizó la eficacia y seguridad de ambos preparados de AB no C en pacientes hematológicos¹¹; no se encontraron diferencias

significativas ni en eficacia ni en seguridad, excepto por una mayor proporción de reacciones agudas (tiritonas) en los pacientes que tomaron ABL frente a ABM; puesto que se trataba de un estudio observacional y no de un ensayo clínico aleatorizado, los resultados hallados precisaban de confirmación en un estudio experimental bien diseñado. Los dos ensayos clínicos disponibles que comparan las dos AB no C en pacientes neutropénicos, no encuentran diferencias estadísticamente significativas en eficacia¹²⁻¹³; en lo que se refiere a la seguridad, en uno de ellos tampoco se encontraron diferencias significativas salvo que ABM se asoció a más alteraciones hepáticas¹², y el otro mostró mejor perfil de seguridad a favor de ABM¹³. No obstante uno de los trabajos se realizó con una muestra muy pequeña de pacientes y ambos sólo se encuentran disponibles como resumen de congreso. Puesto que no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y ciegos con una muestra grande de pacientes, bien diseñados y publicados que comparen la eficacia y seguridad de las diferentes formulaciones asociadas a lípidos no es posible, de momento, asegurar si un preparado ofrece ventajas frente a otro.

Por otro lado, no todos los pacientes con infección fúngica grave se van a beneficiar de igual manera de la menor toxicidad de las formulaciones asociadas a lípidos, por lo que la elección del tratamiento debería basarse en la valoración individualizada de cada paciente, en especial su estado inmunológico y su función renal¹⁴.

Los preparados asociados a lípidos tienen además un coste muy elevado, existiendo grandes diferencias entre las AB disponibles, de modo que el coste/tratamiento/día de la ABM es aproximadamente 15 veces mayor que el de la ABC y 1,5 veces mayor que el de la ABL (a las dosis habitualmente recomendadas de 5 mg/kg/día de ABL y 3 mg/kg/día de ABM). En nuestro hospital, aunque en la práctica el uso de estos preparados está limitado a algunos servicios (Hematología y Oncología fundamentalmente) su utilización supuso en 1999 un coste de 134.057.425 millones de ptas, un 5% del gasto total en Farmacia. Es necesario, por tanto, que los médicos que atienden a estos pacientes dispongan de herramientas que les per-

mitan optimizar sus decisiones terapéuticas, no sólo por criterios de eficacia y seguridad sino también de coste-efectividad. Dado el elevado coste sanitario derivado de la atención a los pacientes con infecciones fúngicas sistémicas, así como la gran morbilidad y mortalidad asociada, se plantea el siguiente estudio, con los objetivos de conocer la utilización de la AB noC (ABL y ABM) desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo y evaluar la repercusión económica de su uso inapropiado en nuestro hospital.

SUJETOS Y MÉTODO

El estudio se ha realizado en el Hospital Clínico Universitario de San Carlos, entre julio de 1998 y septiembre de 1999. Es un centro con actividad docente que funciona como hospital terciario de referencia; cuenta con 1.100 camas y Servicios de Hematología y Oncología en los que se realizan trasplantes autólogos de médula ósea.

1) Elaboración de las normas de uso de la AB

En el momento de iniciar el estudio no existían normas explícitas para el uso de antifúngicos en el hospital, por lo que se planteó el trabajo en dos etapas: en la primera y con el fin de disponer de un patrón de referencia se desarrollaron unas «Normas de uso de la AB en las infecciones fúngicas sistémicas»; en la segunda fase se evaluó, de forma retrospectiva, la concordancia entre la prescripción de la AB noC y las recomendaciones acordadas, así como la repercusión económica de su utilización. Estas normas, además, podrían servir posteriormente como instrumento para una intervención informativa que permitiera mejorar la concordancia entre la práctica y las recomendaciones recogidas en ellas. Para ello se reunió a un grupo de profesionales del hospital con amplios conocimientos del tema y experiencia en el manejo de los pacientes afectados, pertenecientes a los Servicios de Hematología, Oncología, Medicina Interna, Unidad de Cuidados Intensivos y Farmacia; el grupo de trabajo estuvo coordinado por los Servicios de Farmacología Clínica y Microbiología.

Se realizaron varias reuniones en las que se discutieron las recomendaciones que debían contener las normas de uso. Para ello, se realizó una revisión «no sistemática» de la literatura y la elaboración de las normas se basó en el consenso entre los miembros del grupo de trabajo.

En conjunto las normas sobre la utilización de la AB pueden verse en la tabla 1. La ABC se recomienda en los pacientes no neutropénicos (principalmente pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica) con candidiasis sistémica o aspergillosis invasora, infección por *Mucor* spp. o *Fusarium* spp., y con función renal normal ($Cr < 2.5$ mg/dl). Si la función renal está alterada o se deteriora de forma progresiva con la utilización de ABC, se recomienda utilizar ABL. Se considera candidiasis sistémica cuando existe aislamiento microbiológico en líquidos estériles y la colonización por *Cándida* spp. en al menos tres localizaciones diferentes no estériles en pacientes en situación crítica con sintomatología infecciosa.

En los pacientes neutropénicos tras quimioterapia intensiva o trasplante de médula ósea, en la infección sistémica por *Cándida* spp. o infección por *Aspergillus* spp., *Mucor* spp. o *Fusarium* spp., así como en el tratamiento empírico del cuadro febril que persiste tras 5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro o 3 días en pacientes en situación crítica, se recomienda utilizar una formulación de AB noC, ya que se trata de pacientes que toleran mal la toxicidad aguda de ABC y que requieren múltiples tratamientos nefrotóxicos concomitantes. Se recomienda la utilización de ABL por tratarse del preparado de AB noC con mejor relación coste/efectividad.

La utilización de ABM quedaría restringida a aquellos casos en que el paciente no tolere los efectos indeseables de la ABL o presente deterioro de la función renal con $Cr > 2.5$ mg/dl tras tratamiento con ABL.

2) Evaluación de la calidad de la prescripción de la AB noC

Con el fin de conocer la calidad de la prescripción de la AB noC antes de la difusión de las Normas de uso, se evaluaron los tratamien-

Tabla 1

Indicaciones recogidas en las Normas de uso de anfotericina B en el Hospital Clínico de San Carlos

INDICACIONES CONSENSUADAS	
ANFOTERICINA B CONVENCIONAL (ABC)	<ul style="list-style-type: none"> • Infección sistémica por <i>Candida</i> spp., otras levaduras o <i>Aspergillus</i> spp. en pacientes no neutropénicos con función renal normal (Cr <2,5 mg/dl). • Tratamiento empírico del síndrome febril en pacientes en situación en situación crítica no neutropénicos que no responden a 5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro y con función renal normal (Cr <2,5 mg/dl).
ANFOTERICINA B ASOCIADA A LIPIDOS (ABL)	<ul style="list-style-type: none"> • Las indicaciones del apartado anterior cuando la función renal está alterada (Cr >2,5 mg/dl). • Intolerancia a la ABC en las indicaciones del apartado anterior. • Infección sistémica por <i>Candida</i> spp., otras levaduras o <i>Aspergillus</i> spp. en pacientes neutropénicos, independientemente de la función renal. • Tratamiento empírico del síndrome febril en pacientes neutropénicos que no responden a 3-5 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro.
ANFOTERICINA B EN COMPLEJO LIPOSOMAL (ABM)	<ul style="list-style-type: none"> • Las indicaciones del apartado anterior que presenten deterioro de la función renal o intolerancia tras la administración de ABL.

tos prescritos con esta AB en el periodo de estudio, utilizándose las Normas anteriormente citadas como patrón de referencia.

Para delimitar el marco muestral se definió como unidad de estudio cada tratamiento con AB noC prescrito en el hospital durante el periodo comprendido entre el 1 de julio de 1998 y el 15 de septiembre de 1999, independientemente del diagnóstico. La información básica sobre cada tratamiento (nombre del paciente, tipo de AB noC prescrita, dosis y duración del tratamiento) fue facilitada por el Servicio de Farmacia del Hospital, así como el coste/mg (en pesetas).

Para conocer la indicación de cada tratamiento y los datos clínicos necesarios para evaluar la calidad de la misma, se utilizaron las historias clínicas como fuente de datos. Se recogió en una hoja especialmente diseñada para ello, la siguiente información: datos del paciente, servicio que prescribe, tipo de AB noC prescrita, adecuación de la prescripción según las indicaciones consensuadas, dosis prescrita (en mg/día) y duración del tratamiento (en días).

Los datos se introdujeron en una base de datos de programa ACCESS 97 y se analizaron con el programa SPSS 8.0 de Windows. Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés. Además se cuantificó el gasto derivado de la prescripción de la AB noC, así como la repercusión económica del exceso de gasto producido como consecuencia del uso incorrecto de la AB. Se consideró «incorrecta» cualquier indicación no reconocida como tal en la literatura biomédica o no incluida en las Normas de Uso consensuadas y cualquier tratamiento en el que se prescribió una AB estando recomendada otra (por ej. la ABM estando recomendada la ABL o la ABC).

RESULTADOS

1) Evaluación cualitativa y cuantitativa de la prescripción de AB noC

El análisis descriptivo muestra que se prescribieron un total de 245 tratamientos con AB noC; en el 53% se utilizó ABL y en el 47%

ABM. Del total, 184 tratamientos (el 75%) fueron prescritos por los Servicios de Hematología y Oncología (tabla 2).

La indicación para la que se prescribió la AB noC con más frecuencia fue el tratamiento empírico del síndrome febril en pacientes neutropénicos (36%), seguida de la profilaxis de aspergilosis en este mismo grupo de pacientes (29%) (tratamiento para el que se prescribió la AB noC debido a la existencia de las obras de acondicionamiento del hospital).

Se consideraron incorrectas 170 prescripciones, de éstas 35 (el 21%) se indicaron para el tratamiento empírico del síndrome febril mantenido en pacientes neutropénicos tras 3-5 días de administración con antibióticos de amplio espectro y 24 (el 14%) para la sospecha de infección por *Mucor* spp., *Fusarium* spp. o aspergilosis invasora. En cuatro casos fue imposible determinar la indicación a partir de los datos disponibles en la historia clínica (tabla 3).

De estos tratamientos considerados incorrectos, 6 (3.5%) resultaron ser innecesarios por no estar indicada la utilización de AB; en 92

(54%) estaba indicado prescribir AB noC pero se realizó una mala selección de la misma, fundamentalmente de ABM. Los 72 tratamientos restantes se refieren a los pautados para profilaxis de infección por *Aspergillus* spp. (tabla 4).

2) Evaluación del coste del uso de AB noC y del exceso de gasto derivado de la prescripción inadecuada de la misma

En la tabla 5 se muestra el exceso de gasto derivado de la prescripción incorrecta de AB noC, casi 42 millones y medio de pesetas que representan un 35% del gasto total en esta medicación (120 millones) en el periodo de estudio. El 88% del exceso de gasto (37 millones) se debe a la selección inadecuada de ABM en pacientes que podrían haber sido manejados con ABL o ABC, y el 12% (5 millones) a la selección de ABL en pacientes que no requerían ninguna anfotericina (aquí incluimos el debatido uso profiláctico en pacientes neutropénicos) o que podrían haber sido manejados con ABC. El exceso de gasto producido por la prescripción innecesaria de AB noC fue de 1.720.327 pesetas y el derivado de la prescripción de AB noC para la profilaxis de la aspergilosis fue de alrededor de 3 millones de pesetas (7% sobre el total).

Tabla 2

Tratamientos prescritos con anfotericina B no convencional y su porcentaje sobre el total, por servicios

Servicio	ABL	ABM	Total
Hematología	83	57	140
Oncología	30	14	44
Pediatría	0	9	9
UCI	14	9	23
M. Interna	2	20	22
Nefrología	0	5	5
Cirugía	0	2	2
Total (%)	129 (53)	116 (47)	245

ABL: anfotericina B lipídica

ABM: anfotericina B liposomal

UCI: Unidad de cuidados Intensivos

M. Interna: Medicina Interna

DISCUSIÓN

El uso de la AB noC (ABL y ABM) se ha incrementado notablemente en los últimos años en nuestro hospital. El desarrollo de las formulaciones de AB asociadas a lípidos (AB en complejo lipídico y AB en complejo liposomal) ha determinado además un cambio en el patrón de utilización de AB y una considerable variabilidad interpráctica a la hora de seleccionar la AB. En nuestro estudio se demuestra que, globalmente y desde una perspectiva clínica, el uso de AB noC fue adecuado pero poco eficiente.

En el desarrollo de nuestro trabajo hemos encontrado varias limitaciones; en primer lugar, la falta de ensayos clínicos comparativos sobre eficacia y seguridad de las dos formulaciones de AB asociadas a lípidos no nos

Tabla 3

Adecuación de la prescripción de anfotericina B no convencional, según la indicación

<i>Indicación</i>	<i>Incorrecta</i>	<i>Correcta</i>	<i>No concluyente</i>	<i>Total %</i>
Candidiasis con aislamiento microbiológico en líquidos estériles (sangre, LCR, líquido peritoneal) en neutropénicos	2	0	0	2 (0,8)
Candidiasis con aislamiento microbiológico en líquidos estériles (sangre, LCR, líquido peritoneal) en no neutropénicos	6	2	0	8 (3,3)
Colonización por <i>Candida</i> spp. en menos de tres localizaciones no estériles	6	0	0	6 (2,5)
Colonización por <i>Candida</i> spp. en al menos tres localizaciones no estériles en pacientes en situación crítica con sintomatología infecciosa	1	1	0	2 (0,8)
Aspergillosis diagnosticada por presencia de <i>Aspergillus</i> spp. en catéter telescópado más Rx tórax compatible (en neutropénicos)	5	0	0	5 (2)
Tratamiento empírico (<i>Aspergillus</i> spp. o levaduras) en cuadro febril tras cinco días de antibiótico amplio espectro en pacientes en situación crítica (no neutropénicos)	16	6	0	22 (9)
Tratamiento empírico (<i>Aspergillus</i> spp. o levaduras) en cuadro febril tras cinco días de antibióticos de amplio espectro en pacientes en situación crítica (neutropénicos)	35	53	0	88 (35,9)
Aislamiento de <i>Candida</i> no <i>albicans</i> , <i>C. krusei</i> o <i>C. glabrata</i>	3	2	0	5 (2)
Sospecha de infección por <i>Mucor</i> spp., <i>Fusarium</i> spp. o aspergillosis invasiva	24	7	0	31(12,7)
Profilaxis de infección por <i>Aspergillus</i> spp. en pacientes neutropénicos graves	72	0	0	72 (29,4)
Indicación desconocida	0	0	4	4 (1,6)
TOTAL (% sobre total)	170 (69)	71 (29)	4 (2)	245

LCR: líquido cefalorraquídeo.
RX: radiografía.

permite conocer si un preparado es mejor que otro. Los estudios que comparan una de las dos formulaciones con ABC han demostrado que ambas tienen una eficacia similar a la ABC con una menor incidencia de efectos secundarios⁸⁻¹⁰. Los dos ensayos clínicos disponibles que comparan las dos AB noC no encuentran diferencias estadísticamente significativas en eficacia^{12,13} y son contradictorios en cuanto al perfil de seguridad, por lo que sería necesario contar con otros estudios

realizados con un tamaño de muestra grande y bien diseñados. Asumiendo la escasa información disponible y teniendo en cuenta que el coste/tratamiento/día de ABM es 1.5 más elevado que el de ABL, utilizándolos a las dosis habitualmente recomendadas en la ficha técnica de cada preparado (5 mg/kg/día de ABL y 3 mg/kg/día de ABM), hemos considerado que ABL sería el preparado con una mejor relación coste/efectividad y por lo tanto la AB noC de elección.

Tabla 4

Tratamientos incorrectos prescritos con anfotericina B no convencional

	ABL	ABM	Total
N.º Total de tratamientos incorrectos	72	98	170
- Profilaxis de infección por <i>Aspergillus</i> spp.	59	13	72
- Selección inadecuada de la AB noC	7	85	92
- Innecesarios	6	-	6

ABL: anfotericina B lipídica.

ABM: anfotericina B liposomal.

AB noC: anfotericina B no convencional.

Por otro lado, la principal limitación de la metodología utilizada para definir las indicaciones de la AB noC ha sido que la revisión de la literatura no fue sistemática y, por lo tanto, pudo estar sujeta a sesgos en la interpretación de los resultados. No obstante, el procedimiento se basó en el consenso y en la participación de todos los servicios implicados en la prescripción de AB, lo que habitualmente debería garantizar una amplia aceptación de las normas por parte de los prescriptores.

La obtención de los datos a partir de la historia clínica ha sido otra limitación de nuestro trabajo. Aunque los estudios sobre calidad de la asistencia realizados en el medio hospitalario y extrahospitalario indican que cada vez se registran más datos en la historia clínica¹⁵, el elevado porcentaje de tratamientos inadecuados encontrados en nuestro trabajo, hace pensar en la posibilidad de que haya existido un sesgo de mala clasificación de los tratamientos. Dado que éstos se han clasificado como «correctos» o «incorrectos» de acuerdo a los datos registrados en la historia, es posible que la falta de algunos datos clínicos haya sobrestimado el porcentaje de tratamientos inadecuados. Sin embargo, creemos que este sesgo no invalidaría nuestros hallazgos dado que se necesitaría un número de tratamientos mal clasificados muy elevado para modificar el sentido de los resultados. No obstante, el registro cuidadoso de los efectos secundarios relacionados con la AB hubiera sido fundamental para justificar la selección de una AB noC en muchos casos. Los médicos deberían ser conscientes de la importancia de que este aspecto depende sólo de ellos y por tanto es fácilmente mejorable.

También debe tenerse en cuenta que entre los tratamientos considerados incorrectos se encuentran aquellos casos en los que la AB noC se prescribió a dosis bajas en pacientes

Tabla 5

Exceso de gasto derivado de la prescripción incorrecta de anfotericina B no convencional

	ABL	ABM	Total
1. Exceso de gasto derivado de la prescripción en profilaxis de <i>Aspergillus</i> , spp. en ptas.	1.959.990	1.424.113	3.384.103
2. Exceso de gasto derivado de la selección incorrecta de AB noC, en ptas.	1.440.417	35.923.911	37.364.328
3. Exceso de gasto derivado de los tratamientos innecesarios, en ptas.	1.720.327	--	1.720.327
Exceso total de gasto, en ptas.	5.120.734	37.348.024	42.468.758

AB noC: anfotericina B no convencional.

ABL: anfotericina B lipídica.

ABM: anfotericina B liposomal.

neutropénicos para la cuestionada indicación de profilaxis de la infección por *Aspergillus* spp.¹⁶⁻¹⁸. Es importante comentar que durante el primer semestre de 1998 se realizaron obras de reformas en el hospital y que éstas se han señalado en algunos estudios como factor de riesgo de infecciones por *Aspergillus* spp. en los pacientes neutropénicos^{19,20}; por ello se acordó que el servicio de hematología prescribiría AB noC temporalmente a los pacientes neutropénicos como profilaxis de la infección por este microorganismo; esta situación se mantuvo hasta mayo del 99, momento a partir del cual dejó de recetarse para esta indicación. Aunque el número de tratamientos prescritos para profilaxis de infección por *Aspergillus* spp. fue elevado, el coste derivado de los mismos fue realmente pequeño.

El exceso de gasto derivado de la prescripción inadecuada hace referencia al ahorro que se podría haber obtenido si sólo se hubieran realizado los tratamientos correctos. Se incluye en este grupo el exceso de gasto debido a una selección incorrecta de la AB noC, el que se ha debido a la prescripción coyuntural de AB noC como profilaxis de la infección por *Aspergillus* spp. y el que se ha producido como consecuencia de la prescripción innecesaria de AB noC. Llama la atención que la mayor parte de este exceso de gasto (más de 37 millones) se debe a la selección inadecuada de la ABM; esto sugiere que la puesta en marcha de intervenciones de carácter informativo sobre los prescriptores permitiría realizar una selección más eficiente de la AB noC y podría suponer un ahorro potencial de más de 30 millones de pesetas el próximo año, si la evolución del gasto permaneciera constante.

No hemos encontrado estudios publicados en la literatura que nos permitan establecer comparaciones con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, pero creemos que se encontraría también un incremento de consumo de AB y una distribución similar entre las dos formulaciones disponibles de AB noC.

Los resultados de nuestro estudio indican que la calidad de la prescripción de la AB noC no ha sido óptima. La falta de unas normas de uso explícitas es probablemente una de las

causas que explican las diferencias de criterio encontradas; el desarrollo de las normas de utilización de AB y su divulgación pueden contribuir a racionalizar la prescripción y a reducir el coste innecesario.

BIBLIOGRAFÍA

1. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empirical antifungal therapy in granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-72
2. Criteria for use of amphotericina B lipid complex injection in adults and children. *Am J Health Sys Pharm* 1996; 53 (15): 2751-2.
3. Tollemar J, Ringden O. Lipid formulations of amphotericin B. Less toxicity but at what economic cost? *Drug Safety* 1995; 13 (4): 207-18.
4. Sugar AM. Empiric treatment of fungal infections in the neutropenic host. Review of the literature and guidelines for use. *Arch Intern Med* 1990; 150 (11): 2258-64
5. Hemenz JW, Walsh TJ. Lipid formulations of amphotericin B: recent progress and future directions. *Clin Inf Dis* 1996; 22 (2): 133-44.
6. Graybill JR. Lipid formulations for amphotericin B: Does the emperor need new clothes?. *Ann Intern Med* 1996; 124 (10): 921-3.
7. Coukell AJ, Brogden RN. Liposomal Amphotericin B. Therapeutic use in the management of fungal infections and visceral leishmaniasis. *Drugs* 1998; 55 (4): 585-612.
8. Tierney MG, Grunet AM, McLean WM, Toye BW, Garber GE. Liposomal amphotericin B: a cost-outcome analysis. *Can J Hosp Pharm* 1994; 47 (4): 171-5
9. Moreau P, Milpied N, Fayette N, Ramée JF, Harousseau JL. Reduced renal toxicity and improved clinical tolerance of amphotericin B mixed with intralipid compared with conventional amphotericin B in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30 (4): 535-41
10. White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (2): 296-302

11. Clark AD, Mckendrick S, Tansey PJ, Franklin IM, Chopra R. A comparative analysis of lipid-complexed and liposomal amphotericin B preparations in haematological oncology. *Br J Haematol* 1998; 103: 198-204.
12. Fleming R, Kantajian H, Husni R, Anaissie E, Smith T, Cortes J et al. Randomized study of two lipid formulation of Amphotericin B in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. San Diego: 9th Annual Focus on Fungal Infections Meeting; 1999.
13. Wingard JR, White MH, Anaissie EJ, Rafalli JT, Goodman JL, Arrieta AC. A randomized double-blind comparative safety trial of Ambisome and Abelcet in febrile neutropenic patients. San Diego: 9th Annual Focus on Fungal Infections Meeting; 1999.
14. Pahissa A. Anfotericina B. Complejo lipídico versus liposómica ¿cuál, por qué, cuando?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 1-3.
15. Saturno PJ. Monitorización del uso de medicamentos para mejorar la calidad de la prescripción. Problemas, métodos e indicadores. *Aten Primaria* 1996; 18 (6): 331-9
16. Lamm HH, Althaus BL. Antifungal prophylaxis in bone marrow transplant. *Ann Pharmacother*, 1995 Sep, 29: 9, 921-4
17. Gubbins PO, Bowman JL, Penzak SR. Antifungal prophylaxis to prevent invasive mycoses among bone marrow transplantation recipients. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (3): 549-64
18. Rousey SR, Russler S, Gottlieb M, Ash RC. Low-dose amphotericin B prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections in allogeneic marrow transplantation. *Am J Med* 1991; 91 (5): 484-92
19. Weems JJ, Davis BJ, Tablan OC, Kaufman L, Martone WJ. Construction activity: an independent risk factor for invasive aspergillosis and zygomycosis in patients with hematologic malignancy. *Infect Control* 1987; 8 (2): 71-5
20. Weber SF, Peacock JE, Do KA; Cruz JM; Powell BL; Capizzi RL. Interaction of granulocytopenia and construction activity as risk factors for nosocomial invasive filamentous fungal disease in patients with hematologic disorders. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11 (5): 235-42.

ORIGINAL**PREVALENCIA DE TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA EN UNA PRISIÓN PROVINCIAL**

Vicente Martín, Margarita Brugos e Irene Valcarcel

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Escuela de Enfermería. Universidad de León.

RESUMEN

Fundamentos: La tuberculosis en prisión es un grave problema de salud pública. En aquellos centros con elevadas prevalencias de coinfección por *M. tuberculosis* e infección VIH el tratamiento de la infección tuberculosa puede ser una importante herramienta de prevención y control. Conocer la prevalencia de infección tuberculosa, el acceso y la adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa en población reclusa sin antecedentes de tratamiento de enfermedad o infección tuberculosa puede ser de gran interés para valorar la efectividad de esta medida.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en la población ingresada a fecha 28 de junio de 1999 en un Centro Penitenciario con un programa de prevención y control de la tuberculosis basado en la terapia directamente observada (TDO) de los enfermos, en el diagnóstico precoz y el tratamiento de la infección tuberculosa. El tratamiento de la infección tuberculosa se prescribió tras consejo médico individualizado consensuándose con el paciente la modalidad del mismo (TDO, pauta diaria o bisemanal). Se revisaron las historias clínicas de los pacientes ingresados para conocer la prevalencia de pacientes infectados por *M. tuberculosis*, de los que habían finalizado y de los que se encontraban realizando tratamiento de la infección tuberculosa. Se realizó el test de Eius-Hamilton en el caso de los pacientes en tratamiento frente a la infección tuberculosa para valorar su cumplimiento.

Resultados: De los 219 internos, 127 (58 %) presentaban criterio de infección tuberculosa. Se indicó tratamiento de la infección tuberculosa en 113 pacientes de los que 29 no aceptaron (25,7 %). De los 84 pacientes que iniciaron tratamiento de la infección tuberculosa, 22 (26,2 %) lo abandonaron, 39 (46,4 %) habían finalizado el tratamiento de la infección tuberculosa, y 23 (27,4 %) se encontraban realizándola. De estos últimos el 95,7 % resultaron positivos al test de Eius-Hamilton. El 48 % de los infectados por *M. tuberculosis*, o habían finalizado o estaban realizando correctamente el tratamiento de la infección tuberculosa.

Conclusión: La prevalencia de infección tuberculosa observada en este colectivo es muy elevada. Se han observado aceptables niveles de acceso y adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa lo que se traduce en una elevada cobertura de tratamiento de la infección tuberculosa en la población estudiada.

Palabras clave: Tuberculosis. Prisión.

Correspondencia:
Vicente Martín Sánchez
Área de Medicina Preventiva y Salud Pública.
Departamento de Fisiología. Facultad de Veterinaria.
Campus de Vegazana s/n - 24071 León
Correo electrónico: dfivms@unileon.es

ABSTRACT

Prevalence of Treatment of Tuberculosis Infection in a Provincial Prison

Background: Tuberculosis in prisons is a serious public health problem. In those penitentiaries with a high prevalence of co-infection by *M. tuberculosis* and HIV infection, the treatment of the tubercular infection can be an important tool for prevention and control. Ascertaining the prevalence of tubercular infection, the access and adherence to the treatment of tubercular infection in a prison population without a history of treatment of tubercular disease or infection could be of great interest in order to assess the efficacy of this measure.

Methods: A cross study was made of the population confined at 28 June 1999 in a Penitentiary with a programme of prevention and control of tuberculosis, based on the directly observed therapy (DOT) of the patients, on early diagnosis and the treatment of the tubercular infection. The treatment of the tubercular infection was prescribed following individualised counselling, reaching an agreement with the patient as to the modality of treatment (DOT, daily or twice-weekly check-up). The clinical histories of the patients were reviewed in order to determine the prevalence of patients infected by *M. tuberculosis*, of those who had completed treatment and of those who were still undergoing treatment of tubercular infection. The Eius-Hamilton test was performed in the case of patients under treatment for tubercular infection in order to evaluate compliance.

Results: Of the 219 inmates, 127 (58 %) presented criteria of tubercular infection. Treatment of the tubercular infection was indicated in 113 people of whom 29 refused (25.7 %). Of the 84 patients who initiated treatment for their tubercular infection, 22 (26.2 %) abandoned it, 39 (46.4 %) had finalised the treatment, and 23 (27.4 %) were still undergoing treatment. Of the latter, 95.7 % showed positive to the Eius-Hamilton test. 48% of those infected by *M. tuberculosis*, either had finalised or were undergoing the treatment against tubercular infection correctly.

Conclusion: The prevalence of tubercular infection observed in this group is very high. Acceptable levels of access and adherence to the treatment of tubercular infection have been observed, which translates into a high level of treatment coverage of this infection in the population studied.

Key Words: Tuberculosis. Prison.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad de gran relevancia en el medio penitenciario, por convivir en el mismo personal de riesgo para la infección y la enfermedad tuberculosa y por la facilidad que el vivir en una institución cerrada supone para la transmisión del bacilo de Koch, por lo que su prevención y control merece especial atención¹. Entre las actividades más eficaces en este campo está el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TIT)², que en el medio penitenciario, dadas las altas prevalencias de coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y *M. tuberculosis*³, presenta un importante valor añadido⁴.

Sin embargo, la efectividad del TIT viene penalizada por un limitado acceso al mismo de los pacientes en los que está indicado y un elevado número de abandonos por diversas razones⁵. En el caso de la población reclusa se vienen a añadir problemas específicos entre los que destaca su gran movilidad⁶.

A pesar de las dificultades asociadas a la efectividad del TIT, diversos estudios han observado que ésta puede ser mejorada^{7,8}. El objetivo del presente trabajo es conocer la prevalencia de infección tuberculosa, el acceso y la adherencia al TIT en población reclusa sin antecedentes de tratamiento de enfermedad o infección tuberculosa.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal de prevalencia que incluyó a toda la población ingresada en el centro penitenciario el día 28 de junio de 1999. Se consultaron las historias clínicas de todos los sujetos, para recoger variables demográficas (edad, sexo, nacionalidad, residencia, formación académica, ocupación laboral, antecedentes de ingresos previos en prisión, etc.) y clínicas (antecedentes de enfermedad e infección tuberculosa, resultado de las pruebas de la tuberculina, infección VIH, factores de riesgo para la infección VIH, etcétera).

El promedio de internos del CP era de 200 a 250, con unos 500 ingresos y excarcelaciones

anuales. La mayoría de la población era penada y mayor de 21 años. Desde agosto de 1990 se llevaba a cabo el *Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Dirección General de Instituciones Penitenciarias*⁹, consistente fundamentalmente en la búsqueda activa y pasiva de casos, la terapia directamente observada en los enfermos (TDO) y el TIT con isoniacida (INH) en los infectados. A todo sujeto que ingresaba se le ofrecía practicar la prueba de la tuberculina con 2 UT de PPD RT-23 según la técnica de Mantoux, con lectura a las 48-96 horas, considerándose infectados todos aquellos que presentaban una induración superior o igual a 5 mm en el caso de los no vacunados con BCG o infectados por VIH, y superior o igual a 15 mm en el caso de los no infectados por VIH vacunados con BCG^{2,9}. A todos aquellos sujetos no infectados se les repetía la prueba de la tuberculina con carácter anual, siguiendo el criterio anterior para diagnosticar la infección tuberculosa.

En el caso de los infectados por el bacilo tuberculoso y tras descartar la presencia de enfermedad se les explicó, de forma individualizada por el médico del centro, su situación, el riesgo de desarrollo de tuberculosis con base a su situación clínica (infección VIH, lesiones fibróticas, conversión reciente, etc.), la importancia de llevar a cabo el TIT con INH y los posibles efectos secundarios e indeseables del tratamiento. En los casos de previsible corta estancia en prisión no se indicó iniciar el tratamiento en el centro, derivándose a su médico de cabecera. En los sujetos mayores de 35 años que no eran ni convertidores ni contactos con casos bacilares, así como en los sujetos con hepatopatía con niveles elevados de transaminasas (superiores a 200 UI) tampoco se indicó el TIT.

Los esquemas de tratamiento que se propusieron a los pacientes fueron los siguientes⁹:

- 300 mgr/día durante seis meses en el caso de no infectados por VIH y con radiografía normal.
- 300 mgr/día durante doce meses en el caso de infectados por VIH o con radiografía con formas residuales y/o fibróticas.

- 900 mgr/día en pauta bisemanal, durante seis o doce meses siguiendo los criterios anteriores.

Se ofrecía la posibilidad de seguir el tratamiento de forma directamente observada o bien en entrega semanal de la medicación tras la presentación de una receta estandarizada con la prescripción médica. En el caso de pacientes en programa de mantenimiento con metadona se les ofreció la dilución de INH líquida en la metadona.

De forma consensuada se intentaba elegir la modalidad de tratamiento que menos afectara a la vida ordinaria del paciente y era éste quien elegía entre las diversas opciones.

A los pacientes con TIT en el momento del estudio se procedió a tomar una única muestra de orina para la realización del test de Eridus-Hamilton¹⁰. Sin previo aviso, se informaba al paciente en el momento de la toma de la muestra del objeto de la misma y se solicitaba su autorización.

RESULTADOS

El número total de internos ingresados en el CP el día 28 de junio era de 236, de los cuales, 17 (7,2%) habían realizado quimioterapia o tratamiento de la infección tuberculosa con anterioridad al ingreso en prisión.

Los 219 internos restantes eran mayoritariamente varones (93,2%) con una edad media de 32,9 años \pm 8,6 años. El 34,7% eran o habían sido usuarios de drogas intravenosas, el 10,5% estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y el 35,6% presentaban cicatriz post-vacunal por BCG (tabla 1). El 58% (127) (I.C. 95% = 64,5-51,5) cumplían criterios para ser clasificados como infectados por *M. tuberculosis*.

De los 127 sujetos infectados no se indicó TIT en 14 (11%) debido a una previsible poca estancia en prisión (10), pacientes mayores de 35 años (3) y hepatopatía (1). De los 113 pacientes en los que se indicó TIT, 29 (25,7%) no aceptaron el tratamiento propuesto. De los 84 casos en los que fue prescrito y aceptado el

Tabla 1

Características de la población sin antecedentes de tratamiento de enfermedad ni infección tuberculosa, ingresada en un Centro Penitenciario el día 28 de Junio de 1999 (N=219)

Variable	N	%
Infección tuberculosa	127	58,0
Varones	204	93,2
Usuarios de drogas intravenosas	76	34,7
Infectados por VIH	23	10,5
Vacunados con BCG	78	35,6

TIT, 22 (26,2%), abandonaron el mismo antes de finalizar un curso completo (el 91% en el primer mes de iniciar el tratamiento) el 90% por «incomodidad», en dos casos por intolerancia digestiva y un caso por elevación de transaminasas y síndrome general. De los 62 pacientes restantes 39 (62,9%) habían finalizado un curso completo de TIT y 23 (37,1%) se encontraban realizando la misma en el momento del estudio (tabla 2).

De los 23 pacientes que se encontraban realizando TIT, 10 era con solución en metadona, 2 en TDO diaria y 1 en TDO bisemanal (56,5% de los pacientes en TIT estaban en TDO). Otros 10 pacientes más se encontraban en pauta diaria no directamente observada.

De los 23 pacientes, 5 tenían prescrito tratamiento de 12 meses, 3 por ser infectados por VIH y 2 por presentar radiografía con imágenes residuales. El total de pacientes en TIT llevaban una media de 88 días de tratamiento (DE=70 días; Mediana =83 días; P25-75=131 días). Todos los pacientes aceptaron la realización del test de Eridus-Hamilton y en 22 pacientes (95,7%) resultó positivo, sólo en el caso de un paciente en TIT no directamente observado resultó negativo. De los 127 sujetos infectados por *M. tuberculosis*, 61 (48%, I.C. 95% = 39,3 - 56,7) o habían finalizado el TIT o estaban realizando correctamente el mismo.

Tabla 2

Distribución del acceso y la adherencia al tratamiento de la infección tuberculosa en la población ingresada en un Centro Penitenciario el día 28 de Junio de 1999 sin antecedentes de tratamiento de enfermedad ni infección tuberculosa

	N / Total	%
Infectados por <i>M. tuberculosis</i>	127 / 219	58,0
Se Indicó Tratamiento para la Infección Tuberculosa	113 / 127	89,0
Iniciaron Tratamiento para la Infección Tuberculosa	84 / 113	74,3
Habían finalizado Tratamiento para la Infección Tuberculosa	39 / 84	46,4
Se encontraban realizando Tratamiento para la Infección Tuberculosa	23 / 84	27,4
Test de Eidus-Hamilton positivo	22 / 23	95,7

DISCUSIÓN

La prevalencia de infección tuberculosa (58%) es muy superior a la observada en este mismo centro al ingreso en prisión (37%)¹¹. Esto puede deberse a las diferentes características socio-demográficas entre quienes ingresan en prisión y quienes permanecen más tiempo en la misma, al efecto *booster* por la repetición de test tuberculínicos y también al riesgo de transmisión de la infección tuberculosa en prisión. Éste mismo hecho ha sido observado en Estados Unidos en diversas instituciones de larga estancia, como asilos y prisiones¹². En una encuesta realizada el día 22 de junio de 1998 sobre una muestra de población reclusa ingresada en los Centros Penitenciarios españoles se observó una prevalencia de 50,6%, si bien en un 38% de los pacientes se desconocía el estado en aquel momento de la infección tuberculosa por no haber realizado el seguimiento tuberculínico en los no infectados¹³.

El porcentaje de pacientes que no aceptaron TIT fue elevado (25,7%) pero similar al observado en población reclusa americana donde el 27% no iniciaron TIT a pesar de que en muchos Estados este tratamiento es de carácter obligatorio¹⁴. La actividad desarrollada para conseguir el acceso al TIT era el consejo médico individualizado, lo que en muchas

ocasiones no se mostró suficiente para conseguir el inicio del tratamiento, en casi todos los casos por un problema de creencias y actitudes que podría ser modificado con programas de marketing sanitario o incentivos^{7,8,15}.

El 26,2% de abandonos fue similar al encontrado en población general en nuestro país (31%) si bien en este caso había un importante porcentaje de mujeres y niños, habitualmente mejores cumplidores, y en todos los casos la prescripción de TIT fue de 6 meses⁵.

En el momento del estudio habían finalizado el tratamiento o se encontraban realizándolo correctamente el 48% de los infectados. Esto supone una amplia cobertura sobre el total de población ingresada susceptible de realizar el TIT, lo que tendrá evidente repercusión en la disminución de la incidencia de infección TB en las personas ingresadas. En EE.UU el 56% de los pacientes que iniciaron TIT lo finalizaron, si bien este estudio es de carácter longitudinal y no de corte transversal como en este caso¹⁴.

Otros autores encuentran que un porcentaje elevado (alrededor del 60%) de aquellos que estaban realizando TIT no lo cumplían adecuadamente, bien demostrado a través de test de Eidus-Hamilton⁶ o por recuentos de recogida de INH en farmacia¹⁵. El alto porcentaje de cumplidores en nuestro estudio se puede deber

en primer lugar a que se realizó una única determinación, pero también a que la mayoría de los pacientes se encontraba en TDO y a la educación sanitaria personalizada realizada antes de la prescripción y durante todo el tratamiento por el personal sanitario del centro. Diversos autores han observado como la TDO, los incentivos y la inclusión en el Programa de Mantenimiento con Metadona mejoran la efectividad del TIT¹⁶ y como la Educación Sanitaria constituye una de las estrategias más eficaces para aumentar el acceso y la adherencia al TIT¹⁷. El conocimiento, por parte de los pacientes de los aspectos epidemiológicos de la TB y la importancia de un buen cumplimiento del TIT pueden haber influido en los resultados obtenidos⁶.

Se puede concluir que se ha observado una muy elevada prevalencia de infección tuberculosa, por lo que la eficacia de los programas de prevención y control de la TB en este medio van a tener una gran trascendencia clínica y epidemiológica, tanto en población reclusa como en la población general. El TIT, dadas estas altas prevalencias de infección tuberculosa, se presenta como una necesaria estrategia que puede conseguir aceptables niveles de acceso y cumplimiento en este colectivo mediante el TDO y la Educación Sanitaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Drobniewski F. Tuberculosis in prison-forgotten plague. *Lancet* 1995; 346: 948-49.
2. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis en España. *Med Clín (Barc)* 1992; 98: 24-31.
3. Martín V, González P, Caylà JA, Mirabent J, Cañellas J, Pina JM, Miret P. Case-finding of pulmonary tuberculosis on admission to a penitentiary centre. *Tuber Lung Dis* 1994; 74: 49-53.
4. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo control trials. *BMJ* 1998; 317: 625-629.
5. Galván Olivares F, Santiuste de Pablos C. Factores relacionados con el cumplimiento de la quimioprofilaxis contra la tuberculosis. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 655-657.
6. Romero Saldaña M, Vaquero Abellan M, Gallego Rubio R, Aguilera López MD, de Celis Cornejo JM, Barquín García E, et al. Valoración del cumplimiento de la QP antituberculosa por la población reclusa del Centro Penitenciario de Jaén. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 391-399.
7. Esteban A, Seral A, Castanera A. Estudio del cambio de actitudes en el Centro Penitenciario de Huesca respecto al programa de prevención de la tuberculosis. Libro de Ponencias y Comunicaciones. 348. II Congreso Nacional de Sanidad Penitenciaria. Barcelona; 1998.
8. Arroyo JM, Aso M, Fernández de la Hoz K, Otal F, Febrel M. Adherencia a la quimioprofilaxis antituberculosa. Empleo de técnicas de marketing sanitario y educación para la salud en el medio penitenciario. *Rev Esp Sanid Penit.* 1998; 1: 7-11.
9. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Programa de Prevención y Control de la tuberculosis en Instituciones Penitenciarias. Madrid: Ministerio de Justicia; 1990.
10. Eidus L, Hamilton EJ. A new method for the detection of N-acetyl isoniazid in urine of ambulatory patients. *Am Rev Respir Dis.* 1964; 89: 587-588.
11. Martín V, Caylà JA, Bolea A, de Paz JA. Evolución de la prevalencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en población reclusa al ingreso en prisión. *Med Clín (Barc)* 1998; 111: 11-16.
12. Stead W. Special Problems in Tuberculosis: Tuberculosis in the Elderly and in Residents of Nursing Homes, Correctional Facilities, Long-Term Care Hospitals, Mental Hospitals, Shelters for the Homeless, and Jails. *Clin Chest Med* 1989; 10, 3: 397-405.
13. Subdirección General de Sanidad Penitenciaria. Encuesta 22-J. Madrid: Ministerio del Interior; 1998.
14. Lobato MN, Leary L, Hayden C, Simone PM. Completion of treatment for TB infection in Correctional Facilities, United States, 1992-1996. Abstract Book. 30th IUATLD World Conference on Lung Health. Madrid; 1999. S17.
15. Arroyo JM, Lacal P. Un programa de promoción de la salud en el medio penitenciario. *Trabajo Soc Salud* 2000; 35: 499-503.

16. Alcibes P, Vossen P, Cohen R, Braslow C, Michaels D, Zoloth S. Compliance with Isoniazid Prophylaxis in Jail. *Am Rev Resp Dis* 1989; 140 1194-1197.
17. Snyder DC, Paz EA, Mohle-Boetani JC, Fallstad R, Black RL, Chin DP Tuberculosis prevention in methadone maintenance clinics. Effectiveness and cost-effectiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (1): 178-85.
18. Alcaide Megías J, Altet Gómez N, Canela Soler J, Serra Majen L, Garrido Morales P, Navas Alcalá MR, et al. Influencia de la educación sanitaria en el cumplimiento de la quimioprofilaxis antituberculosa en niños: ensayo comunitario. *Rev Clin Esp* 1990; 187: 89-93

ESTUDIO GENERAL**ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA. SITUACIÓN EN ESPAÑA EN LA TEMPORADA 1998-1999****Rosa Cano Portero, Carmela García Delgado y Salvador de Mateo Ontañón**

Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

RESUMEN

Fundamento: El cambio en el patrón epidemiológico sufrido por la enfermedad meningocócica en gran parte del país en la temporada 1996-1997 y la decisión de intervenir mediante una campaña de vacunación en el grupo de personas de 18 meses a 19 años de edad con vacuna bivalente de polisacáridos, fueron el motivo para reforzar la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad

Métodos: Se calcularon, para la temporada 1998-1999, tasas y otros indicadores de incidencia y letalidad por serogrupo y edad según los datos notificados al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria.

Resultados: La incidencia global fue superior que la temporada previa, aunque la razón de tasas no indicó un riesgo significativamente mayor. Se produjo un aumento significativo de la tasa por serogrupo B y por segundo año consecutivo, la tasa por serogrupo C disminuyó, aunque no de forma significativa. Se produjo un aumento en el número de defunciones. La letalidad por serogrupo C aumentó en el grupo de 1 a 4 años. La incidencia se mantuvo alta y con un claro patrón estacional en las comunidades que no vacunaron. En el resto la incidencia se redujo y el patrón estacional desapareció.

Conclusiones: A los dos años de la intervención el predominio de casos del serogrupo B es general en todas las CCAA, excepto en las tres que no vacunaron, en ellas, durante estos dos últimos años, ha predominado el serogrupo C. En las CCAA que vacunaron se aprecia un incremento de la incidencia, aunque no significativo, entre los niños menores de cuatro años.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica. Vigilancia epidemiológica.

ABSTRACT**Current Situation of Meningococcal Disease in Spain**

Background: The change in the epidemiological pattern undergone by meningococcal disease in a large part of the country in the 1996-1997 season and the decision to intervene by means of a mass vaccination campaign in the age group between 18 months and 19 years of age, using a bivalent polysaccharide vaccine, justified to enhance the epidemiological surveillance of this disease.

Methods: Rates and other indicators of incidence and mortality were calculated for the 1998-1999 campaign by serogroup and age, according to the data notified to the Compulsory Disease Reporting System.

Results: The overall incidence was higher than the previous season, although, the rate ratio did not indicate a significantly greater risk. A statistically significant increase in the rate of incidence caused by serogroup B was registered, and for the second consecutive year, the serogroup C rate dropped, although not significantly. There was an increase in the number of deaths. The fatality rate due to serogroup C increased in the group between 1 and 4 years of age. The incidence remained high and with a clear seasonal pattern in the Communities that did not vaccinate. In the remainder, the incidence dropped and the seasonal pattern disappeared.

Conclusions: Two years after the campaign, the predominance of serogroup B cases is generalised in all of the Autonomous Communities, except in the three where the immunisation was not performed. In the latter, in the course of the last two years, serogroup C has predominated. In the Communities where the vaccination campaign was carried out, there is an increase in the incidence, although not significantly, among children under 4 years of age.

Key Words: Meningococcal disease. Epidemiological surveillance.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de la enfermedad meningocócica en España desde 1979, año en que se alcanzó una tasa de 17,9/100.000, sufrió un descenso continuado hasta 1995, con un predominio del serogrupo B. Sin embargo, a comienzos de la década de los 90 se observa un paulatino aumento de aislamientos de serogrupo C en el noroeste del país y en la temporada 1995-1996 la incidencia de la enfermedad aumentó de forma brusca y se observó un predominio de aislamientos de *N. meningitidis* serogrupo C (C:2b:P1.2,5)¹⁻³. Este cambio en el patrón de presentación de la enfermedad se extendió por casi todas las comunidades autónomas. La meningitis fue noticia en los medios de comunicación todo el año y se produjo en algunas comunidades una gran alarma social. Durante el otoño de 1997, las comunidades autónomas, con excepción de tres, procedieron a vacunar a la población de 18 meses a 19 años como una medida excepcional y única. Durante la temporada que siguió a la intervención se observó un descenso del 45 % en las tasas globales. El descenso afectó a todos los grupos de edad, pero la reducción más impor-

tante fue en el grupo de 2 a 19 años y especialmente a los casos debidos a serogrupo C, que disminuyeron un 76% respecto a la temporada previa. En este trabajo se presentan los resultados de la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad durante la temporada 1998-1999, dos años después de que se adoptara la medida de intervención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos sobre incidencia de enfermedad meningocócica se han obtenido del sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). Todos los casos declarados en el período anterior a 1997 eran notificados por sospecha clínica, sin una previa definición clínica de caso para vigilancia. Desde 1997 se adoptaron definiciones de caso para todas las enfermedades sujetas a vigilancia⁴. Las defunciones por enfermedad meningocócica, así como los datos del serogrupo responsable de la enfermedad también se han obtenido del sistema EDO, a partir de la declaración individualizada de casos.

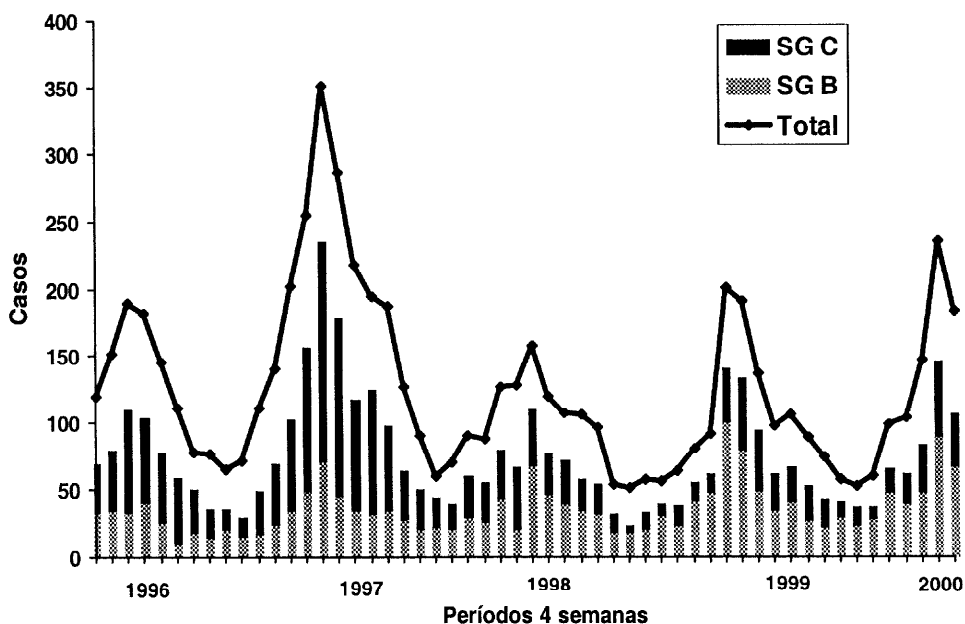
Tabla 1

Enfermedad meningocócica. Casos e incidencia por grupos de edad para el total de notificaciones. Razón de tasas (RT) de la temporada 1998-99 con respecto a la temporada 1997-98 e intervalo de confianza al 95 %

	CASOS TOTALES		TASAS POR 100.000 H.		RAZÓN TASAS	IC 95%
	1997-1998	1998-1999	1997-1998	1998-1999		
< 1	236	213	61,68	53,59	0,89	0,73-1,08
1 a 4	400	454	26,15	28,90	1,13	0,99-1,30
5 a 9	163	164	8,32	8,20	1,01	0,81-1,27
10 a 14	85	82	8,85	3,77	1,00	0,73-1,37
15 a 19	109	136	3,95	5,08	1,31	1,01-1,70
20 y +	247	252	0,82	0,80	1,01	0,84-1,21
TOTAL	1240	1301	3,15	3,30	1,04	0,96-1,13

Figura 1

Enfermedad meningocócica. España años 1996 a 1999. Casos totales y por serogrupo declarados. Periodos 4 semanas



Las tasas de incidencia han sido calculadas para la temporada epidemiológica de la enfermedad (semana 41 de un año a semana 40 del año siguiente), usando estimaciones de población a mediados de año proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE).

RESULTADOS

En la temporada 1998-1999 se declararon 1.301 casos (tasa de 3,30/100.000). La incidencia fue mayor que la de la temporada previa (1240 casos y tasa de 3,15/100.000), sin embargo, la razón de tasas no indica un riesgo significativamente mayor al compararlas. En la incidencia por serogrupos, se produjo un aumento significativo de la tasa debida al

serogrupo B (razón de tasas 1,19, IC 95 %: 1,05-1,35). Por segundo año consecutivo, la tasa por serogrupo C disminuyó con respecto a la temporada anterior, pero el descenso no fue significativo (figura 1 y tabla 2). En la temporada comentada se confirmó el 70,2 % de los casos, el porcentaje osciló entre el 54,6 % en Galicia y el 100 % en Cantabria y La Rioja.

Las tasas por CCAA oscilaron entre 5,41 por 100.000 habitantes en Baleares y 0,77 en la Rioja. En once CCAA las tasas fueron superiores a las de la temporada anterior, pero sólo el aumento experimentado por Andalucía fue significativo (razón de tasas 1,30, IC 95 %: 1,11-1,54). Ceuta y Melilla no declararon ningún caso (figura 2).

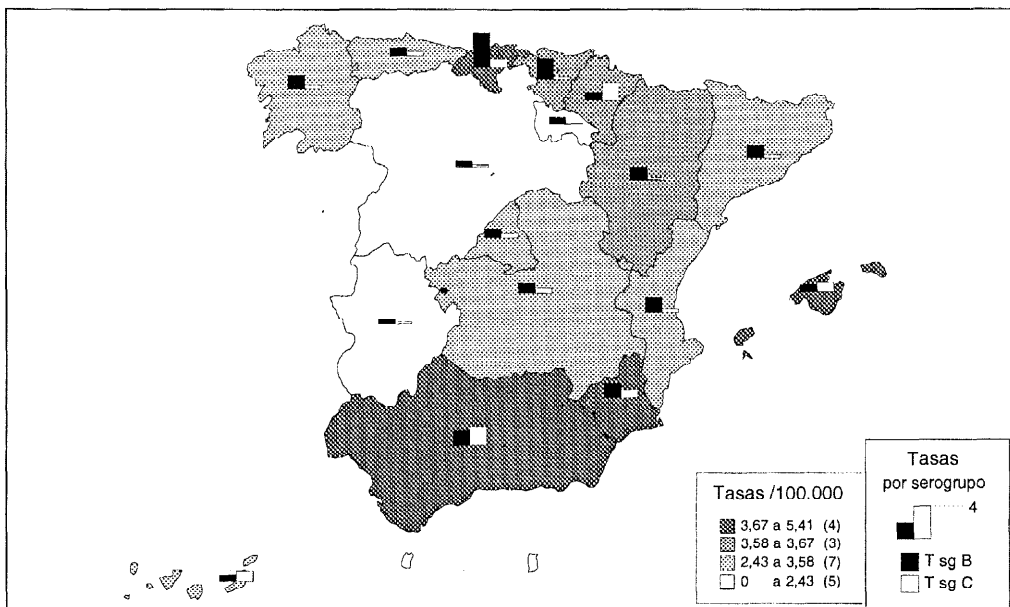
Tabla 2

Enfermedad meningocócica. Incidencia por 100.000 habitantes por grupos de edad para los casos confirmados por serogrupo B y C. Razón de tasas (RT) de la temporada 1998-99 con respecto a la temporada 1997-98 e intervalo de confianza al 95%

	TASAS DE INCIDENCIAS SEROGRUPO B			TASAS DE INCIDENCIA SEROGRUPO C		
	1997-98 N.º casos: 461	1998-99 N.º casos: 558	RTC (IC %)	1997-98 N.º casos: 329	1998-99 N.º casos: 316	RT (IC %)
< 1	26,66	32,10	1,20 (0,92-1,58)	17,25	9,84	0,57 (0,37-0,86)
1 a 4	8,63	10,24	1,19 (0,93-1,51)	7,45	9,26	1,24 (0,96-1,60)
5 a 9	3,10	3,43	1,10 (0,77-1,59)	1,57	1,43	0,91 (0,53-1,57)
10 a 14	1,59	1,51	0,95 (0,57-1,58)	0,73	1,18	1,62 (0,83-3,25)
15 a 19	1,44	2,64	1,83 (1,23-2,78)	1,26	0,90	0,72 (0,41-1,24)
20 y +	0,30	0,35	1,17 (0,88-1,57)	0,23	0,19	0,83 (0,58-1,20)
TOTAL	1,17	1,42	1,20 (1,07-1,37)	0,84	0,80	0,95 (0,81-1,11)

Figura 2

Enfermedad meningocócica. Temporada 1998-1999. Incidencia por 100.000 habitantes total y por serogrupos B y C



La distribución geográfica de las tasas por serogrupos presentó un patrón parecido en la mayor parte de las CCAA. Las debidas al serogrupo B fueron más altas que las debidas al serogrupo C en todas las CCAA, excepto en Andalucía, Baleares, Canarias y Navarra (figura 2). Además, estas cuatro comunidades junto

con Castilla La Mancha y Madrid, fueron las únicas que experimentaron un incremento en las tasas debidas a serogrupo C al compararlas con las de la temporada anterior, si bien sólo en Andalucía fue estadísticamente significativo (razón de tasas 1,30, IC 95 % 1,01-1,68). El aumento de las tasas debidas a serogrupo C en

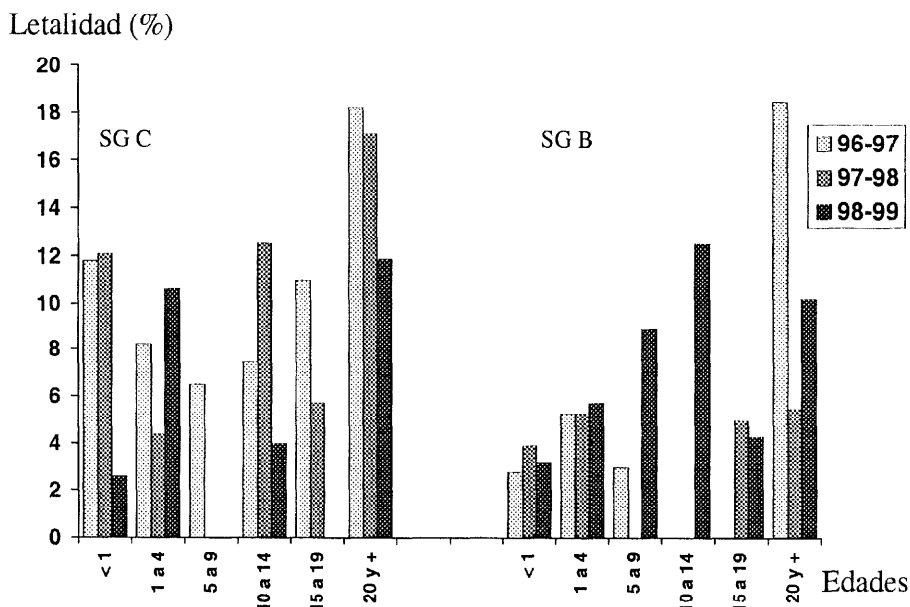
Tabla 3

Enfermedad meningocócica. Defunciones totales y debidas a los serogrupos B y C y Letalidad. Temporadas 1996-97 a 1998-99

	DEFUNCIONES			LETALIDAD		
	1996-97	1997-98	1998-99	1996-97	1997-98	1998-99
Serogrupo B	28	18	37	6,4	3,9	6,6
Serogrupo C	89	29	24	10,0	8,8	7,6
TOTAL	159	79	92	6,9	6,4	7,1

Figura 3

Enfermedad meningocócica. Temporadas 96-97 a 98-99. Letalidad para los serogrupos C y B. España



Baleares podría ser debido a casos ocurridos en turistas. Hay que tener en cuenta que, aunque estos casos hayan permanecido en las islas durante el periodo de incubación de la enfermedad, el tipo y subtipo de las cepas aisladas en estos enfermos es infrecuente en nuestro país y, sin embargo, coinciden con los que se aíslan en los casos en el Reino Unido.

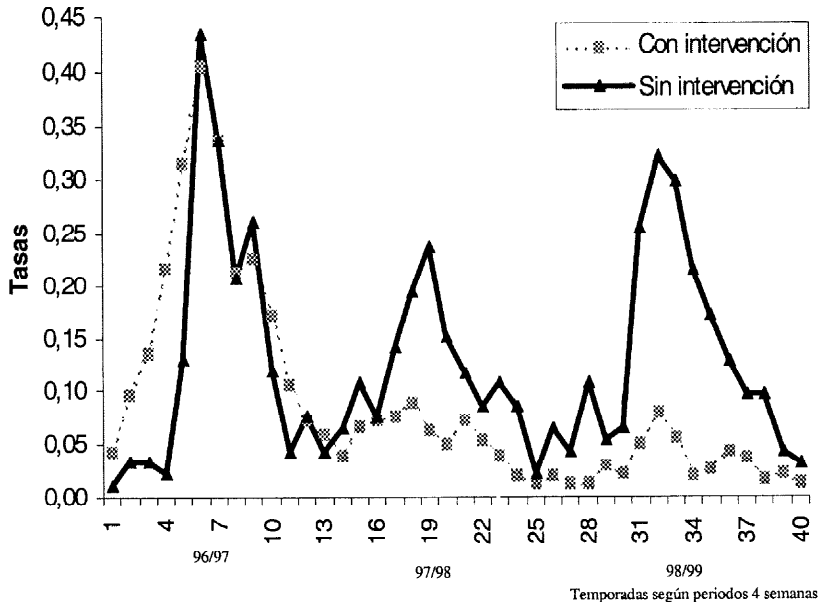
Por grupos de edad, la tasa de incidencia por serogrupo B ha aumentado en casi todos los grupos de edad, pero sólo para los de 15 a 19 años ha alcanzado la significación estadística. En cuanto al serogrupo C, las tasas para los grupos de 1 a 4 años y 10 a 14 años han aumentado (incremento no significativo), mientras que de los descensos observados en el resto de los grupos de edad, sólo ha resultado significativo el que ha afectado a los menores de 1 año de edad (tabla 2).

Se han producido 92 defunciones, 14 más que la temporada anterior. La letalidad global fue de 7,6%. Treinta y siete fallecimientos se han debido al serogrupo B (letalidad específica de 6,6%). Por serogrupo C se han producido 24 defunciones (letalidad de 7,9%) (tabla 3 y figura 3). La letalidad global por este serogrupo ha disminuido desde 1996-97, sin embargo, en la temporada 1998-99 ha aumentado para los niños de 1 a 4 años de edad (figura 3).

Por último, en la figura 4 se han representado las tasas de incidencia acumulada para los casos debidos al serogrupo C según periodos de cuatro semanas. Se aprecia que la incidencia se ha mantenido alta en las comunidades que no realizaron campaña de inmunización. El patrón estacional se ha mantenido en ellas. En las CCAA que vacunaron la incidencia se redujo y el patrón estacional desapareció.

Figura 4

Enfermedad meningocócica. Años 1996 a 1999. Incidencia acumulada por SG C en comunidades autónomas con y sin campaña de vacunación



DISCUSIÓN

Para la prevención de la enfermedad meningocócica debida a los serogrupos A, C, Y, y W-135, se dispone de vacunas bivalentes o tetravalentes de polisacáridos de reconocida eficacia en determinadas edades^{5,6}. La vacuna bivalente de polisacáridos fue la utilizada para la intervención en las distintas CCAA que vacunaron a la población de entre 18 meses y 19 años de edad.

A los dos años de la intervención el predominio de casos del serogrupo B es general en todas las CCAA, excepto en las que no se vacunó. En esas tres comunidades durante estos dos últimos años ha seguido predominando el serogrupo C.

Las bajas tasas de meningitis debidas al serogrupo C hablan en favor de la efectividad de la intervención, especialmente en los niños de mayor edad. Sin embargo, en la temporada 1998-99 se aprecia un incremento de la incidencia, aunque no estadísticamente significativo, entre los niños menores de cuatro años, edades en que la efectividad de la vacuna es menor^{5,6,7}.

Estos cambios en la evolución de la epidemiología de la enfermedad deberán ser tenidos en cuenta en el futuro a la hora de valorar la utilización de la nueva vacuna conjugada^{8,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Enfermedad meningocócica en Galicia: temporada 1995/96. *Bol Epidemiol de Galicia* 1996;9(4):1-4.
2. Mateo S. Enfermedad meningocócica en España. Temporada 1995-96. *Bol Epidemiol Sem* 1996;4:205-212.
3. 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.
4. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 1996 (mimeo).
5. Mitchell LA, Ochnio JJ, Glover C. Analysis of meningococcal serogroup C- specific antibody levels in British Columbian children and adolescents. *J Infect Dis* 1996; 173: 1009-13.
6. Gold, R, Lepow ML. 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: 690-7.
7. Ceesay SJ, Allen SJ, Menon A, Todd JE, Cham K, Carlone GM, et al. Decline in meningococcal antibody levels in African children 5 years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization. *J Infect Dis* 1993; 167: 1212-6.
8. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK, Partidge S, Chang SJ, Chiu CY, et al. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C N. meningitidis oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;275(19):1499-503.
9. MacDonald EN, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, Danzig LE, Granoff DM. Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280(19):1685-9.

ESTUDIO GENERAL**SITUACIÓN DE LA CEPA EPIDÉMICA DE *NEISSERIA MENINGITIDIS* C:2b:P1.2,5 DESPUÉS DE LA VACUNACIÓN A+C****Belén Alcalá Galicia y Julio A. Vázquez Moreno**

Laboratorio de Referencia de Meningococos. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

RESUMEN

Tras la utilización de una amplia campaña de inmunización en la población de entre 2 y 19 años de edad en la mayoría de las Comunidades Autónomas, con objeto de controlar el «brote u onda epidémica» por serogrupo C de meningococos de los años 1996-97, interesaba conocer la situación de la conocida cepa epidémica C:2b:P1.2,5, que había sido identificada como la causante de los cambios producidos en el perfil epidemiológico de la enfermedad meningocócica en España, lo que nos podría permitir analizar algunas de las posibles tendencias futuras de esta enfermedad en nuestro país. El análisis de la situación en los primeros 10 meses de 1999 revela que se ha vuelto a cifras semejantes a las que se daban, tanto en número de casos como en frecuencia de serogrupos, similar a la que se observaba en España a principios de los años 90, aunque la cepa epidémica C:2b:P1.2,5 representa el 56% del total de casos de serogrupo C. Las cepas de serotipo 2a, muy frecuentes en el serogrupo C en países Europeos, siguen representando una minoría en España. Es interesante finalmente mencionar la aparición de variantes antigénicas que podrían ser resultado de procesos de recombinación genética intraespecíficos y que serían seleccionados en función de sus ventajas evolutivas.

ABSTRACT**Situation of the Epidemic Strain of *Neisseria Meningitidis* c:2b:P1.2,5 Following A+C Vaccination**

Following the use of an extensive immunisation campaign targeting the population between ages 2 and 19 in the majority of the Autonomous Communities (Regions), for the purpose of controlling the «outbreak or epidemic wave» caused by serogroup C in 1996-97, there was great interest in ascertaining the situation of the well-known epidemic strain C:2b:P1.2,5, which had been identified as the cause of the changes brought about in the epidemiological profile of meningococcal disease in Spain, as this would enable us to analyse some of the possible future tendencies of this disease in our country. An analysis of the situation in the first 10 months of 1999 reveals that we have reverted to figures similar to those which, both insofar as the number of cases as well as the frequency of serogroups, were observed in Spain at the beginning of the decade of the nineties, although the epidemic strain C:2b:P1.2,5 represents 56% of the total cases of serogroup C. The strains of serotype 2a, very frequent in serogroup C in European countries, continue to represent a minority in Spain. Finally, it is of interest to mention the appearance of antigen variants which could be the result of processes of intra-specific genetic recombination and which would presumably have been selected in terms of their evolutive advantages.

COMUNICACIÓN

En los últimos 10 años hemos asistido en España a una más que interesante y a la vez

cambiante situación epidemiológica en el perfil de la enfermedad meningocócica, inicialmente provocada por la aparición de una nueva cepa epidémica, caracterizada como C:2b:P1.2,5, y que provocó un cambio en el serogrupo predominante, con un aumento asociado en el número de casos, dando lugar al conocido «brote u onda epidémica» por serogrupo C de los años 1996 y 1997¹. Así, el porcentaje de cepas con serogrupo C recibidas en el Laboratorio de Referencia de Meningococos pasó de estar alrede-

Correspondencia:
Julio A. Vázquez Moreno
Laboratorio de Referencia de Meningococos
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos III
Majadahonda
28220 Madrid

dor del 30% hasta 1994, ascendiendo al 42% en 1995 y pasando a un 60% en los años mencionados. Sin embargo, la utilización del recurso de una campaña de inmunización en la población de entre 2 y 19 años de edad en la mayoría de las Comunidades Autónomas, provocó un nuevo cambio, volviendo a bajar el porcentaje del serogrupo C a unos niveles semejantes a los registrados en 1995, en torno al 40%. La mayoría de las Comunidades que optaron por la campaña de vacunación, presentaban en los primeros 10 meses de 1999 entre un 20% y un 30% de casos por serogrupo C. Cuatro Comunidades mostraban una frecuencia de casos por cepas de serogrupo C superior al 50%: Andalucía, Navarra, Canarias y Baleares, si bien en estas dos últimas hay un elevado número de casos que, por características epidemiológicas y microbiológicas, deben ser considerados como importados, con lo que los datos las situarían en ese momento en parecidos niveles a los observados en el resto.

Con esta nueva realidad, era muy interesante conocer la situación de la conocida cepa epidémica C:2b:P1.2,5, que había sido identificada como la causante del brote epidémico², lo que nos podría permitir analizar algunas de las posibles tendencias futuras de la enfermedad meningocócica en España. En este punto debemos recordar que en los años anteriores a 1994, la cepa C:2b:P1.2,5 sólo tenía una presencia testimonial, representando menos del 2% de las cepas de serogrupo C. Este porcentaje fue posteriormente ascendiendo, llegando a ser de un 70% durante 1996 y 1997. La caída posterior en el número de casos de enfermedad meningocócica no ha conducido a una situación semejante a la que se daba a principios de la década de los años 90, y durante los 10 primeros meses de 1999, la cepa epidémica aún representó un 56% del total de meningococos de serogrupo C. Si bien las cepas de meningococo de serotipo 2b son aisladas en otros países europeos³, las cepas de serotipo 2a son mayoría, constituyendo el caso español una excepción. Esta situación de mayoría de cepas del serotipo 2b frente a las 2a se invierte en las islas, tanto en Canarias como especialmente en Baleares, donde las cepas de serotipo 2a son cerca del 50% en el primer caso, y más del 80% en el segundo, a causa del alto número de

turismo europeo, y especialmente del Reino Unido, que ambas Comunidades reciben. En este sentido, el Reino Unido ha sufrido un aumento en el número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, especialmente de serotipo 2a, que le ha llevado a realizar una campaña de vacunación con una nueva vacuna conjugada frente a meningitis meningocócica de serogrupo C, que parece ser eficaz a partir de los 2 meses de edad, produciendo además una protección de mayor duración que la que se conseguía con la vacuna de polisacáridos, especialmente en niños de corta edad.

Por último, es muy importante recordar que en todo análisis moderno de situaciones epidemiológicas provocadas por procesos microbianos es de enorme interés el análisis de los posibles eventos de recombinación genética que puedan estar produciéndose en el periodo de tiempo analizado. Estos procesos van a dar lugar a variantes genéticas que expresen diversas modalidades antigénicas que vienen a modificar la situación analizada. *Neisseria meningitidis* ha sido definido como un microorganismo altamente transformable, en el que es relativamente frecuente la aparición de este tipo de variantes antigénicas, habiéndose descrito mecanismos de «switch on-off» en diversos genes, y particularmente en los genes que codifican para la cápsula⁴. En nuestro laboratorio hemos recibido algunas cepas, aún en número de escasa relevancia, que podrían ser cepas C:2b:P1.2,5 que por procesos de recombinación estarían ahora expresando una cápsula de serogrupo B, siendo pues caracterizadas como B:2b:P1.2,5, lo que les ofrece una ventaja evolutiva para evadir la respuesta inmune generada por inmunización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eur Communicable Dis Bull* 1997; 2(10): 71-74.
2. Berrón S, De La Fuente L, Martín E, Vázquez JA. Rising incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1998; 17: 85-89.

3. Connolly M, Noah N. Is group C meningococcal disease increasing in Europe? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993-6. European Meningitis Surveillance Group. *Epidemiol Infect* 1999 Feb;122 (1): 41-9
4. Swartley JA, Marfin AA, Edupuganti S, Liu LJ, Cieslak P, Perkins B, Wenger JD, Stephens DS. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997; 94: 271-276.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

Tabla 1

La subdetección en vacunados

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

(1) Sólo las 25 primeras semanas.

(2) Número de SEM.

(3) Capacidad de detección.

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

(5) Los que tienen edades diferentes.

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

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

MATERIAL Y MÉTODOS

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

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

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

RESULTADOS

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

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

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

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

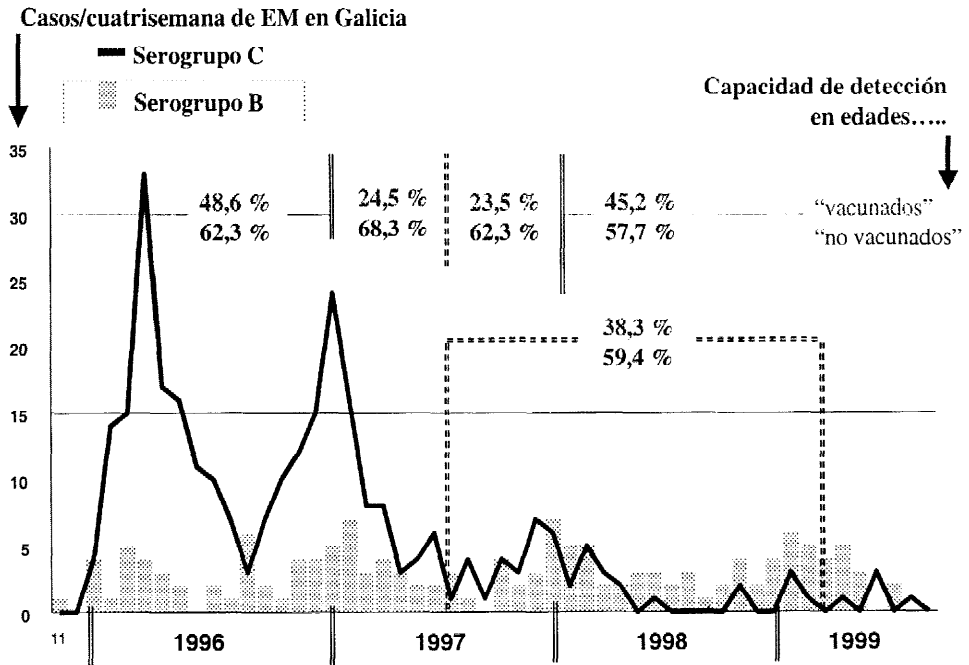
Por otro lado, durante el período de estudio la capacidad de detección en los no-vacunados disminuyó ligeramente, hecho éste que puede tener que ver con el necesario descenso del valor predictivo del resultado positivo de las SEM a medida que desciende la incidencia de EM.

Resultados del estudio con PCR

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

Figura 1

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



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

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

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

Tabla 2

Resultados del estudio con PCR

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 3

Nº de casos de EM confirmados y estimados

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

(1) Valores estimados.

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

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

Tabla 4

Nº de casos de EM confirmados

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

(1) Valores estimados.

CONCLUSIONES

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

BIBLIOGRAFÍA

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

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

4. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianna N, Drapeau J, De Serres G. Impact of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcus in the province of Quebec, Canada. Bull World Health Organ 1996 ; 74 (4): 407-411
5. Krizova P, Vlickova J, Bobak M. Evaluation of the effectiveness of targeted vaccination with the meningococcal polysaccharide A and C vaccine in one location in the Czech Republic. Epidemiol. Mikrobiol Imunol 1995; 44 (1): 9-14.
6. Anderson EL, Bowers T, Mink CM, Kennedy DJ, Belshe RB, Harakeh H, y cols. Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults. Infect Immun 1994; 62, 8 :3391-5.
7. Taunay AE, Feldman RA, Bastos CO, Galvao PAA, Morais JS, Castro IO. Avaliação do efeito protetor de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 6 a 36 meses. Rev Inst Adolfo Lutz 1978; 38: 77-82.
8. Peltola H, Mäkelä PH, Käyhty H, et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. N Engl J Med 1977; 297: 686-91

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. (Baleares); 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 Dominguez (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 predominante^{2,3} 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 incidencia^{6,8} 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

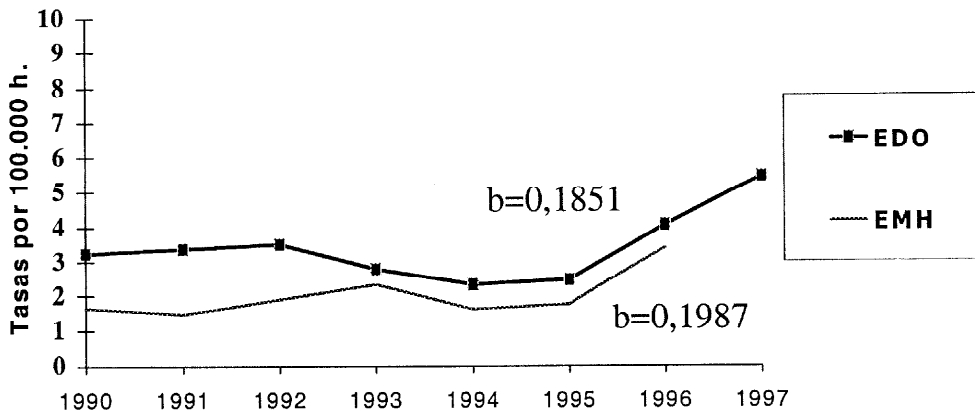


Figura 2

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

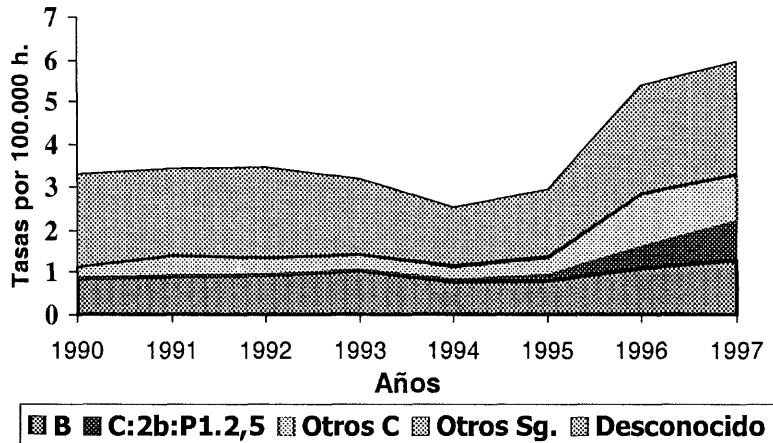
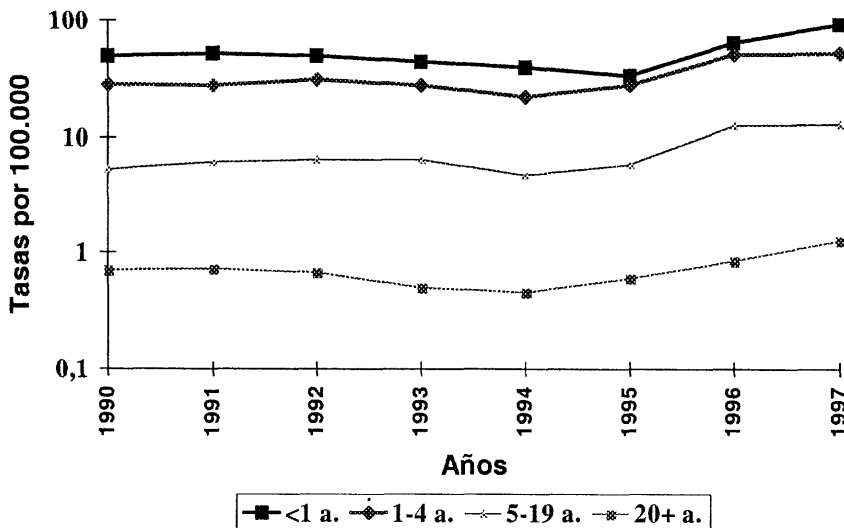


Figura 3

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

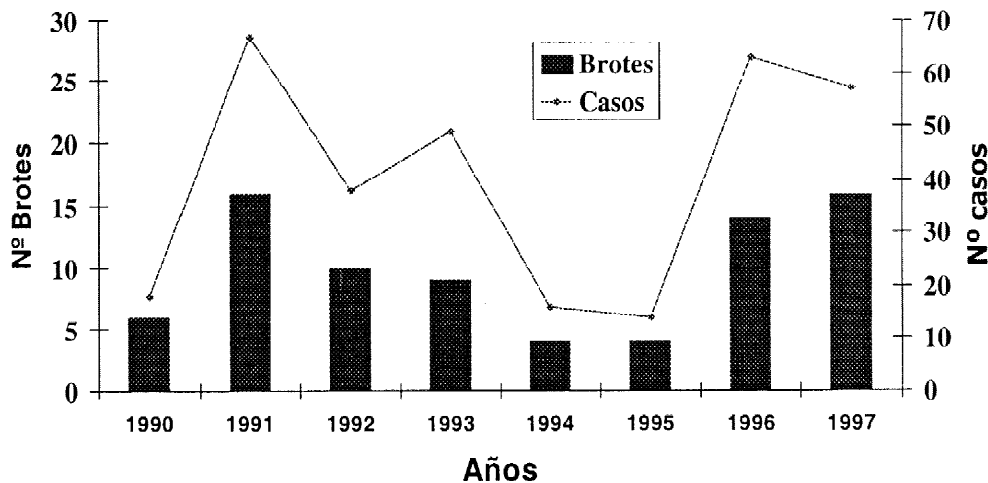
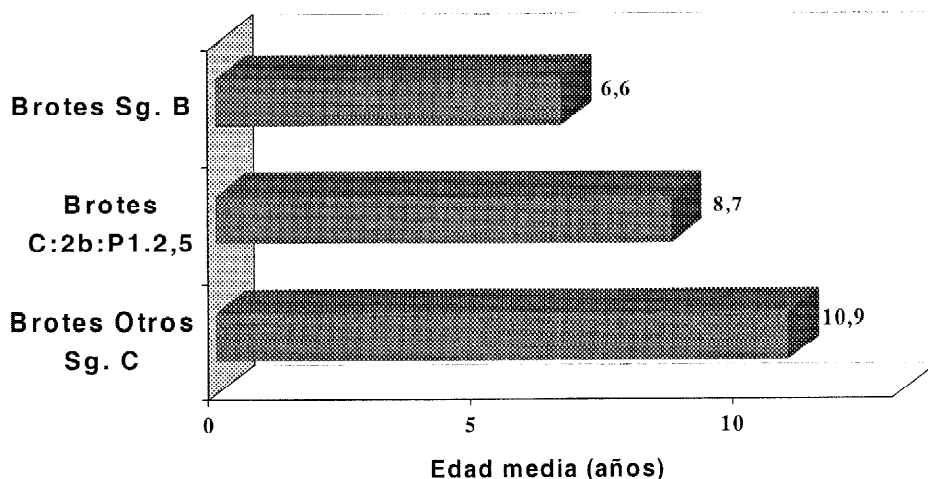


Figura 5

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%) ($P=0,006$).

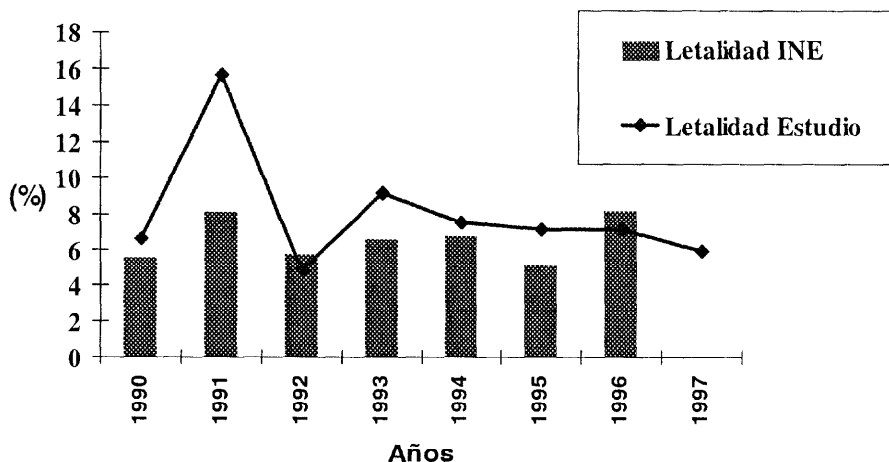
Tabla 1

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, antigénicamente 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 precedentes. 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 a 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, Rotaache 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, Kataja 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.

ESTUDIO GENERAL**EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN LA COMUNIDAD DE MADRID. EFECTIVIDAD DE LA VACUNACIÓN ANTIMENINGOCÓCICA A+C**

M^{ra} Ángeles Gutiérrez Rodríguez, Rosa Ramírez Fernández, Juan García Gutiérrez, Antonio Moreno Civantos, Margarita Hernando García, Araceli Arce Arnáez, Juan Manuel Sendra Gutiérrez, Rafael Bueno Vallejos

Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

RESUMEN

Fundamento: En el año 1997 (entre el 22 de septiembre y el 14 de noviembre) se efectuó una campaña de vacunación antimeningocócica A+C en la Comunidad de Madrid, en el grupo de edad de 18 meses a 19 años, ante el aumento del número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C presentado en la temporada 1996-97. Este estudio forma parte de la evaluación de dicha campaña.

Métodos: Se ha valorado la evolución de la incidencia de la enfermedad meningocócica, mediante la comparación de tasas; y se ha determinado la efectividad de la vacunación al año (temporada 1997-98) y a los dos años (temporadas 1997-98 y 1998-99) de seguimiento. La efectividad vacunal se ha calculado como $(1 - (\text{Tasa en vacunados} / \text{Tasa en no vacunados})) * 100$.

Resultados: Se ha producido un descenso significativo en la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C al comparar las temporadas 1997-98 y 1998-99 con la temporada epidémica (1996-97). La efectividad vacunal a los dos años de seguimiento tras la campaña de vacunación ha sido de un 76.9% para la población global de 18 meses a 19 años y de un 88.5% en el grupo de vacunados entre 15 y 19 años.

Conclusiones: La efectividad vacunal obtenida es compatible con lo descrito en la literatura. La disminución significativa de la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C ha sido debida a la efectividad vacunal obtenida.

Palabras clave: Efectividad vacunal. Vacuna antimeningocócica A+C. Vacuna de polisacárido. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. *Neisseria meningitidis* serogrupo C, subserotipo 2b:P 1.2.5.

ABSTRACT**Evolution of Meningococcal Disease in the Community of Madrid. Efficacy of A+C Meningococcal Vaccination.**

Background: In 1997 (between 22 September and 14 November) an A+C meningococcal mass vaccination campaign was carried out in Madrid, targeting the age group of from 18 months to 19 years of age, in the face of an increase in the number of cases of meningococcal disease caused by serogroup C occurring in the 1996-97 season. This study forms a part of the impact assessment of that campaign.

Methods: The evolution of the meningococcal disease, by means of the comparison of rates of incidence; and the efficacy of the vaccination campaign was determined after one year (1997-98 season) and after two years (1997-98 and 1998-99 seasons) of monitoring. The vaccine efficacy has been calculated as $[1 - (\text{Incidence rate in vaccinated} / \text{Incidence rate in unvaccinated})] * 100$.

Results: A significant drop was registered in the incidence of serogroup C meningococcal disease on comparing the 1997-98 and 1998-99 seasons with the epidemic season (1996-97). The vaccine efficacy after two years of monitoring subsequent to the vaccination campaign was 76.9% for the global population between 18 months and 19 years of age and 88.5% in the group of vaccinated individuals between 15 and 19 years of age.

Conclusions: The vaccine efficacy obtained is compatible with that described in the relevant literature. The significant reduction in the incidence of meningococcal disease caused by serogroup C was due to the vaccine efficacy obtained.

Key Words: Vaccine efficacy. A+C meningococcal vaccine. Polysaccharide vaccine. Serogroup C meningococcal disease. *Neisseria meningitidis* serogroup C, sub-serotype 2b:P 1.2.5.

INTRODUCCIÓN

En la Comunidad de Madrid se detectó a partir de 1995 un incremento paulatino y sostenido del número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C. Durante el primer semestre de 1997, se notificaron 120 casos confirmados microbiológicamente de enfermedad meningocócica, de los cuales 94 se debieron al serogrupo C, siendo la tasa de incidencia para este serogrupo, entre los 18 meses y 19 años de edad, de 5,8 casos por 100.000 habitantes¹. El 66% del total de casos por serogrupo C se observó en el grupo de edad comprendido entre los 18 meses y 19 años de edad. Esta situación también se había observado en diferentes Comunidades Autónomas y a nivel nacional².

En líneas generales, la situación se caracterizó por un aumento de la incidencia en grupos de edad en los que la vacuna podía ser eficaz, por una alta letalidad, por una amplia distribución geográfica que impidió intervenciones dirigidas a colectivos definidos y por el cambio en la cepa circulante por una nueva cepa de serogrupo C (2b:P1.2,5).

Ante esta situación, se decidió efectuar una campaña de vacunación a nivel poblacional, en los grupos de 18 meses a 19 años, que se llevó a cabo entre el 22 de septiembre y el 14 de noviembre de 1997. Tras la campaña se ha mantenido la vacunación de los niños al cumplir los 18 meses.

Durante la campaña se alcanzaron coberturas de vacunación elevadas, próximas al 88% para el conjunto de la población. Estas coberturas superaron el 95% en el grupo de edad de 3 a 16 años, debido a que la campaña se desarrolló fundamentalmente en los centros escolares.

Tras esta intervención, se consideró de especial interés la realización de una serie de estudios que aportasen los elementos necesarios para evaluar la medida adoptada a nivel poblacional. El estudio de efectividad de la vacuna que se presenta a continuación forma parte de dicha evaluación.

MATERIAL Y MÉTODO

Se han determinado los siguientes indicadores:

Tasa de incidencia: Se calculan tasas brutas y específicas por edad para la enfermedad meningocócica con confirmación microbiológica, y para los serogrupos A, B, C, y sin serogrupar. Para el serogrupo C también se ha calculado la tasa de incidencia para la población diana de la campaña (18 meses a 19 años) y para la población no incluida en la campaña (menores de 18 meses y mayores de 19 años).

Los períodos de tiempo estudiados se corresponden con las temporadas 1996-97, 1997-98 y 1998-99 (semanas 41 a 40). Las poblaciones se obtienen del Padrón Municipal de Habitantes del año 1996³.

Riesgo Relativo (RR): Se calcula mediante la distribución de Poisson con el programa Statgraphics, comparándose las tasas de incidencia de la temporada 1996-97 con las de la temporada 1997-98 y 1998-99. También se compara la temporada 1997-98 con la 1998-99.

Letalidad. Se compara la letalidad por enfermedad meningocócica de las tres temporadas, para el total de la enfermedad meningocócica con confirmación microbiológica y por serogrupos, mediante el test de Chi cuadrado de Mantel y Haenszel.

Efectividad vacunal: Se calcula como $[1 - (\text{Tasa en vacunados}/\text{Tasa en no vacunados})] * 100$ o $(1 - \text{RR}) * 100$ ⁴. La determinación de la efectividad de la vacuna se realiza mediante la comparación de la incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupos vacunables en población vacunada y no vacunada, a un año y dos años de seguimiento (1997-98 y 1997-99), en el rango de edad de 18 meses a 19 años de edad, en el que se ha efectuado la vacunación. Se interpreta como el porcentaje de reducción del riesgo de enfermedad en vacunados atribuible al efecto de la vacuna.

Para ello se ha seguido a la cohorte vacunada y no vacunada tras la intervención. En el

análisis general no se han incluido en el estudio los niños que se han ido vacunando al cumplir los 18 meses durante el período de seguimiento de la cohorte, debido a que la información sobre la cobertura vacunal en este grupo no está disponible. No obstante, se dispone de una estimación de dicha cobertura que se ha utilizado para determinar la efectividad vacunal en este grupo, de forma aislada.

La población vacunada se ha obtenido a partir de los registros nominal y numérico elaborados tras la campaña de vacunación. La población de niños de 18 meses vacunados tras la campaña se ha estimado mediante la contabilización de las dosis distribuidas al Insalud de vacuna antimeningocócica A+C.

RESULTADOS

Evolución de la enfermedad meningocócica

Se ha producido un descenso en la incidencia de enfermedad meningocócica por Serogrupo C, al comparar las temporadas 1997-98 y 1998-99 con la temporada 1996-97 (tabla 1 y tabla 2).

En la temporada 1996-97 se notificaron 118 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, 21 en la 1997-98 y 31 en la 1998-99. La incidencia fue de 2,35 por 100.000, de 0,42 y de 0,62 respectivamente. Al comparar el riesgo de enfermar por esta causa en las dos últimas temporadas con la temporada epidémica se observa que en la temporada epidémica el riesgo de enfermar fue 5,62 veces mayor que en la temporada 1997-98 y 3,81 veces mayor que en la 1998-99. En esta última temporada se ha producido un aumento no significativo de la incidencia en relación a la temporada anterior, 1997-98. No se han producido cambios en el resto de serogrupos, a excepción del serogrupo B, en el que se observa un incremento en la incidencia no significativo (tabla 2).

El descenso de la incidencia por serogrupo C es más acusado cuando se compara la población diana de la campaña de vacunación en las diferentes temporadas. En este grupo de edad se han notificado 11 casos en la temporada 1998-99, 4 en la 1997-98 y 70 en la 1996-97. El riesgo relativo de enfermar es significativamente más bajo en estas dos últimas temporadas que en la temporada epidémica, tanto en la

Tabla 1

Casos y tasas de incidencia de enfermedad meningocócica. Temporada 1996-97, 1997-98 y 1998-99

SEROGRUPO	1996-1997		1997-1998		1998-1999	
	Casos	Tasas*	Casos	Tasas*	Casos	Tasas*
Serogrupo A	0	0,00	0	0,00	1	0,02
Serogrupo B	49	0,98	55	1,10	61	1,21
Serogrupo C	118	2,35	21	0,42	31	0,62
Serogrupo Y	0	0,00	2	0,04	0	0,00
Sin Serogrupo	7	0,14	6	0,12	10	0,20
Total Confirmados	174	3,46	84	1,67	103	2,05
Sospechas clínicas	98	1,95	38	0,76	35	0,70
TOTAL	272	5,42	122	2,43	138	2,75

* Tasas por 100.000 habitantes.

Tabla 2

Riesgos relativos de padecer la enfermedad meningocócica. Comparación de la temporada 1996-97 con 1997-98 y 1998-99, y de la temporada 1998-99 con 1997-98

SEROGRUPO	RR	RR	RR
	96-97/97-98	96-97/98-99	98-99/97-98
Serogrupo A	–	–	–
Serogrupo B	0,89	0,8	1,11
Serogrupo C	5,62*	3,81*	1,48
Serogrupo Y	–	–	–
Sin Serogrupar	1,17	0,7	1,67
Total Confirmados	2,58*	1,69*	1,23
Sospechas clínicas	2,07*	2,8*	0,92
TOTAL	2,23*	1,97*	1,13

* p<0.01.

Tabla 3

Casos y tasas de incidencia específicas por edad y brutas de la enfermedad meningocócica por serogrupo C. Temporada 1996-97, 1997-98 y 1998-99

GRUPOS DE EDAD	Temporada 1996-1997		Temporada 1997-1998		Temporada 1998-1999		Riesgo Relativo (RR)	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	96-97/ 97-98	96-97/ 98/99
De 18 meses a 19 años	70	6,32	4	0,36	11	0,95	17,5*	6,63*
< De 18 meses y > de 19 años	48	1,22	17	0,43	20	0,51	2,8*	2,4*
TOTAL	118	2,35	21	0,42	31	0,62	5,62*	3,81*

* p<0.01.

población diana como en el resto de población (tabla 3).

La incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C ha descendido en la mayoría de los grupos de edad estudiados, al comparar las dos últimas temporadas con la temporada epidémica. Los grupos que más disminuyen la tasa son los incluidos en la campaña de vacunación y en especial, la población comprendida entre 5 y 19 años de edad (tabla 4). De forma paralela al descenso de la incidencia

se observa un descenso del número de fallecidos y de la letalidad (tabla 5).

Efectividad de la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo C

Para el cálculo de la efectividad vacunal se ha seguido a la población que se vacunó antes y durante la campaña, obteniendo la efectividad vacunal para un año de seguimiento (temporada 1997-1998) y para dos

Tabla 4

**Casos y tasas específicas por edad. Enfermedad meningocócica por serogrupo C.
Temporada 1996-97, 1997-98 y 1998-99**

Edad	Temporada 96-97		Temporada 97-98		Temporada 98-99	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
<1	16	34,13	7	14,93	6	12,80
1 a 4	36	20,05	5	2,78	10	5,57
5 a 9	10	4,02	0	0,00	2	0,80
10 a 14	12	3,98	0	0,00	0	0,00
15 a 19	24	6,00	2	0,50	1	0,25
20 a 24	9	1,99	3	0,66	4	0,89
25 a 44	4	0,26	0	0,00	2	0,13
45 a 64	4	0,35	0	0,00	4	0,35
>64	3	0,44	4	0,58	2	0,29
TOTAL	118	2,35	21	0,42	31	0,62

Tabla 5

Letalidad por enfermedad meningocócica. Temporadas 1996-97, 1997-98 y 1998-99

Serogrupo	Temporada 1996-97		Temporada 1997-98		Temporada 1998-99	
	Fallecidos	Letalidad	Fallecidos	Letalidad	Fallecidos	Letalidad
Serogrupo A	–	–	–	–	0	0
Serogrupo B	3	6,1%	4	7,3%	5	8,2%
Serogrupo C	20	16,9%	2	9,5%	4	12,9%
Serogrupo Y	–	–	0	0	–	–
Sin serogrupar	0	0	0	0	1	10,0%
Total confirmados	23	13,2%	6	7,1%	10	9,7%
Sospechas	5	5,1%	2	5,3%	3	8,6%
TOTAL	28	10,3%	8	6,6%	13	9,4%

años de seguimiento (temporadas 1997-1998 y 1998-1999).

En el primer año de seguimiento tras la vacunación (temporada 1997-1998) se obser-

varon 4 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C (en la población diana de la campaña). Estos casos se produjeron 3 en vacunados y 1 en no vacunados. Las edades de las personas vacunadas han sido 17 años y dos

Tabla 6

Efectividad de la vacunación frente a la enfermedad meningocócica por serogrupo C, al año (temporada 1997-98) y a los dos años de seguimiento (temporadas 1997-98 y 1998-99)

Edad de la vacunación	Temporada 1996-97 (un año de seguimiento)					Temporadas 1997-98 y 1998-99 (dos años de seguimiento)				
	Vacunados		No vacunados		EV (%)	Vacunados		No vacunados		EV (%)
	Casos	Tasas	Casos	Tasas		Casos	Tasas	Casos	Tasas	
18 meses a 4 años	2	1,42	0	-	-	3	2,13	0	-	-
5 a 9 años	0	-	0	-	-	1	-	0	-	-
10 a 14 años	0	-	0	-	-	0	-	0	-	-
15 a 19 años	1	0,35	1	1,03	65,4	1	0,35	3	3,89	88,5
5 a 19 años	1	0,12	1	0,94	86,8	2	0,24	3	2,82	91,2
18 meses a 19 años	3	0,31	1	0,76	58,3	5	0,53	3	2,29	76,9

niños de dos años. La no vacunada tenía 18 años. La efectividad de la vacuna en el primer año de seguimiento fue para el conjunto de la población vacunada del 58,3% y del 65,4% para la población vacunada entre 15 y 19 años de edad (tabla 6).

A los dos años de seguimiento se han producido en la población diana de la campaña de vacunación, 8 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, de estos casos 5 se han observado en población vacunada y 3 en población no vacunada. La efectividad de la vacuna ha sido para el conjunto de la población vacunada del 76,9% y del 88,5% en el grupo de vacunados entre 15 y 19 años (tabla 6).

También se ha calculado la efectividad de la vacuna, a los dos años de seguimiento en el grupo de 18 meses de edad, teniendo en cuenta tanto los que fueron vacunados durante la campaña como con posterioridad. En esta población se han producido 9 casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C, 7 en niños vacunados (incidencia de 12,13 por 1000.000 habitantes) y 2 en niños no vacunados (incidencia de 2,73 por 100.000 habitantes). En este grupo de población la vacuna no

parece producir una protección adecuada frente a la enfermedad.

Si consideramos tanto los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C como por serogrupo A (se ha producido un caso por este serogrupo en la temporada 1998-99), la efectividad de la vacuna aumenta (ya que el caso se produjo en una niña no vacunada), siendo del 82,6% para el conjunto de la población vacunada y del 47% para el grupo de vacunados entre 18 meses y 4 años.

DISCUSIÓN

La incidencia de enfermedad meningocócica por serogrupo C ha descendido de forma significativa, tras la campaña de vacunación. Este descenso ha sido más marcado en la población diana (población comprendida entre 18 meses y 19 años de edad) que el observado en el resto de la población. En la temporada 1998-99 se ha producido un aumento de la incidencia, no significativo, al comparar con la temporada 1997-98. No se han detectado cambios significativos en la enfermedad meningocócica debida a otros serogrupos.

Tal vez uno de los aspectos más importantes a destacar, tras la campaña de vacunación, ha sido el descenso en la letalidad de la enfermedad meningocócica por serogrupo C. Esta letalidad durante la temporada epidémica, fue superior en nuestro medio a la detectada por otras Comunidades Autónomas^{5,6} y a la descrita en otros países⁷.

En relación a la eficacia de la vacuna anti-meningocócica A+C, se sabe que la misma tiene un elevado efecto protector en los estudios de seroconversión, aunque es difícil precisar su magnitud en condiciones reales debido a la baja frecuencia de la enfermedad meningocócica y al escaso número de casos observados en los diferentes estudios⁸.

En nuestra Comunidad se produce la misma situación, por lo que para contar con suficientes efectivos se ha realizado un seguimiento de dos años. La efectividad de la vacuna frente a la enfermedad por serogrupo C ha sido para la población vacunada de 18 meses a 19 años de edad del 76,9% y del 88,5% para los vacunados de 15 a 19 años. Estos datos son similares a los obtenidos en otros estudios a nivel internacional, en los que las diferencias en cuanto a metodología y grupos de edad no permiten una comparación estricta^{7,9}; aunque los valores son algo inferiores a los observados en otras Comunidades Autónomas^{5,6,10}, si bien la metodología y los períodos de seguimiento no han sido similares.

En el grupo de 18 meses a 4 años (cuando se calcula la efectividad para los serogrupos A y C) se presenta una menor efectividad vacunal, lo que coincide con lo descrito en la literatura^{7,9}; y con los resultados del estudio de seroconversión y duración de la inmunidad realizado en la Comunidad de Madrid¹¹, que se publica también en este número de la revista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Informe: La Enfermedad Meningocócica en la Comunidad de Madrid. 1997. Vol 5, núm 4, abril 1997

2. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eurosurveillance*, Vol 2, núm 10, octubre 1997.
3. Estadística de Población de la Comunidad de Madrid. 1996. Tomo 1. Características demográficas básicas.
4. Oreste WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ and Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull Wld Hlth Org*. 1985; 63 (6): 1055-68.
5. La campaña de vacunación frente al meningococo C: resultados y primera evaluación. *Bol Epidemiol Semanal* 1996, vol 4 núm 46.
6. González de Aledo A y García Merino J. Evolución epidemiológica de la meningitis C y finalización de la campaña de vacunación. *Boletín epidemiológico de Cantabria*, núm 3, 1999.
7. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, et al. Impact of a mass immunization campaign serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. *Bull WHO* 1996; 74(4): 407-11.
8. González Enríquez J, García Comas L, Alcaide Jiménez JF, Sáenz Calvo A y Conde Olasategui J. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 103-126.
9. Rosenstein N, Levine O, Taylor JP, Evans D, Plikaytis BD, Wenger JD and Perkins BA. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA* 1998; 279 (6):435-439.
10. Campaña de vacunación frente al meningococo C en La Rioja y evaluación del efecto a 30 de septiembre de 1997. *Boletín epidemiológico*. Gobierno de La Rioja, núm 117, noviembre 1997.
11. L. García Comas, R. Ramírez Fernández, R. Castañeda López, JC Sanz Moreno, J Vázquez Moreno, MD Lasheras Carbajo, J Jover Ibarra. Estudio de eficacia y duración de la inmunidad de la vacuna frente al meningococo serogrupo A y C. *Rev Esp Salud Pública* 2000; 74: 425-431.

ESTUDIO GENERAL**EVALUACIÓN DE LA CAMPAÑA DE VACUNACIÓN EN CANTABRIA
DOS AÑOS DE EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA**

Álvaro González de Aledo y Jesús García Merino

Coordinadores de la campaña de vacunación antimeningocócica en Cantabria.

RESUMEN

Se presentan los resultados de la campaña de vacunación antimeningocócica realizada en Cantabria en febrero-marzo de 1997. A corto plazo, la campaña tuvo el efecto de disminuir la tasa de incidencia en el grupo de riesgo desde 21,33/100.000 en los 12 meses previos, a cero en los 12 meses posteriores. A medio plazo (2 años y medio después), la incidencia se ha mantenido un 80% más baja en el grupo de riesgo y un 77,3% más baja en el conjunto de la población. La efectividad vacunal en el tercer año tras la campaña se mantiene por encima del 91% en todas las edades, aunque algunos sesgos comentados en el trabajo hacen que esta efectividad esté infraestimada. Por otra parte, la efectividad vacunal es muy superior a los porcentajes de seroprotección medidos por la tasa de anticuerpos bactericidas, especialmente en las edades menores. Los casos clínicos en vacunados han tenido un curso clínico benigno.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica. Vacunación Evaluación.

ABSTRACT**Evaluation of the Vaccination Campaign
in Cantabria**

Two Years of Epidemiological Evolution

The results of the meningococcal vaccination campaign carried out in Cantabria in February-March 1997 are presented. In the short term, the campaign reduced the rate of incidence in the risk group from 21.33/100,000 in the previous 12 months, to zero in the 12 months following the campaign. In the medium term (2 and a half years later), the rate of incidence was maintained 80% lower in the risk group and 77.3% lower in the population overall. The vaccinal efficacy in the third year following the campaign remained above 91% for all age groups, although some biases commented upon in the study have meant that this efficacy has been underestimated. Also, the vaccinal efficacy is much higher than the percentages of seroprotection measured by the rate of bactericidal antibodies, particularly in the younger age groups. The clinical cases in vaccinated individuals experienced a benign clinical course.

Key words: Meningococcal disease. Vaccination. Evaluation.

INTRODUCCIÓN

En Febrero de 1997 se constató en Cantabria un brote epidémico de meningitis C, con una tasa de incidencia (en los 12 meses inmediatamente anteriores) de 10,8/100.000 en la población general y de 21,33/100.000 en el «grupo de riesgo» de 18 meses a 19 años, y una tasa primaria de ataque (en el grupo de riesgo) de 14/100.000 a finales del mes de febrero del 97. La letalidad era del 11,11% para el serogrupo C.

La campaña de vacunación se comenzó a las 3 semanas de superarse la tasa primaria de ataque de 10/100.000, y en 2 semanas se con-

sigió vacunar al 93,45 % de la población diana. Posteriormente, debido al escaso carácter estacional de la enfermedad en Cantabria, se mantuvo abierta la vacunación hasta abril de 1999 para todos los lactantes que fueran cumpliendo 18 meses. La cobertura final en los 26 meses que duró la vacunación fue del 98,75%.

**EVOLUCIÓN EPIDEMIOLÓGICA AL
CABO DE DOS AÑOS Y MEDIO**

a) Meningococo C. Inmediatamente tras la campaña de vacunación se inició un paréntesis de 1 año en el que no se diagnosticó

ningún caso en el grupo vacunado (tasa de incidencia cero), mientras que en el grupo no vacunado la epidemia siguió su curva ascendente con un pequeño estacionamiento en los meses de verano, pero con una clara diferencia respecto al grupo vacunado (figura 1).

En febrero de 1998 (1 año tras la campaña de vacunación) se diagnosticó el primer caso de meningitis C en una niña vacunada, desde entonces y hasta la semana 40 de 1999 en que se hace este análisis (es decir, en los 2 años y 7 meses que siguen a la campaña de vacunación), sólo se han declarado en Cantabria 4 casos ciertos y 1 dudoso. Se trató de una niña de 12 años ingresada para estudio de fiebre sin foco, en quien se aisló en sangre Meningococo C, Salmonella Typhi y Virus de Ebstein-Barr. A pesar del diagnóstico dudoso, está incluida como infección en vacunados (sobre una población vacunada de 114.598 personas), los 5 con evolución favorable. El año epidemiológico 98-99 finalizó con una tasa de incidencia de enfermedad meningocócica C de 1,29/100.000 en el conjunto de la población, y de 2,78/100.000 en el grupo de riesgo de 18

meses a 19 años. En la figura 2 se muestra la evolución a lo largo de los años epidemiológicos 95-96 a 98-99, observándose que en el tercer año tras la vacunación la incidencia en el grupo de riesgo se mantiene disminuida un 80% y en el conjunto de la población un 77,3%. Insistimos en que en los 12 meses tras la campaña la incidencia en el grupo de riesgo fue cero, lo que no queda reflejado en las gráficas, al no coincidir estos 12 meses con el año epidemiológico ni con el año natural. La tasa primaria de ataque en el grupo de riesgo, en la temporada 98-99 nunca ha superado el 0,87/100.000 (antes de la campaña: 14/100.000). La letalidad ha caído a cero y no ha habido casos secundarios, por lo que no ha sido necesario aplicar pautas de revacunación.

Estos resultados superan los efectos beneficiosos de la vacuna descritos en la bibliografía (porcentajes de protección clínica de 85-100% en los niños mayores y adultos, pero sólo del 70% en los <5 años, del 55-75% entre los 18-24 meses y los 3 años, y poca o nula eficacia en los <18-24 meses). Ello lo atribuimos al «efecto barrera» de haber realizado la cam-

Figura 1

Meningococo C en Cantabria (1996-99)

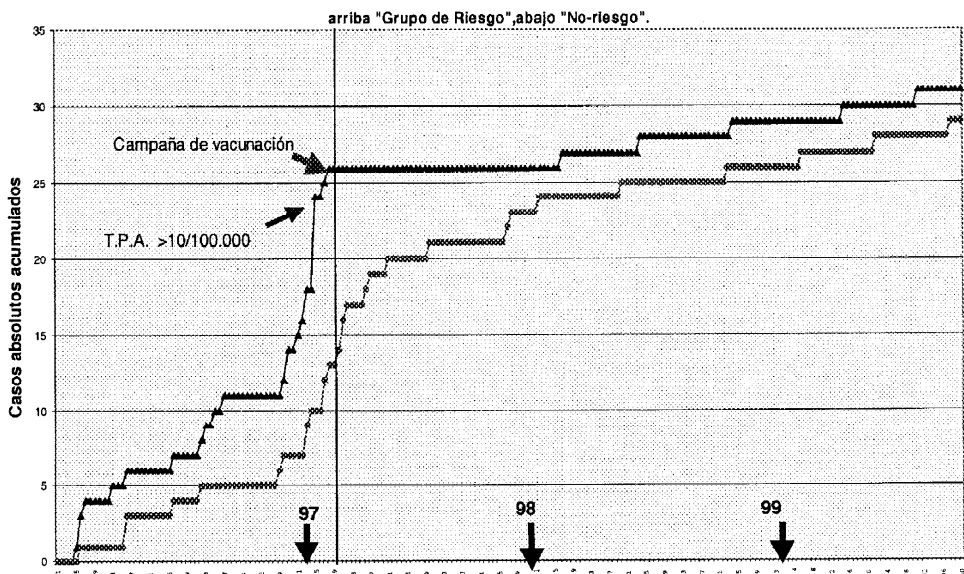
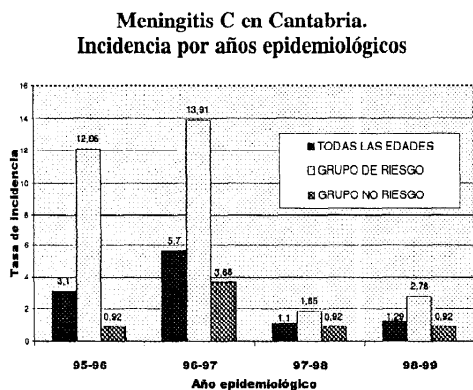


Figura 2



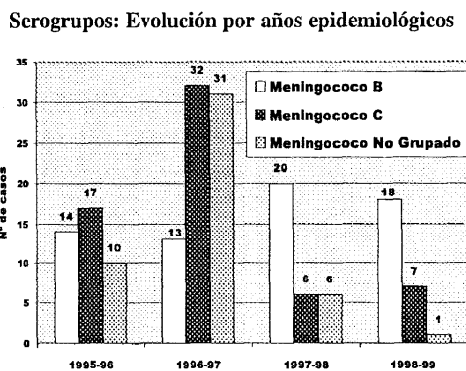
paña de vacunación muy precozmente (3 semanas después de superarse la tasa primaria de ataque de 10/100.000) y muy rápidamente (2 semanas), lo que sin duda hizo disminuir la circulación del meningococo entre la población susceptible, y potenció la efectividad de la vacuna en cada caso individual.

b) Otros serogrupos. Con relación a los otros serogrupos, la incidencia del B se mantuvo sin cambios en los dos años epidemiológicos posteriores a la campaña. Por su parte, los diagnósticos de enfermedad por meningococo «no grupado» han disminuido un 96.77% (figura 3). Esto último sugiere que la mayoría de los «no grupados» durante el brote epidémico eran en realidad del serogrupo C (si no, no se explica un descenso tan llamativo en pocos meses tras la campaña), con lo que la eficacia de la campaña de vacunación estaría infraestimada. En efecto, la efectividad vacunal sería aún mayor al ser la tasa de incidencia por meningococo C antes de la campaña casi el doble de la utilizada en los cálculos.

EL PROBLEMA DE LAS MENINGITIS «BACTERIANAS SIN GERMEN IDENTIFICADO»

En los meses inmediatos a la campaña de vacunación se produjo un incremento en los casos de meningitis catalogadas como «bacterianas» sin aislamiento de ningún germen en el

Figura 3



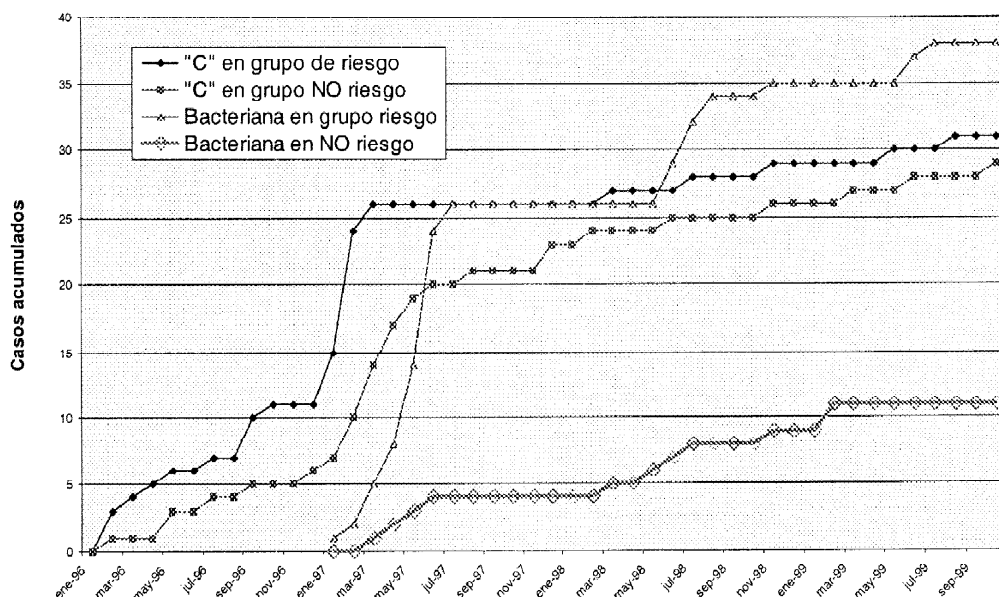
LCR o el hemocultivo, incremento que fue más manifiesto en el grupo vacunado (figura 4). Este incremento coincidió en el tiempo con la máxima preocupación social y médica por la meningitis, y también con los meses iniciales de la campaña de vacunación. En el verano de 1997 (3 meses tras estabilizarse los casos de meningitis C) dejaron de declararse casos con este diagnóstico durante casi un año, para volver a aumentar en la primavera de 1998 simultáneamente con los primeros casos de meningitis C en vacunados, siguiendo a partir de entonces curvas paralelas.

En la figura 5 se representan los casos de meningitis «bacterianas sin germen» respecto al total de meningitis meningocócicas en el grupo vacunado («de riesgo») y no vacunado (de «no-riesgo»), a lo largo de 3 años sucesivos. Al expresar esta relación en porcentaje se pone de manifiesto la carga proporcional de este diagnóstico respecto al total de meningitis realmente meningocócicas en cada grupo. Una vez más se evidencia que en los meses de 1997 que siguieron a la campaña de vacunación los diagnósticos de meningitis «bacteriana sin germen» fueron especialmente frecuentes en el grupo de riesgo (76,92% respecto al total de meningocócicas), y mucho menos en el grupo de «no-riesgo» (45,45%). Dos años después la carga proporcional de este diagnóstico en cada grupo se igualó, con porcentajes cercanos al 22%.

Este comportamiento atípico de los casos diagnosticados de «meningitis bacteriana sin

Figura 4

Comparación meningitis C y bacterianas sin germen



germen identificado» puede explicarse por dos hipótesis:

- Sobrediagnóstico de meningitis bacterianas. Se trataría de un sesgo en el diagnóstico debido a prácticas de medicina defensiva por parte de los profesionales (el 56% de estos diagnósticos, en 1997, se produjo en las 6 semanas siguientes al fallecimiento de una joven no vacunada), que serían proclives a diagnosticar como bacterianas algunas meningitis que en otras circunstancias hubieran diagnosticado de asépticas. Con esta actitud se disminuirían los posibles riesgos al no dejar de tratar y efectuar quimioprofilaxis en ningún caso. Esta hipótesis se ve apoyada por los análisis de 56 muestras de LCR de meningitis víricas o «bacterianas sin germen» (tabla 1). En esta comparación se evidencia un promedio de 633 leucocitos/ μ l con un 80% de polinucleares para las meningitis «bacterianas sin germen» —es decir, inferior a la cifra habitualmente considerada de 1000/ml—, frente a 177 leucocitos/ μ l con un 41% de polinucleares en las víricas. Además, si se excluye del análisis un único caso de «bacteriana sin germen» en el

que se hallaron 11.000 leucocitos/ μ l, las cifras para éste diagnóstico serían en promedio de 218 leucocitos con un 80% de polinucleares, perfectamente compatible con el cuadro inicial de una meningitis vírica. La agrupación de casos alrededor de la campaña de vacunación también es compatible con esta hipótesis (medicina defensiva en el momento de máxima preocupación social y/o brote de meningitis vírica estacional). El 2º aumento a principios de 1998 sería explicable por un segundo brote de meningitis vírica, y la diferencia entre vacunados y no vacunados por un sesgo del obser-

Tabla 1

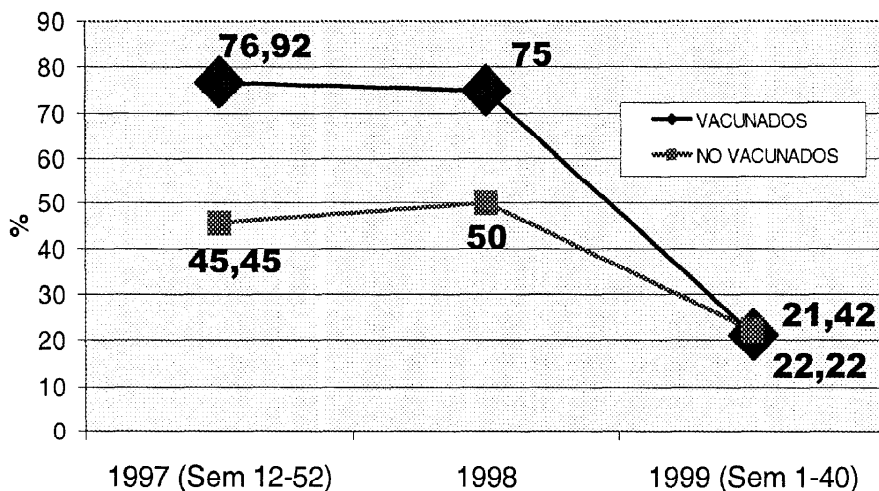
Promedio de celularidad en 56 LCR

<i>Bacteriana sin germen</i>		<i>Vírica</i>	
Células	% PN	Células	% PN
633*	80	177	41

(*) 218 células si se excluye un único caso que presentó 11.000.

Figura 5

Serogrupos: Evolución por años epidemiológicos



vador, ya que la población de riesgo se atiende en Cantabria en un hospital pediátrico, y la de «no-riesgo» en uno de adultos, ubicados en edificios diferentes y con diferente personal.

- Subdetección de meningococo C en sujetos vacunados. Según esta hipótesis, la vacunación interferiría con la capacidad de aislamiento en sangre o LCR del meningococo C y provocaría un cuadro clínico más benigno. Esta hipótesis explicaría los picos del diagnóstico de «bacterianas sin germen» coincidiendo con los picos de meningococo C, y el mayor número de casos con este diagnóstico en vacunados. Sin embargo, no explicaría la tendencia a igualarse la carga proporcional de este diagnóstico en vacunados y no vacunados en el tercer año tras la campaña, pues cualquiera que fuera el mecanismo de esta interferencia debería prolongarse —al menos— durante el tiempo de protección vacunal, que en las edades mayores del grupo de riesgo se cifra entre 5 y 10 años.

Con nuestros datos no podemos decantarnos por ninguna de las dos hipótesis (pues no se realizaron técnicas más específicas, como PCR, para aclarar la etiología de las meningitis «bacterianas sin germen»), pero dejamos

constancia de que aplicando los criterios más conservadores de diagnóstico de meningitis bacterianas (es decir, el umbral de 1.000 leucocitos/ μ l en LCR) se habrían excluido del diagnóstico de meningitis bacteriana todas las catalogadas de «bacterianas sin germen» menos una.

EFFECTIVIDAD VACUNAL

Clásicamente la efectividad vacunal se calcula con la fórmula:

$$EV = [(Tasa \text{ en NO vacunados} - tasa \text{ en vacunados}) / Tasa \text{ en NO vacunados}] \times 100.$$

Debido a lo reducido del grupo de riesgo que quedó sin vacunar en Cantabria (aproximadamente 2000 niños, muchos de los cuales se habrían vacunado por adquisición de la vacuna en farmacias), no nos es posible calcular la efectividad utilizando la tasa en no vacunados en el mismo periodo de tiempo, al ser cero el denominador. Por ello se ha utilizado la tasa en el grupo de riesgo (18 meses a 19 años) en el año anterior a la campaña de vacunación, asumiendo que habría sido la misma en un grupo control que se hubiera quedado sin

vacunar durante la epidemia. Esta aproximación es la única posible, y siempre dará estimaciones de efectividad vacunal inferiores a la real. En efecto, al escogerse el año inmediato anterior al brote, la tasa en no vacunados será inferior a la que hubieran tenido los no vacunados durante la epidemia.

Por otra parte, ya se comentó que la campaña de vacunación indujo una caída del 96,77% en los meningococos «no agrupados», lo que sugiere que la mayoría de los «no agrupados» durante el brote epidémico era en realidad del serogrupo C (la vacuna va dirigida contra los serogrupos A y C, pero en Cantabria los casos por serogrupo A siempre han sido excepcionales). Si, utilizando este argumento, todos los «no agrupados» se computaran como serogrupo C, la incidencia previa a la campaña de vacunación sería casi del doble y con ello la efectividad vacunal sería aún mayor. Debido a estas dos circunstancias, las estimaciones de efectividad dadas a continuación deben considerarse infraestimadas.

Con estos criterios, en la figura 6 puede verse la efectividad vacunal en los 2 años y

medio siguientes a la campaña de vacunación, destacando que se mantiene por encima del 91% en todas las edades. Merece la pena destacar las edades de los casos índice: 5, 2, 12, 9 y 2 años (este último vacunado 2 años tras la campaña). Por lo tanto no se confirma el temor inicial de un rebrote epidémico en las edades inferiores (se dudaba de la efectividad de la vacuna en los menores de 3-4 años, y especialmente en los de 18-24 meses). En la figura 7 se muestra la efectividad vacunal (eficacia «clínica») frente al porcentaje de niños con tasa «protectora» de anticuerpos bactericidas, en el año siguiente a la campaña de vacunación y divididos por grupos de edad¹. En ella se comprueba que la efectividad vacunal es muy superior a la tasa de «seroprotección» en todas las edades, pero sobre todo en los lactantes y preescolares, hecho que ya se ha citado en otros trabajos² y que se atribuye a la existencia de factores inmunobiológicos protectores, distintos de los anticuerpos y no bien conocidos, y al ya mencionado «efecto barrera» de haber realizado la campaña de vacunación muy precoz y rápidamente, lo que habría disminuido la circulación del meningococo entre la población susceptible.

Figura 6

Comparación meningitis C en Cantabria: Efectividad vacunal

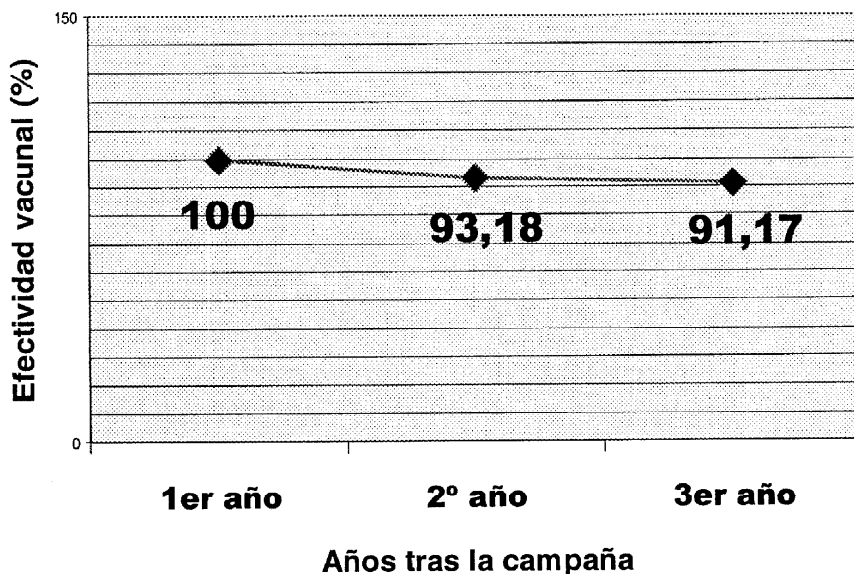
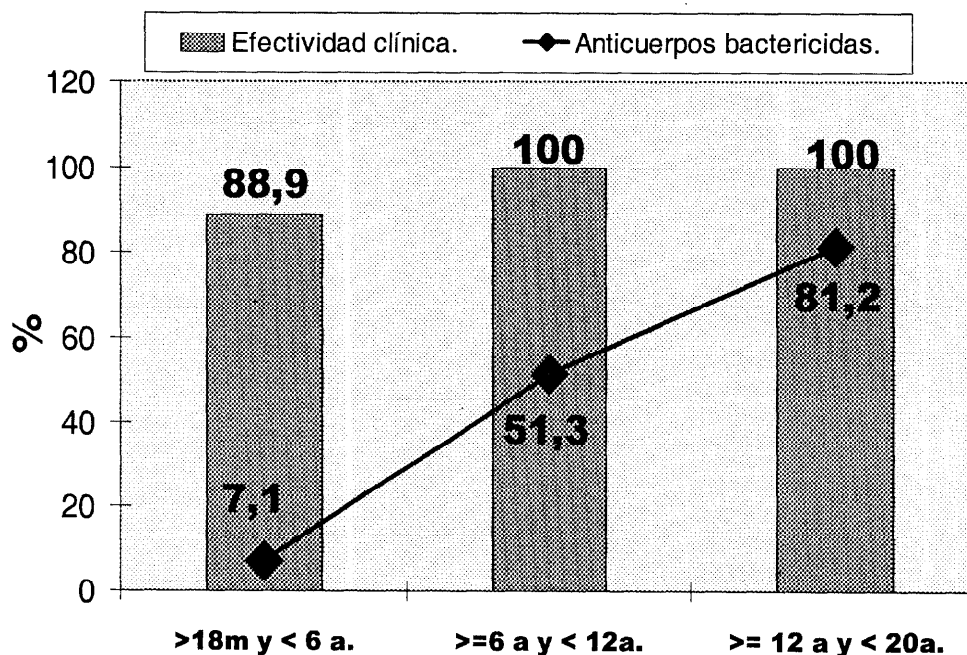


Figura 7

Efectividad vacunal / Ac. Bactericidas



INTERVENCIONES COMUNITARIAS DE QUIMIOPROFILAXIS

Además de la vacunación, la otra medida de salud pública útil en la enfermedad meningocócica es la quimioprofilaxis en el entorno de los casos. Se entiende por intervención comunitaria de quimioprofilaxis la que rebasa el ámbito familiar y doméstico más cercano, y en la práctica suele tratarse de intervenciones en el ambiente escolar o universitario. Es de destacar el elevado número en 1997 (49 intervenciones afectando a 3.170 personas) coincidiendo con el brote epidémico, y la disminución posterior hasta 14 intervenciones afectando a 650 personas en lo que va de 1999. La mayoría de estas intervenciones se realiza-

ron en las primeras 24-48 horas del diagnóstico. Este exceso de quimioprofilaxis, derivado del exceso de diagnósticos de meningitis «bacteriana», es preocupante en cuanto a la posible aparición de resistencias y/o de yatrogenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. González de Aledo A y García Merino J. Seroprevalencia de anticuerpos bactericidas frente al Meningococo C en Cantabria 10 meses después de la campaña de vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 365-74
2. Peltola H. Meningococcal vaccines. Current status and future possibilities. *Drugs* 1998; 55: 347-66.

FE DE ERRATAS

En el artículo *Evaluación de la campaña de vacunación en Cantabria dos años de evolución epidemiológica*. A González de Aledo y J García Merino. Vol 74 (4): 405-411, deben corregirse los siguientes puntos:

1. El segundo párrafo de la primera columna de la página 406, debe quedar como sigue:

En febrero de 1998 (1 año tras la campaña de vacunación) se diagnosticó el primer caso de meningitis C en una niña vacunada, desde entonces y hasta la semana 40 de 1999 en que se hace este análisis (es decir, en los 2 años y 7 meses que siguen a la campaña de vacunación), sólo se han declarado en Cantabria 4 casos ciertos y 1 dudoso en niños vacunados (sobre una población vacunada de 114.598 personas), los 5 con evolución favorable. El caso dudoso era una niña de 12 años ingresada para estudio de fiebre sin foco, en quien se aisló en sangre Meningococo C, Salmonella Typhi y Virus de Ebstein-Barr, la cual, a pesar del diagnóstico dudoso, está incluida como infección meningocócica en todos los cálculos. El año epidemiológico 98-99 finalizó con una tasa de incidencia de enfermedad meningocócica C de 1,29/100.000 en el conjunto de la población, y de 2,78/100.000 en el grupo de riesgo de 18 meses a 19 años.

En la figura 2 se muestra la evolución a lo largo de los años epidemiológicos 95-96 a 98-99, observándose que en el tercer año tras la vacunación la incidencia en el grupo de riesgo se mantiene disminuida un 80% y en el conjunto de la población un 77,3%. Insistimos en que en los 12 meses tras la campaña la incidencia en el grupo de riesgo fue cero, lo que no queda reflejado en las figuras, al no coincidir estos 12 meses con el año epidemiológico ni con el año natural. La tasa primaria de ataque en el grupo de riesgo, en la temporada 98-99 nunca ha superado el 0,87/100.000 (antes de la campaña: 14/100.000). La letalidad ha caído a cero y no ha habido casos secundarios, por lo que no ha sido necesario aplicar pautas de revacunación.

2. En la primera columna de la página 408, el recuento de células en líquido cefalorraquídeo (LCR) está en mililitros y debe ser en microlitros: 1000/microlitro.

3. El título de la figura 5 debe decir: Porcentaje de meningitis bacterianas sin germen respecto al total de meningitis meningocócicas.

4. El título de la figura 6 debe decir: Meningitis C en Cantabria: efectividad vacunal.

ESTUDIO ESPECIAL

ENCUESTAS SOBRE TASAS DE PORTADORES SANOS DE *N. MENINGITIDIS* Y CARACTERIZACIÓN DE CEPAS CIRCULANTES

Julián Mauro Ramos Aceitero

Red de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Consumo. Junta de Extremadura.

RESUMEN

Fundamento: Durante la temporada epidémica 1996-97 el incremento de incidencia de Enfermedad Meningocócica por *N. Meningitidis* serogrupo C llevó a instaurar programas de vacunación y realizar distintos estudios, entre ellos dos para conocer la prevalencia de portadores sanos que presentamos.

Método: *Portadores sanos en población general:* encuesta transversal realizada entre marzo y mayo de 1998, entre residentes en Extremadura. Tomamos dos grupos de edad: 0-19 años, vacunados (n=1.140) y 20 y más años (n=1.193), no vacunados. *Portadores sanos en un acuartelamiento:* encuesta transversal en una base militar durante mayo de 1998 (n=619), tomando dos grupos: < 20 años (n=453) vacunados, y 20 y más años (n=166) no vacunados.

Resultados: *Portadores sanos en población general.* El porcentaje de portadores para todos los serogrupos fue: grupo de 0-19 años 7.98, grupo 20 y más años 3.32, total 4.60, para serogrupo B: 4.43, 2.25 y 2.84; para C: 0.04, 0.10 y 0.08 respectivamente. Las diferencias entre ambos grupos de edad del serogrupo B y total son estadísticamente significativas, así como la mayor prevalencia del B sobre C. El subtipo de las tres muestras con aislamiento de serogrupo C fue: una cepa NT:P1.6, una 2b:P1.2, y una no pudo sub-tiparse. Una cepa no serotipable se subtipó como 2b: P1.5. *Portadores sanos en un acuartelamiento.* El porcentaje de portadores para todos los serogrupos fue: < 20 años 8.43, 20 y más años 6.84, total 7.27, para serogrupo B: 4.82, 3.75 y 4.04; y para C: 0.60, 0.00 y 0.16 respectivamente. Las mayores prevalencias obtenidas en militares sobre población general mostraron diferencias estadísticamente significativas. También la prevalencia de serogrupo B es significativamente muy superior a la C. La única cepa de C aislada se subtipó 2b : p1.2,5.

Conclusiones: La prevalencia de portadores sanos de *N. meningitidis* en población general es de 4.60 %, siendo mayor en el grupo de menor edad y el acuartelamiento. Muy escasa prevalencia del serogrupo C. Imposible concluir que cepa *N. meningitidis* serogrupo C circulaba la temporada 1997/98.

ABSTRACT

Survey of Rates of Healthy Carriers of *N. Meningitidis* and Characterisation of Circulating Strains

Background: During the epidemic season of 1996-97, the increase in the incidence of Meningococcal Disease caused by *N. Meningitidis* serogroup C led to the initiation of vaccination programmes and to the performance of a number of studies, among which, two were designed to ascertain the prevalence of healthy carriers and are presented here.

Methods: *Healthy carriers in the population at large:* cross survey performed between March and May 1998, among residents in Extremadura. We took two age groups: 0-19 years of age, vaccinated (n=1,140) and 20 years of age and over (n=1,193), unvaccinated. *Healthy carriers in a military barracks:* cross survey on a military base in May 1998 (n=619), taking two groups: < 20 years of age (n=453) vaccinated, and 20 years of age and over (n=166) unvaccinated.

Results: *Healthy carrier in the population at large.* The percentage of carriers for all of the serogroups was: 0-19 years of age 7.98, 20 years of age and older 3.32, total 4.60, for serogroup B: 4.43, 2.25 and 2.84; for C: 0.04, 0.10 and 0.08 respectively. The differences between the two age groups in serogroup B and the total are statistically significant, as well as the greater prevalence of B over C. The subtype of the three samples with isolation of serogroup C was: one strain NT:P1.6, another strain 2b:P1.2, and one that could not be sub-typed. A strain that could not be classified into a serogroup was sub-typed as 2b: P1.5. *Healthy carriers in a military barracks.* The percentage of carriers for all of the serogroups was: < 20 years 8.43, 20 years of age and over 6.84, total 7.27, for serogroup B: 4.82, 3.75 and 4.04; and for C: 0.60, 0.00 and 0.16 respectively. The higher prevalence obtained in military subjects in comparison with the population at large revealed statistically significant differences. Also, the prevalence of serogroup B was significantly higher than C. The only isolated C strain was sub-typed as: p1.2,5.

Conclusions: The prevalence of healthy carriers of *N. meningitidis* in the population at large was 4.60 %, being higher in the lower age group and the barracks. Very low prevalence of serogroup C. Impossible to conclude that the strain *N. meningitidis* serogroup C was circulating during the 1997/98 season.

INTRODUCCIÓN

Como el resto del país, durante la temporada epidémica de 1996-97 en Extremadura asistimos a un importante incremento de la incidencia de Enfermedad Meningocócica

Correspondencia:

Julián Mauro Ramos Aceitero

Consejería de Sanidad y Consumo.

Dirección General de Salud Pública.

C/ Adriano, nº 4. 06071.

Mérida (Badajoz).

Telf. 927.38.12.10

por el serogrupo C de *N. meningitidis*. Esto llevó a instaurar un programa especial de vacunación frente a *N. meningitidis* serogrupos A-C, y a plantearnos, como otras CC.AA, la realización de algunos estudios para intentar acercarnos al conocimiento de la epidemiología del meningococo C. Estos estudios se concretaron en tres: un primer estudio sobre la efectividad de la seroconversión de la vacuna utilizada, cuya metodología fue presentada en la primera jornada sobre Enfermedad Meningocócica en febrero de 1998, y que ha tenido resultados similares a otros estudios aquí presentados; un segundo estudio, también presentado en aquella primera jornada sobre la Enfermedad Meningocócica, destinado a intentar conocer la tasa de portadores de *N. meningitidis* en población general; y un tercer estudio, similar al anterior, pero realizado en una base militar (Botoa, Badajoz) que nació justamente tras la presentación de aquel en dicha jornada, al ofrecernos el representante del Instituto de Medicina Preventiva del Ejército, la posibilidad de realizarlo. Los resultados obtenidos en estos dos estudios sobre prevalencia de portadores sanos son los que se presentan en este trabajo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de prevalencia de portadores sanos en población general

Como he dicho, la metodología del estudio ya fue presentada en su día, por lo que sólo a título de recuerdo diremos que se trató de una encuesta transversal, cuyo trabajo de campo se realizó entre los meses de marzo y mayo de 1998. La población diana la constituían los residentes en Extremadura a fecha 31 de diciembre de 1997, con tarjeta sanitaria. Se dividió en dos grupos de edad: de 0 a 19 años, y de 20 y más años, ya que la campaña de vacunación había sido realizada en niños y jóvenes de 18 meses a 19 años de edad, y queríamos ver posibles diferencias en la prevalencia de portadores y/o en las ce-

pas circulantes en ambos grupos de población.

La muestra se obtuvo de los listados de tarjeta sanitaria facilitados por las Gerencias de Atención Primaria del Insalud, mediante un muestro por conglomerados bietápico no equiprobabilístico, eligiendo en una primera etapa 24 zonas básicas de salud de las 96 que entonces constituían la Comunidad Autónoma; y en una segunda etapa un número fijo de 50 personas para cada grupo de edad en cada zona. Es de destacar que para el cálculo del tamaño muestral el nivel de significación se marcó en el 90 %, en lugar del 95 % habitual, por razones operativas, de forma que el tamaño muestral resultante fuera asumible.

Así, partiendo de una prevalencia esperada de portadores del 30 % ($P = 0'3$), un máximo error admisible absoluto del 3 %, que representa el 10 % de error relativo ($e = 0'03$), el nivel de significación ya indicado del 90 % ($p = 0'10$), y un efecto de diseño de 1'5, el tamaño muestral fue de 631 y 946 en los grupos de edad de 0 a 19 y de 20 y más años respectivamente, que se aumentó definitivamente a 1.200. Por la experiencia con el estudio de seroconversión, se tomó un número muy superior de posibles participantes, para poder asumir altas tasas de no respuesta y/o participación. En definitiva, se eligieron 2.400 personas de cada grupo de edad a razón, como he dicho, de 50 personas por cada una de las 24 zonas de salud elegidas.

Las muestras biológicas de exudado rinofaríngeo se tomaron en los Centros de Salud con sembrado directo en medio de cultivo específico y trasladada posteriormente en contenedores con ambiente anaerobio y en menos de 3 horas a los tres laboratorios de la Comunidad Autónoma que participaron: el del Hospital Clínico Universitario «Infanta Cristina» de Badajoz, y los dos Laboratorios de Salud Pública de los Servicios Territoriales de la Consejería de Sanidad y Consumo, en los que se procesaron hasta el aislamiento de *N. meningitidis*. Posteriormente, las cepas aisladas se remitieron al Centro de referencia nacional de meningococos de Majadahonda

dependiente del Instituto de Salud Carlos III, donde se confirmaba el aislamiento y, en su caso, se identificaba la cepa aislada.

Estudio de prevalencia de portadores sanos en militares de un acuartelamiento

El estudio, también transversal, se realizó en militares de la base de Botoa y se llevó a cabo durante el mes de mayo de 1998. Se estudiaron un total de 619 militares tanto profesionales como de reemplazo, pertenecientes a las unidades de «combate». En esta base militar también se había procedido a vacunar frente a *N. meningitidis* A y C a los menores de 20 años al comienzo de la temporada epidémica de 1997-98. Por ello la población estudiada se dividió en dos grupos: el de menores de 20 años que había recibido la vacuna, y el de 20 y más años que no la había recibido. De esta manera intentamos conocer el posible efecto de la vacuna sobre el estado de portador, asumiendo que la edad puede comportarse como factor de confusión. No se realizó muestreo, sino que se estudió toda la población diana, por lo que no se muestran Intervalos de Confianza, es decir: no pretendemos inferir estos datos para la población general ni para otras unidades militares. La toma y análisis de las muestras biológicas se realizó de la misma forma que en el estudio poblacional.

RESULTADOS

Estudio de prevalencia de portadores sanos en población general

La tasa de participación fue cercana al 50% en ambos grupos de edad, concretamente del 47% en el grupo de menor edad, y del 49% en el de mayor edad.

Las edades medias y porcentaje por géneros fueron las que se muestran a continuación:

Edad media (desviación estándar):

- Grupo de edad de 0 a 19 años: 11,8 (4,7).
- Grupo de edad de 20 y más años: 50,9 (17,68)

Porcentaje por género:

- Grupo de edad de 0 a 19 años: mujeres: 53,1%; hombres 46,9%.
- Grupo de edad de 20 y más años: mujeres: 65,0%; hombres 34,0%.

La prevalencia de portadores encontrada fue la indicada en la tabla 1:

Tabla 1

Prevalencia de portadores sanos en población general. Porcentajes por edad y serogrupo (IC 90%)

Serogrupo	Grupos de Edad		
	0-19 años (n=1.140)	20 + años (n=1.193)	Prevalencia total (n=2.333)
B	4,43 (3,5- 5,5) (*)	2,25 (1,5- 3,1) (*)	2,84 (2,3- 3,4)
C	0,04 (0,0- 0,3)	0,10 (0,0- 0,4)	0,08 (0,0- 0,2)
A	0,00	0,00	0,00
Otros	0,44 (0,1- 0,9)	0,00	0,12 (0,0- 0,3)
No identificados	3,07 (2,3- 4,0) (*)	0,97 (0,5- 1,6) (*)	1,55 (1,1- 2,0)
Total	7,98 (6,7- 9,4) (*)	3,32 (2,5- 4,3) (*)	4,60 (3,9- 5,3)

Las diferencias en las prevalencia entre ambos grupos de edad de los serogrupos B, no identificados y la prevalencia total (*), son estadísticamente significativas. También son significativamente mayores las prevalencias del serogrupo B sobre el C, en ambos grupos de edad y en el total. Las prevalencias totales pueden considerarse dentro de los resultados indicados en otros estudios, sobre todo por la gran variabilidad de esos resultados y de los propios estudios; mientras que la prevalencia de portadores del serogrupo C, en el grupo de menor edad está por debajo de lo encontrado en el estudio realizado en Galicia en la temporada 1996/97.

En cuanto al intento de caracterizar las cepas circulantes, resulta difícil por el escaso número de cepas aisladas de *N. meningitidis* serogrupo C, tan sólo 3, lo que hace que los datos sean muy pobres. Estas 3 muestras procedían de Zonas de Salud del norte de la provincia de Cáceres. En esta área geográfica se

registraron los primeros casos de enfermedad Meningocócica por serogrupo C en nuestra Comunidad Autónoma, hacia 1990, llegando a aparecer un brote por este serogrupo C en 1992 que llevó a la utilización de la vacuna por primera vez en Extremadura.

El subtipo de estas tres muestras fue:

- una cepa del subtipo NT:P1.6.
- una del 2b:P1.2.
- una tercera cepa no pudo sub-tiparse.

Por otra parte, una de las cepas no serogrupables, por aglutinar con varios tipos de sueros de *N. meningitidis*, se subtipo como 2b: P1. 5.

Estudio de prevalencia de portadores sanos en militares de un acuartelamiento

Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Prevalencia de portadores sanos en militares de la base de Botoa. Porcentajes por edad y serogrupo

Serogrupo	Grupos de Edad		
	< 20 años (n=453)	20 + años (n=166)	Total (n=619)
B	4,82	3,75	4,04
C	0,60	0,00	0,16
A	0,00	0,00	0,00
Otros	0,60	0,22	0,32
No identificados	2,40	2,39	2,74
Total	7,43	6,84 (**)	7,27 (**)

Al igual que ocurre con la población general, la prevalencia de portadores en el grupo de menor edad es mayor que en el grupo de más edad. Sin embargo, en este caso estas diferentes proporciones de portadores sanos entre los dos grupos de edad no mostraron significación estadística. Sin embargo las mayores prevalencias para todos los sero-

grupos obtenidas en militares con respecto a población general en el grupo de mayor edad y en el total de población (**), si mostraron diferencias estadísticamente significativas. Y también, en el caso de los militares, la prevalencia de portadores del serogrupo B es significativamente muy superior a la del serogrupo C.

La única cepa de *N. meningitidis* serogrupo C aislada se subtipó como 2b : p1.2,5.

CONCLUSIONES

Para terminar, las únicas conclusiones que creo podemos obtener de estos resultados son:

- La prevalencia de portadores sanos de *N. meningitidis* en población general del 4,60 %.

- Se observa una mayor prevalencia en grupo de menor edad.
- Se observa una mayor prevalencia en el acuartelamiento.
- Hay una muy escasa prevalencia de portadores del serogrupo C.
- Con los pocos datos sobre cepas no nos atrevemos a concluir nada sobre que cepa *N. meningitidis* era la que teníamos circulando durante la temporada 1997/98.

ESTUDIO ESPECIAL

ENCUESTA DE PORTADORES DE NEISSERIA MENINGITIDIS EN EL ÁREA DE SALUD DE GRAN CANARIA (*)

Amós García Rojas (1), Ana Bordes Benítez (2), Bernardo Lafarga Capuz (2), Julio Vázquez Moreno (3), Elena López Villarrubia (1), Pilar García Castellano (1) y José Solís Romero (1).

- (1) Sección de Promoción de la Salud. Dirección General de Salud Pública.
 (2) Laboratorio de Microbiología. Hospital Nuestra Señora del Pino. Gran Canaria.
 (3) Laboratorio de Meningococos. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
 (*) Estudio becado por el Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Las Palmas.

RESUMEN

Fundamentos: Se plantea A) Conocer la tasa de portadores y los tipos circulantes de *Neisseria Meningitidis* en la población residente en el área de salud de Gran Canaria. B) Conocer el patrón de distribución de estos portadores.

Métodos: Se realizó un diseño descriptivo transversal, con un muestreo aleatorio en etapas múltiples y por conglomerados. Se determinó un tamaño muestral mínimo de 707 personas para una prevalencia esperada del 8,6 %, con una confianza del 95,6 % y precisión de 0,02. Asumiendo que un 15 % de las personas no quisieran colaborar, se incrementó el tamaño muestral a 831 personas, distribuidas en cada conglomerado de manera proporcional a la población existente. Este tamaño se distribuyó a su vez, en cuatro grandes grupos de edad y sexo, proporcionalmente a su importancia en cada zona básica de salud seleccionada aleatoriamente. Los individuos de la muestra se identificaban entre los que acudían a las unidades de extracción, y una vez superados los criterios de exclusión se les solicitaba su colaboración voluntaria en el estudio. Si aceptaban, se les cumplimentaba un cuestionario que englobaba diferentes variables de interés epidemiológico y se les realizaba un frotis faríngeo. Al haber seleccionado los equipos de Atención Primaria con muestreo aleatorio simple y seguir el mismo método para elegir los individuos dentro de ellos, la estimación de la prevalencia se realizó mediante estimador no sesgado.

Resultados: Se obtuvieron un total de 828 muestras, lo que supuso un 99,6% de las previstas. Salvo tres, todos los individuos seleccionados participaron voluntariamente en el estudio, lo que le confiere una alta representatividad. Todas las cepas obtenidas correspondían a *N. Meningitidis* Serogrupo B, salvo una identificada como *N. Meningitidis* Serogrupo C Sero/Subtipo 4:P1.2.5. Las cepas de *N. Meningitidis* serogrupo B identificadas, correspondían a 25 serosubtipos diferentes. La prevalencia puntual tras haber estudiado la muestra fue de 6,45 %, la varianza=0,0275 y el error estándar = 1,66. Podemos afirmar con una confianza del 95 %, que la prevalencia de portadores de *N. Meningitidis* en el área de salud de Gran Canaria, se estima entre el 3,2 % y el 9,7 %.

Conclusiones: Se comprueba un claro predominio de cepas *N. Meningitidis* serogrupo B entre los portadores. No aparecen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia observada entre los distintos grupos de edad, ni entre ambos sexos.

ABSTRACT

Survey of *N. Meningitidis* Carriers in the Gran Canary Health Jurisdiction

Background: A) To ascertain the rate of carriers and the Types of *Neisseria Meningitidis* circulating in the population resident in the health jurisdiction of Gran Canaria. B) to ascertain the pattern of distribution of such carriers.

Methods: A descriptive transversal design was made, with a random sampling in multiple stages and by conglomerates. A minimum sample size was determined at 707 individuals for an expected prevalence of 8.6 %, with a rate of reliability of 95.6 % and a precision of 0.02. Assuming that 15 % if the individuals would not be willing to co-operate, the sample size was increased to 831 individuals, distributed in each conglomerate in proportion to the existing population. This size was distributed in turn into four groups by age and sex, in proportion to their significance in each basic health care zone selected at random. The individuals in the sample were identified from among those who attended the blood extraction units, and after they had passed the criteria of exclusion, their co-operation was requested as volunteers in the study. If they accepted, a questionnaire was filled out with a number of variables of epidemiological interest and a pharyngeal smear was taken. Since the Primary Care units were selected on a simple random basis, and the same method was used to select the individuals within the units, the estimate of the prevalence was made by means of an unbiased estimator.

Results: A total of 828 samples were obtained, that is, 99.6% of the number foreseen. With the exception of three, all of the individuals selected participated voluntarily in the study, a circumstance rendering it highly representative. All of the strains obtained corresponded to *N. Meningitidis* Serogroup B, except for one identified as *N. Meningitidis* Serogroup C Sero/Subtype 4:P1.2.5. The strains of *N. Meningitidis* serogroup B identified corresponded to 25 different sero-subtypes. The prevalence determined after having studied the sample was 6.45 %, the variance = 0.0275 and the standard error = 1.66. We can conclude with a 95 % degree of reliability that the prevalence of carriers of *N. Meningitidis* in the Gran Canaria health jurisdiction is estimated to be between 3.2 % and 9.7 %.

Conclusions: A clear predominance of *N. Meningitidis* serogroup B strains among carriers has been verified. There are no statistically significant differences in the prevalence observed among the different age groups nor between sexes.

INTRODUCCIÓN

El comportamiento epidemiológico de la enfermedad meningocócica en Canarias ha sido muy similar al verificado en el resto del país, con ciclos multianuales, un último gran pico epidémico en el año 1979, un posterior descenso hasta comienzos de la década de los 90, y una incidencia que a diferencia del resto del Estado, no presenta carácter estacional apareciendo casos a lo largo de todo el año.

La presentación de la enfermedad ha estado ligada a un predominio del serogrupo B, hasta que a mitad de la década de los 90 se observó una tendencia creciente de las cepas de serogrupo C, verificándose en la temporada 1996-1997 un predominio de estas cepas, fundamentalmente de la identificada como C:2b:P1.2,5. Este proceso se apreció más claramente en el área de salud de Gran Canaria (en Canarias, según la Ley de Ordenación Sanitaria, cada isla es un área de salud).

En el resto del Estado, esta tendencia creciente se había detectado a partir de la temporada 1991-1992, en los aislamientos efectuados en algunas zonas del oeste del país. En la temporada 1995-1996 se produjo un predominio generalizado del serogrupo C y tras el inicio de la temporada 1996-1997, se comprobó un aumento en el número de casos de enfermedad meningocócica declarados semanalmente. Sin embargo, la incidencia en nuestra Comunidad Autónoma permaneció baja.

La experiencia acumulada en otros países en el control de situaciones semejantes, llevó a que todas las Comunidades Autónomas desarrollaran intervenciones de vacunación, salvo Navarra y Canarias.

En nuestra Comunidad Autónoma, la nueva situación epidemiológica generada por esta enfermedad caracterizada como hemos visto, por un cambio en el serogrupo prevalente y una incidencia baja, condujo a una estrategia de intervención basada en:

- La actuación enérgica ante casos y brotes epidémicos, con quimioprofilaxis y vacunación a contactos, según se define en el protocolo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica y
- Favorecer distintas líneas de investigación aplicadas al conocimiento epidemiológico de la enfermedad meningocócica.

De esta manera, desde el Servicio de Epidemiología en la provincia de Las Palmas, se planteó realizar el presente estudio.

Objetivos:

A) Conocer la tasa de portadores y los tipos circulantes de *Neisseria Meningitidis* en la población residente en el área de salud de Gran Canaria.

B) Conocer el patrón de distribución de portadores de *Neisseria Meningitidis* en la población residente en el área de Gran Canaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la muestra

Se realizó un diseño descriptivo transversal, con un muestreo aleatorio en etapas múltiples y por conglomerados. Teniendo en cuenta que el 98 % de la población de la isla está adscrita al Servicio Canario de Salud, en una primera etapa se hizo un muestreo por conglomerados utilizando como unidad primaria la zona básica de salud. De las 51 zonas básicas de salud del Área, se eligieron aleatoriamente 11 para participar en el estudio: Agüimes (16.156 habitantes), Santa María de Guía (10.937), Vecindario (36.210), Vega de San Mateo (6.153), Isleta (24.548), Alcaravanas (26.456), Miller Bajo (34.265), Guanarame (35.145), Barrio Atlántico (15.805), San Gregorio (25.264) y El Calero (16.578).

Para la selección de la muestra final, se realizó en una segunda etapa, un muestreo

aleatorio simple en cada una de las zonas básicas de salud, teniendo en cuenta que se conocía exactamente la población que depende de cada Centro.

Se determinó un tamaño muestral mínimo de 707 personas para una prevalencia esperada del 8,6 %, con una confianza del 95,6 % y precisión de 0,02. Asumiendo que un 15 % de las personas no quisieran colaborar, se incrementó el tamaño muestral a 831 personas, distribuidas en cada conglomerado proporcionalmente a la población existente. Este tamaño se distribuyó a su vez, en cuatro grandes grupos de edad y sexo, proporcionalmente a su importancia en cada zona básica de salud seleccionada aleatoriamente, según el Censo de Población y Vivienda del Instituto Canario de Estadística.

Los individuos de la muestra se identificaron entre los que acudían a las unidades de extracción. Allí, se les solicitaba su colaboración voluntaria en el estudio y si aceptaban, se les cumplimentaba un cuestionario que englobaba diferentes variables de interés epidemiológico y se les realizaba un frotis faríngeo.

Al haber seleccionado los equipos de Atención Primaria con muestreo aleatorio simple y seguir el mismo método para elegir dentro de ellos a los individuos, la estimación de la prevalencia se realizó mediante el estimador no sesgado:

$$P = \frac{M}{N_m} \sum_{i=1}^m N_i p_i$$

y la varianza:

$$\text{Var}(P) = \frac{1}{N_2} \left[\frac{m^2 (M-m) m}{M_n (m-1)} \right] \sum_{i=1}^m (n_i p_i - \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m N_i p_i)^2 + \frac{M}{m} \sum_{i=1}^m \frac{N_i - n_i}{n_i} \cdot \frac{p_i \cdot q_i}{n_i - 1}$$

donde:

N_i = N° de individuos de los centros de salud.

n_i = N° de individuos de los centros de salud seleccionados.

M = N° de centros de salud.

m = N° de centros de salud seleccionados.

$N \rightarrow \sum_{i=1}^M N_i =$ N° total de individuos en los centros de salud.

$n \rightarrow \sum_{i=1}^m n_i =$ N° total de individuos en los centros de salud seleccionados.

Toma y análisis de las muestras

Con anterioridad a la toma de muestras, se realizaron reuniones informativas con los coordinadores/as médicos/as y responsables

de enfermería de las zonas básicas de salud seleccionadas aleatoriamente.

La toma de muestras tuvo lugar en dos etapas, la primera de mayo a julio de 1999 y la segunda de septiembre a octubre de ese mismo año. Fue efectuada por personal del servicio de epidemiología en la provincia de Las Palmas adiestrado para tal fin.

Los criterios de exclusión para participar en el estudio fueron: Individuos

- Que no residieran habitualmente en Gran Canaria.
- Que presentaran patologías o estuvieran sometidos a tratamiento, especialmente quimioterápico/antibiótico.
- Que hubieran sido vacunados frente a la enfermedad meningocócica A + C.
- Que presentaran alguna condición que se estimara pudiera alterar los resultados.

Las muestras se enviaban el mismo día de realización del frotis faríngeo y en período de tiempo inferior a tres horas, al Laboratorio de Microbiología del Hospital Nuestra Señora del Pino, en torunda estéril con medio de transporte. En el laboratorio se procedía a la siembra en medio selectivo Tayer-Martín. Si se producía crecimiento se verificaba la confirmación de diplococos gram negativos, oxidasa positivos, bioquímicamente meningococos. En este caso, se procedía mediante técnicas de serogrupaje a identificación de serogrupo. Los serogrupos obtenidos se enviaban en placa agar-chocolate, y el mismo día de su obtención, al Laboratorio de Referencia de Meningococos del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, donde se procedía a su subtipaje.

RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 828 muestras, lo que supuso un 99,6 % de las previstas. Salvo tres, todos los individuos seleccionados participaron voluntariamente en el estudio, lo que le confiere una alta representatividad. La muestra estuvo constituida por un 50,06 % de mujeres y un 49,94 % de hombres, distribuidos/as según los siguientes estratos de edad:

La distribución en la población de *N. Lactámica* y *N. Meningitidis* seguía el patrón habitual, con una mayor tasa de portadores de *N. Lactámica* en los niños/as más pequeños, tasa que iba disminuyendo con la edad.

Todas las cepas obtenidas correspondían a *N. Meningitidis* Serogrupo B, salvo una, identificada como *N. Meningitidis* Serogrupo C Sero/Subtipo 4:P1.2.5. Las cepas de *N. Meningitidis* serogrupo B identificadas, correspondían a 25 tipos diferentes.

Tras haber estudiado la muestra, la prevalencia puntual fue de 6,45 %, la varianza = 0,0275 y el error estándar = 1,66.

Podemos afirmar con una confianza del 95 %, que la prevalencia de portadores de *N. Meningitidis* en el área de salud de Gran Canaria, se estima entre el 3,2 % y el 9,7 %.

Teniendo en cuenta que la prevalencia puntual obtenida fue del 6,45 %, se estimó la que existía en los diferentes grupos de edad de la muestra, recalculando el error de la estimación:

A su vez, se siguió el mismo proceso para ver si en la muestra existían diferencias entre ambos sexos:

Tabla 1

Distribución de la muestra según grupos de edad y sexo

Grupos de Edad	Sexo		Total
	Hombres	Mujeres	
0 a 19 años	140	133	273
20 a 44 años	168	163	331
45 a 64 años	68	79	157
65 y más años	29	41	70
Total	415	416	831

Tabla 2

Prevalencia de *N. Meningitidis* en los distintos grupos de edad de la muestra

Grupos de edad	Prevalencia	Intervalo de confianza
0 a 19 años	3,66	0,7 – 6,5 %
20 a 44 años	7,25	4,65 – 9,89 %
45 a 64 años	2,54	0 – 6,38 %

Tabla 3

Prevalencia de *N. meningitidis* en la muestra según sexo

Sexo	Prevalencia	Intervalo de confianza
Hombre	5 %	2,64 – 7,36 %
Mujer	4 %	1,64 – 6,3 %

CONCLUSIONES

- Se corrobora la distinta distribución en relación a la edad, que mantienen la *N. Lactámica* y la *N. Meningitidis* entre los portadores identificados.
- Se comprueba un claro predominio de cepas *N. Meningitidis* serogrupo B, entre los portadores.
- No aparecen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia observada entre los distintos grupos de edad, ni entre ambos sexos.

Limitaciones del estudio

- Las derivadas del marco del muestreo: Había una pérdida de población que no utiliza la red sanitaria asistencial pública, y otra de población marginal.
- Las muestras obtenidas correspondían a exudados faríngeos, ya que al intentar realizar frotis nasofaríngeo, los individuos identificados y que

voluntariamente querían participar en el estudio, rechazaban en su totalidad este mecanismo por las molestias que les producían.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Boletín Oficial de Canarias. Decreto 165/1998 pro el que se crea la red canaria de vigilancia epidemiológica y se establecen las normas para regular su funcionamiento. BOC núm. 127, 7/10/1998.
3. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las enfermedades de declaración obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1997.
4. Portadores de *N. Meningitidis* e Incidencia de Enfermedad Meningocócica. Bol Epidemiol Galicia 1997; 10(3):1-2.
5. Peralta Peralta I. «Encuesta de portadores y caracterización de cepas circulantes de *Neisseria*

- Meningitis en Extremadura». *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72(5):451-453.
6. 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.
 7. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eurosurveillance* 1997; 2:71-74.
 8. Harrison LH. The worldwide prevention of meningococcal infection: still an elusive goal (editorial). *JAMA* 1995; 273:419-421.
 9. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. *JAMA* 1995; 273:383-389.
 10. 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.
 11. Kriz P, Vickoka J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. *Epidemiol Infect* 1995; 115:411-418.

ESTUDIO ESPECIAL**EFFECTIVIDAD Y DURACIÓN DE LA INMUNIDAD DE LA VACUNA
FRENTE AL MENINGOCOCO SEROGRUPO A Y C**

Luis García Comas (1), Rosa Ramírez Fernández (1), Rosario Castañeda López (1), Juan Carlos Sanz Moreno (1), Julio Vázquez Moreno (2), M^a Dolores Lasheras Carbajo (1), Dolores Barranco Ordoñez (1), Jesús Ruiz Contreras (3), y José Jover Ibarra (1)

- (1) Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
- (2) Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- (3) Hospital 12 de Octubre. Servicio de Pediatría. Madrid.

RESUMEN

Fundamento: La Comunidad de Madrid detectó a partir de 1995 un incremento del número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C. En 1997 se realizó una campaña de inmunización masiva sobre la población de 18 meses a 19 años. El objetivo de este estudio es conocer la respuesta inmunitaria producida por la vacuna y su relación con la edad.

Métodos: Se seleccionó una muestra de 1.003 niños vacunados durante la campaña. Se extrajo una muestra de sangre antes de la vacunación y tras uno, seis (solo a menores de 5 años) y doce meses. Para valorar la respuesta inmune se midieron niveles de anticuerpos bactericidas y totales.

Resultados: La prevalencia de seroconversión medida por anticuerpos bactericidas es 89,6%. La respuesta es baja en menores de 3 años (34,8%), aumenta con la edad y a partir de los 7 años supera el 90%. A los 6 meses, la prevalencia de niveles protectores en menores de 5 años desciende notablemente (31,3%). Al año, la prevalencia desciende notablemente, especialmente en menores de 7 años. La proporción de individuos con respuesta de anticuerpos totales al mes supera el 90% y se mantiene elevada al año en todos los grupos edad (97,5%).

Conclusiones: La respuesta medida mediante anticuerpos totales entra en contradicción con la respuesta clínica a la vacunación y la medida mediante anticuerpos bactericidas infraestima la protección si se compara con los resultados de efectividad vacunal, por lo que es necesario buscar indicadores biológicos que se correlacionen de manera adecuada con la respuesta clínica tras la vacunación.

Palabras clave: Vacuna antimeningocócica de polisacáridos. Respuesta inmune.

ABSTRACT**Effectivity and Duration of the Immunity of the Serogroup A and C Meningococcal Vaccine**

Background: In 1995 the Community of Madrid detected an increase in the number of cases of meningococcal disease caused by serogroup C. In 1997 a mass vaccination campaign was carried out in relation to the population between 18 months and 19 years of age. The purpose of this study is to ascertain the immune response produced by the vaccine and its relationship to the age of the subjects.

Methods: A sample group of 1,003 children vaccinated during the campaign was selected. A blood sample was extracted prior to vaccination and after one, six (only a under 5 years old) and twelve months had transpired. In order to assess the immune response, the levels of bactericidal and total antibodies were measured.

Results: The prevalence of seroconversion measured by bactericidal antibodies is 89.6%. The response is low in children under 3 (34.8%), increases with age and, from 7 years on, surpasses the 90% mark. After 6 months, the prevalence of protective levels in children under 5 years of age drops noticeably (31.3%). After one year, the prevalence drops significantly, particularly in children under 7 years of age. The proportion of individuals with total antibody response after one month is over 90%, and remains high after one year in all of the age groups (97.5%).

Conclusions: The response measured by means of total antibodies contradicts the clinical response to the vaccination and the measurement by means of bactericidal antibodies underestimates the protection if it is compared with the results of vaccinal efficacy, for which reason, we need to search for biological indicators that would correlate adequately with the clinical response following immunisation.

Key Words: Meningococcal vaccine. Meningococcal polysaccharide vaccine. Humoral immune response.

INTRODUCCIÓN

La Comunidad de Madrid detectó a partir de 1995 un incremento paulatino y sostenido del número de casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C. La tasa de incidencia para dicho serogrupo se multiplicó por 7,5 al comparar el período 1991-1995 con 1996 y por 3,2 al comparar el primer semestre de 1996 con el mismo período de tiempo de 1997¹. En líneas generales, la situación se caracterizó por un aumento de la incidencia en grupos de edad en los que la vacuna era eficaz, por una alta letalidad, por una amplia distribución geográfica que impidió intervenciones dirigidas a colectivos definidos y por el cambio en la cepa circulante por una nueva cepa de serogrupo C (2b:P1.2,5). Ante esta situación, la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid decidió iniciar, en colaboración con otras Instituciones (Insalud y Ayuntamientos), una campaña de vacunación. La población diana de dicha campaña fue la comprendida entre 18 meses y 19 años de edad y se llevó a cabo entre el 22 de septiembre y el 14 de noviembre de 1997.

La vacuna de polisacárido capsular frente al meningococo serogrupo A y C se ha utilizado de forma extensa en el control de brotes epidémicos de enfermedad meningocócica del serogrupo C y en intervenciones poblacionales masivas, tanto en España como en otros países²⁻⁷. De estas experiencias se han obtenido resultados desiguales en relación a la eficacia de la seroconversión por edades y en la duración de la inmunidad, especialmente en el grupo de menores de 5 años⁸⁻¹¹, no existiendo resultados concluyentes en la relación entre nivel de anticuerpos y protección clínica. Sin embargo, la información disponible apunta a que el grado de protección clínica es superior a lo que estrictamente reflejaría el nivel de anticuerpos¹².

Por las razones señaladas con anterioridad, se consideró de especial interés la realización de una serie de estudios que aportasen los elementos necesarios para evaluar la me-

didada adoptada a nivel poblacional, entre ellos el presente estudio, cuyo objetivo es conocer la respuesta inmunitaria de la vacuna frente a meningococo de serogrupo C y su relación con la edad en la población de 18 meses a 19 años de edad. El estudio se llevó a cabo con la aprobación del Comité de Ética de la Comunidad de Madrid.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha seleccionado una muestra de individuos residentes en la Comunidad de Madrid entre 18 meses y 19 años de edad y que habían aceptado previamente ser vacunados con la vacuna antimeningocócica A+C. La muestra se obtuvo previo consentimiento informado de cada uno de los participantes o persona responsable. Han participado 28 centros educativos, tanto públicos como privados, seleccionados de manera oportunista en base al tamaño del centro escolar, a las características de la población cubierta y al área sanitaria de localización. También han participado en la captación de niños menores de 5 años los pediatras de 4 Centros de Salud del Insalud. El tamaño muestral se ha determinado en base a la prevalencia de seroconversión medida mediante títulos de anticuerpos bactericidas descrita en la literatura científica (del 50% para el grupo de 18 meses a 4 años de edad, del 60% para 5 a 9 años y del 85% para mayores de 9 años) con un intervalo de confianza del 95% y un error del 5%. La muestra se ha estratificado dentro de cada grupo por edad y sexo. Se excluyeron del estudio todos los niños que presentaban patologías o condiciones que afectaban a la respuesta inmune: inmunodeficiencias congénitas, infección por VIH, tratamientos inmunosupresores administrados en los últimos 3 meses, tratamiento con esteroides orales o parenterales, de más de una semana de duración, a dosis iguales o mayores a 2 mg/kg/día o 20 mg/día de prednisona durante los últimos tres meses y síndrome nefrótico activo. También se excluyeron a los niños que habían recibido vacuna antimeningocócica A+C previamente a

la campaña, los que no residían en la Comunidad de Madrid y los que, por alguna razón, no fuera posible obtener la muestra postvacunal.

La pauta de vacunación fue idéntica a la de la población que no participó en el estudio y ha consistido en una dosis única de 0,5 ml de vacuna reconstituida antimeningocócica A+C, utilizando indistintamente en la vacunación la vacuna Mencevax AC (Laboratorio SmithKline Beechan) y la vacuna antimeningocócica A+C (Laboratorio Pasteur- Merieux MSD).

Se recogió información sobre variables que pueden condicionar la seroconversión o que están en relación con un mayor riesgo de infección, pero que no son motivo de exclusión del estudio (tamaño de la familia, número de miembros en la familia que superan los 20 años, pertenencia a colectivo del individuo seleccionado).

Para evaluar la respuesta inmune se obtuvo una muestra de sangre previa a la vacunación en el mismo acto de la vacunación, una segunda muestra al mes de la vacunación (28 días \pm 2 días), una tercera a los 6 meses \pm 7 días (sólo en menores de 5 años) y una cuarta al año \pm 7 días. La extracción se ha realizado de forma indolora mediante la aplicación de crema anestésica tópica EMLA (Laboratorio Astra), cubierta con esparadrapo oclusivo en el sitio de la inyección, al menos una hora antes de la extracción. El suero se ha procesado en el Laboratorio de Referencia de Meningococos del Centro Nacional de Microbiología. En el estudio se utiliza el Ensayo Bactericida, que determina el nivel de anticuerpos bactericidas y posteriormente el ELISA para determinación de anticuerpos totales antipolisacárido C. Se consideraron niveles protectores los título mayor o igual a 1:8 en el ensayo bactericida y una concentración mayor o igual a 2 ug/ml de anticuerpos totales por enzimoimmunoensayo^{13,14}. La seroconversión se ha medido al mes de la vacunación y se ha definido como el incremento en 4 veces del título de anticuerpos bactericidas (o de la concentración de anticuerpos en

el caso de anticuerpos totales) en relación al título de la muestra prevacunal o la conversión a positivo de un suero previamente negativo. En ambas técnicas se han usado como sueros control, sueros suministrados por el *Center for Disease Control* (CDC) de Atlanta, en las que ha establecido previamente la actividad bactericida y la concentración de anticuerpos totales.

Se ha estimado la tasa de permanencia en el estudio (proporción de personas que se mantienen en el estudio y acuden para que se les realice las diferentes extracciones programadas). Se ha calculado la prevalencia y el IC 95% de anticuerpos bactericidas y totales antes de la vacunación, la prevalencia de seroconversión al mes y la prevalencia de individuos que mantienen niveles protectores de anticuerpos a lo largo del seguimiento entre aquéllos que seroconvirtieron al mes. Se ha estimado la prevalencia global y por grupos de edad y se han comparado los valores obtenidos mediante la prueba de Ji cuadrado.

RESULTADOS

El tamaño final de la muestra fue de 1.003 personas. El 52% eran varones y el 48% mujeres. La tabla 1 incluye la distribución de la muestra por edad en las diferentes extracciones. La tasa de permanencia fue del 92,1% al mes de la vacunación, del 86,9% en los menores de 5 años a los 6 meses y del 68,4% al año de la vacunación (tabla 1). La tasa de permanencia más elevada se ha observado en el grupo de edad de 5 a 9 años, en todas las extracciones previstas en el estudio.

En la muestra prevacunal se observa que el 41,8% de la población comprendida entre 18 meses y 19 años de edad muestran anticuerpos totales frente a *Neisseria*; no apareciendo ningún patrón específico por edad (tabla 2). Al mes de la vacunación se produce un incremento significativo en la prevalencia de anticuerpos totales frente a *Neisseria* en todos los grupos etarios. Este aumento se mantiene al año de realizada la vacunación, in-

dependientemente de la edad de los participantes en el estudio (tabla 2).

Los anticuerpos bactericidas muestran un patrón distinto al de los anticuerpos totales (tabla 3), observándose, en líneas generales, diferencias importantes en la prevalencia con la edad. En la muestra prevacunal el 7,2% de la población entre 18

meses y 19 años de edad presentan anticuerpos bactericidas frente a *Neisseria*. La prevalencia de anticuerpos es más elevada en el grupo de edad de 10 a 19 años. En este grupo de edad se ha detectado en el 10,3% anticuerpos bactericidas, siendo este valor del 1,6% en el grupo de edad de 18 meses a 4 años.

Tabla 1

Distribución por edad en todas las extracciones realizadas. Tasa de permanencia (TP%)

Grupos de Edad	Extracción al mes 0	Extracción al mes 1	Extracción a los 6 meses	Extracción a los 12 meses
	n	n (TP%)	n (TP%)	n (TP%)
18 meses a 4 años	359	314 (91,1%)	309 (86,9%)	238 (69,6%)
5 a 9 años	327	313 (96,3%)		283 (86,5%)
10 a 19 años	317	297 (94,0%)		165 (52,1%)
Global	1.003	924 (92,1%)		686 (68,4%)

Tabla 2

Prevalencia de anticuerpos totales por grupos de edad. IC al 95%

Grupos de edad	Prevacunal	Al mes de la vacunación	A los 6 meses de la vacunación	A los 12 meses de la vacunación
18 meses a 4 años	34,3 (26,8-42,7)	97,7 (93,2-99,3)	95,7 (90,5-98,1)	91,0 (84,6-94,7)
5 a 9 años	46,1 (39,3-52,7)	96,2 (93,1-98,4)		99,2 (96,8-99,9)
10 a 19 años	41,9 (38,1-46,0)	96,0 (95,0-97,4)		98,5 (97,3-99,9)
Total	41,8 (38,7-44,8)	96,3 (95,0-97,4)		97,5 (96,4-98,3)

Tabla 3

Prevalencia de anticuerpos bactericidas por grupos de edad. IC al 95%

Grupos de edad	Prevacunal	Al mes de la vacunación	A los 6 meses de la vacunación	A los 12 meses de la vacunación
18 meses a 4 años	1,6 (0,2-4,8)	56,7 (48,4-64,9)	31,3 (23,7-39,2)	4,7 (1,1-7,7)
5 a 9 años	2,0 (1,0-5,7)	94,0 (89,7-96,5)		15,9 (11,5-21,5)
10 a 19 años	10,3 (8,0-12,9)	95,8 (94,0-97,3)		29,5 (25,9-33,2)
Total	7,2 (5,7-9,0)	89,6 (87,6-91,4)		22,8 (20,3-25,5)

La prevalencia de seroconversión medida mediante títulos de anticuerpos bactericidas ha sido del 89,6% para el conjunto de la población estudiada al mes de la vacunación. La tasa de seroconversión se va incrementando con la edad, siendo del 56,7% para el grupo de edad de 18 meses a 4 años y superando el 90% en el resto de grupos de edad. La prevalencia de anticuerpos bactericidas a los 12 meses de la vacunación es baja en todos los

grupos de edad y especialmente en los menores de 4 años. Sin embargo las cifras de prevalencia de anticuerpos se mantienen más elevadas que en la muestra prevacunal. En la tabla 4 se incluyen la prevalencias de anticuerpos bactericidas año a año de edad. En esta tabla se observa que la seroconversión aumenta con la edad. Este aumento se observa hasta los 7 años y a partir de este momento no se evidencian variaciones destacables.

Tabla 4

Comparación de la prevalencia de anticuerpos bactericidas por edad

Edad	Al mes de la vacunación		A los 12 meses de la vacunación	
	Prevalencia	IC 95%	Prevalencia	IC 95%
18 meses	33,3	19,1-50,2	0	0-28,5
2 años	35,6	24,7-44,7	5,3	0,1-26,0
18 meses - 2 años	RR = 1		RR = 1	
3 años	63,3	55,2-74,5	6,7	1,4-26,0
4 años	80,2	71,7-87,5	4,7	1,0-13,1
5 años	87	76,7-93,8	2	0,1-10,9
6 años	89,5	78,5-96,0	7	1,5-19,1
3-6 años	RR: 2,26 (1,60-3,19)*		RR: 1,62 (0,36-3,19)*	
7 años	100	94,0-97,4	18,9	9,4-32,0
8 años	93	84,3-97,7	20	10,8-32,3
9 años	100	93,6-100	30,2	18,3-44,3
más de 9 años	95,9	94,0-97,3	29,5	25,9-33,2
7-19 años	RR: 1,20 (1,11-1,29)*		RR: 5,42 (2,840-10,33)*	

* El RR para el grupo de edad se calcula en relación a la categoría de edad anterior

DISCUSIÓN

Durante el estudio la participación de la población fue buena y se consiguió una tasa global de permanencia del 92,1% en la extracción al mes de la vacunación, del 86,9% en los menores de 5 años a los 6 meses de la vacunación y del 68,4% a los 12 meses de la vacunación. Las personas mayores de 10

años son las que tienen la tasa de permanencia más baja y esto se debe a que en este grupo es en el que se producen más pérdidas por cambio de domicilio y por cambio en el centro de enseñanza.

Una proporción importante de la población (7,2%) presenta anticuerpos bactericidas frente a *Neisseria* en la muestra prevacunal. La prevalencia de anticuerpos bactericidas se incre-

menta con la edad, detectándose anticuerpos únicamente en el 1,6% de los niños menores de 5 años y en el 10,3% en los mayores de 10 años. Esta prevalencia está indicando la proporción de personas que han tenido contacto previo con alguna especie de *Neisseria* (patógena o saprófita) en la comunidad. Este patrón, caracterizado por el incremento de la prevalencia de anticuerpos bactericidas con la edad, concuerda con lo observado por algunos autores en portadores nasofaríngeos en diferentes comunidades y/o países^{15,16} y con algunos estudios sobre respuesta inmune tras la administración de una dosis de vacuna¹⁷.

La eficacia de la seroconversión (medida por los títulos de anticuerpos bactericidas a los 28 días de la vacunación) ha sido del 89,6% y es parecida a la descrita por otros estudios^{10,17}, aunque en nuestro caso al tener un tamaño muestral más elevado obtenemos una menor variabilidad de la medida.

En el grupo de edad de 18 meses a 4 años han seroconvertido el 56,7% (IC: 53,4-64,9). Estas cifras son semejantes a las publicadas por otros estudios que obtienen seroconversiones próximas al 50%. La respuesta inmune a la administración de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular desciende con la edad, siendo la tasa de seroconversión en los niños de 18 meses y 2 años de edad de 33,3 y 35,6% respectivamente.

En el grupo de edad de 5 a 9 años han seroconvertido el 94,0% (IC: 89,7-96,5). En este grupo se observa una mejor respuesta en los niños de más edad, obteniéndose seroconversiones superiores al 90% en los mayores de 7 años. A partir de los 7 años de edad la respuesta a la vacuna no sufre modificaciones al aumentar la edad.

En el grupo de 10 a 19 años se producen tasas de seroconversión elevadas en todas las edades, siendo para el conjunto del grupo del 95,8% (IC 94,0-97,3). Estas cifras coinciden con las obtenidas por otros autores¹⁰, que ya habían constatado la buena respuesta tras la vacunación en niños mayores y adultos jóvenes.

Al año de la vacunación se aprecia una protección escasa en todas las edades y especialmente en menores de 7 años. Sin embargo la proporción de individuos que mantienen niveles protectores de anticuerpos bactericidas es superior a la detectada antes de la vacunación.

Cuando se utiliza como indicador de protección los anticuerpos totales llama especialmente la atención, como aspectos diferenciadores frente a los anticuerpos bactericidas: el que se produzca un patrón de protección independiente de la edad y que al año de la vacunación no se observen descensos en la proporción de personas protegidas. Posiblemente estas diferencias se deban a que la técnica ELISA detecta anticuerpos de baja avididad que no es capaz de detectar el ensayo bactericida. No existen estudios sobre la influencia de estos anticuerpos de baja avididad sobre la protección frente a la enfermedad meningocócica.

El uso como indicador de protección de los anticuerpos bactericidas probablemente sea más adecuado que la concentración de anticuerpos totales, ya que la influencia de la edad en la adquisición de niveles protectores de anticuerpos bactericidas es compatible con la relación entre la efectividad de la vacuna y la edad. Dicha relación puede explicarse por el proceso de maduración del sistema inmunitario. Sin embargo, es evidente, al comparar con los datos obtenidos por la efectividad vacunal que la protección medida por anticuerpos bactericidas infraestima la protección real.

Los indicadores utilizados, habitualmente para medir la protección de esta vacuna de polisacárido capsular, no parecen ser los adecuados. En el caso de los anticuerpos totales porque sus resultados entran en contradicción con la respuesta clínica de los individuos a la vacunación y en los anticuerpos bactericidas por infraestimar la protección real de la vacuna; debiéndose realizar un mayor esfuerzo en la búsqueda de indicadores biológicos que se correlacionen de manera

adecuada con la respuesta clínica tras la vacunación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid. Informe: La Enfermedad Meningocócica en la Comunidad de Madrid. 1997. Vol 5, núm 4, abril 1997.
2. Boletín epidemiológico de la Comunidad Autónoma de Galicia.
3. Informe de la Comunidad Autónoma de Cantabria.
4. Walen 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;273:390-394.
5. Mundord RS, Risi BJ, Antezana E, Feldman RA. Epidemic disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* in Sao Paulo Brazil. J Infect Dis 1974; 129:568-571.
6. Kriz P, Vlckova J, Bobak M. Targeted vaccination with meningococcal polysaccharide vaccine in one district of the Czech Republic. Epidemiol Infect 1995; 115:411-418.
7. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW, Wenger JD. Serogroup C meningococcal Outbreaks in the United States. An Emerging Threat. JAMA 1995;273:383-389.
8. Mitchell L, Ochnio J, Glover C, Lee A, Ho M, and Bell A. Analysis of Meningococcal Serogroup C-specific Antibody Levels in British Columbian Children and Adolescents. J Infect Dis 1996, 173:1009-13.
9. Nieminen T, Kayhty H and Kantelf A. Circulating Antibody Secreting Cells and Humoral Antibody Response after Parenteral Immunization with a Meningococcal Polysaccharide Vaccine. Scand J Infect Dis 1996, 28:53-58.
10. King W et al. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. Pediatrics 1996; 128:196-202.
11. Lieberman J et al. Safety and Immunogenicity of a Serogroups A/C *Neisseria meningitidis* Oligosaccharide- Protein Conjugate Vaccine in young Children. JAMA 1996; 275:1499-1503.
12. De Wals P, Dionne M, Douville-Fradet M, Boulianne N, et al. Impact of a mass immunization campaign serogroup C meningococcus in the Province of Quebec, Canada. Bull WHO 1996; 74(4): 407-11.
13. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti D et al. Standardization and multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bacterial assays. Clin Diagn Lab Immunol 1997; 4.
14. Gheesling LL, Carlone GM, Pais L et al. Multi-center comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup C anti-capsular polysaccharide antibody levels measured by a standardized enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 1994, 32 (6):1475-1482.
15. González Enríquez J, García Comas L, Alcaide Jiménez JF, Sáenz Calvo A y Conde Olasategui J. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C. Rev Esp Salud Pública 1997; 71: 103-126.
16. Goddscheneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I the role of humoral antibodies. J Exp Med 1969; 129:1307-1326.
17. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. En Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE(eds). Principles and practice of Infectious Diseases. 4ª Ed. New York: Churchill Livingstone; 1995.

ESTUDIO ESPECIAL**NIVELES DE ANTICUERPOS BACTERICIDAS FRENTE A MENINGOCOCO C TRAS LA VACUNACIÓN DE NIÑOS DE 2 A 6 AÑOS DE EDAD EN ANDALUCÍA**

Elena Delgado Torralbo (1,3), Julio A. Vazquez Moreno(2), Javier García León(3), Jesús González Enríquez (4), Ferrán Martínez Navarro (1,5), Sonsoles Berrón Morato (2), José María Mayoral Cortés (6), M^a. Angeles Rubín Gómez (7), Camila Méndez Martínez (8), Margarita Cortés Majó (8), Mónica Chaves Caballero (9), M^a Luisa Bernal González (3).

- (1) Programa de Epidemiología Aplicada de Campo (PEAC). Instituto de Salud "Carlos III"
- (2) Centro Nacional de Microbiología - Instituto de Salud "Carlos III"
- (3) Dirección General de Salud Pública y Participación - Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.
- (4) Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III.
- (5) Centro Nacional de Epidemiología - Instituto de Salud Carlos III.
- (6) Coordinación Epidemiología y Programas. Distrito Sanitario de Camas. Sevilla.
- (7) Coordinación Epidemiología y Programas. Distrito Sanitario de Baza. Granada.
- (8) Coordinación Epidemiología y Programas. Distrito Sanitario Alcalá de Guadaira-Dos Hermanas-Utrera-Morón. Sevilla.
- (9) Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ntra. Sra. De Valme. Sevilla.

RESUMEN

Fundamento: En 1997 el 18,5% de los casos de Enfermedad Meningocócica por serogrupo C en Andalucía fueron niños de 2 a 4 años de edad; edades donde respuesta inmune inicial y duración de la vacuna antimeningocócica de polisacárido capsular A+C, es menor que en edades superiores. Se diseñó una investigación para medir la respuesta inmune producida por esta vacuna, en niños de 2 a 6 años de edad, y compararla con la inmunidad natural presente en niños no vacunados.

Métodos: I. Doble estudio de seguimiento: a) grupos de niños previamente vacunados y grupos control, b) grupo de niños que iba a ser vacunado, para análisis pre y postvacunal (1, 6 y 12 meses) y grupo control. II- La actividad bactericida se midió según protocolo estandarizado del CDC frente a cepa de *N. meningitidis* C:11. Los sueros con título de actividad bactericida (TAB) \geq 1:8 se consideraron protectores.

Resultados: Al mes y a los 2 meses de vacunarse la proporción de TAB \geq 1:8 era significativamente superior a la del grupo control (65,5% y 73,9% frente a 2,2% y 12%). En el prevacunal y en el postvacunal a los 6, 7, 12 y 13 meses no se observó diferencia significativa entre vacunados y controles.

Conclusiones: Las diferencias entre vacunados y no vacunados 1 y 2 meses después de la vacunación indican seroconversión en los vacunados. Para el grupo de edad de 2 a 6 años la actividad bactericida adquirida declina rápidamente, ya que a los 6 meses dejan de observarse diferencias con el grupo control.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica. Vacuna antimeningocócica.

ABSTRACT**Levels of Bactericidal Antibodies against Meningococcus C Following the Vaccination of Children between 2 and 6 years of age in Andalusia**

Background: In 1997, 18.5% of the cases of Meningococcal Disease caused by serogroup C in Andalusia were children between 2 and 4 years of age; ages where the initial immune response and the duration of the capsular A+C meningococcal polysaccharide vaccine is less than in older age groups. Research was designed in order to measure the immune response produced by this vaccine in children from 2 to 6 years of age and to compare it with the natural immunity present in unvaccinated children.

Methods: I. Dual monitoring study: a) groups of children vaccinated previously and control groups, b) groups of children who were going to be vaccinated, for pre and post-vaccination (1, 6 and 12 months) analysis and a control group. II. The bactericidal activity was measured according to the standardised protocol of the CDC with regard to the strain of *N. meningitidis* C:11. The sera with bactericidal activity (TAB) $>$ 1:8 were considered to be protective.

Results: 1 and 2 months following vaccination, the proportion of TAB $>$ 1:8 was significantly higher than that of the control group (65.6% and 73% in comparison to 2.2% and 12%). In the pre-vaccine and post-vaccine (after 6, 7, 12 and 13 months) verification, no significant difference between vaccinated individuals and controls was observed.

Conclusions: The differences between vaccinated and unvaccinated individuals 1 and 2 months following vaccination indicate seroconversion in the vaccinated individuals. For the age group of between 2 to 6 years of age, the bactericidal activity acquired decline quickly, as, after 6 months, differences between this group and the control group are no longer observed.

Key words: Meningococcal disease. Vaccination.

Correspondencia:
Elena Delgado Torralbo
Servicio de Salud
Delegación Provincial de Sevilla
Avda. Luis Montoto, 87.
41007. Sevilla
Correo electrónico: dseedit@csalud.junta-andalucia.es

INTRODUCCIÓN

Desde el año 1994 se viene produciendo en España un cambio en el patrón epidemiológico de la enfermedad meningocócica, caracterizado por un aumento de la incidencia, un predominio del serogrupo C, la aparición de una nueva cepa (C:2b:P1.2,5), cierta desviación de la incidencia hacia edades superiores e incremento de la letalidad¹⁻³. Esta nueva situación condujo a la valoración de la utilización de la vacuna antimeningocócica de polisacárido capsular A+C en el grupo de edad de 18 meses a 19 años y, finalmente, a su utilización en amplias zonas del país⁴.

En Andalucía, en el período comprendido entre el 3 de febrero y el 7 de marzo de 1997, se produjeron 5 agrupamientos de casos por *Neisseria meningitidis* C, en los que se indicó la vacunación de la población diana (de 18 meses a 18 años de edad) por cumplirse los criterios poblacionales y temporo-espaciales establecidos. Esta situación constituía un hecho sin precedentes en la historia de la enfermedad meningocócica en Andalucía, a excepción de un agrupamiento de cuatro casos en Benamaurel (Granada) en el año 1996.

En 1.997, el 18,5 % de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo C (EMC) ocurridos en Andalucía se produjeron en niños de 2 a 4 años. En estas edades la respuesta inmune inicial y la duración de la vacuna antimeningocócica de polisacárido capsular es menor que en edades superiores⁵⁻¹². Las características de esta respuesta y la eficacia y efectividad de la vacuna en estas edades no ha sido suficientemente precisada por los estudios disponibles^{13,14} y persiste la incertidumbre sobre los efectos de la vacuna, debido a la variabilidad e inconsistencia entre los estudios.

La mayoría de los estudios publicados sobre la capacidad inmunogénica de la vacuna miden anticuerpos totales anti-polisacárido capsular del serogrupo C, antes y después de la vacunación. Muy pocos estudios han medido la actividad bactericida del suero de niños vacunados menores de 4 años⁹⁻¹¹ y generalmente son estudios no controlados.

Con el objeto de medir la respuesta inmune y su duración en niños de 2 a 4 años en nuestro ámbito, se procedió a investigar los niveles de anticuerpos bactericidas que presentaban los niños a los 2 meses de recibir vacuna antimeningocócica A+C, y los niños a los 13 meses de recibir dicha vacuna, comparando los niveles alcanzados con los observados en dos grupos de niños controles no vacunados (Estudio I). Así mismo y con motivo de la ocurrencia de un nuevo agrupamiento de casos, se investigó la seroconversión producida por la vacuna en niños de 2 a 6 años de edad, midiendo los niveles de anticuerpos bactericidas que presentaban niños previamente a la vacunación, así como al mes, a los 6 y a los 12 meses después de haberla recibido, comparando igualmente los niveles alcanzados con los observados en un grupo de niños control no vacunados (Estudio II).

MATERIAL Y METODO

Población de estudio

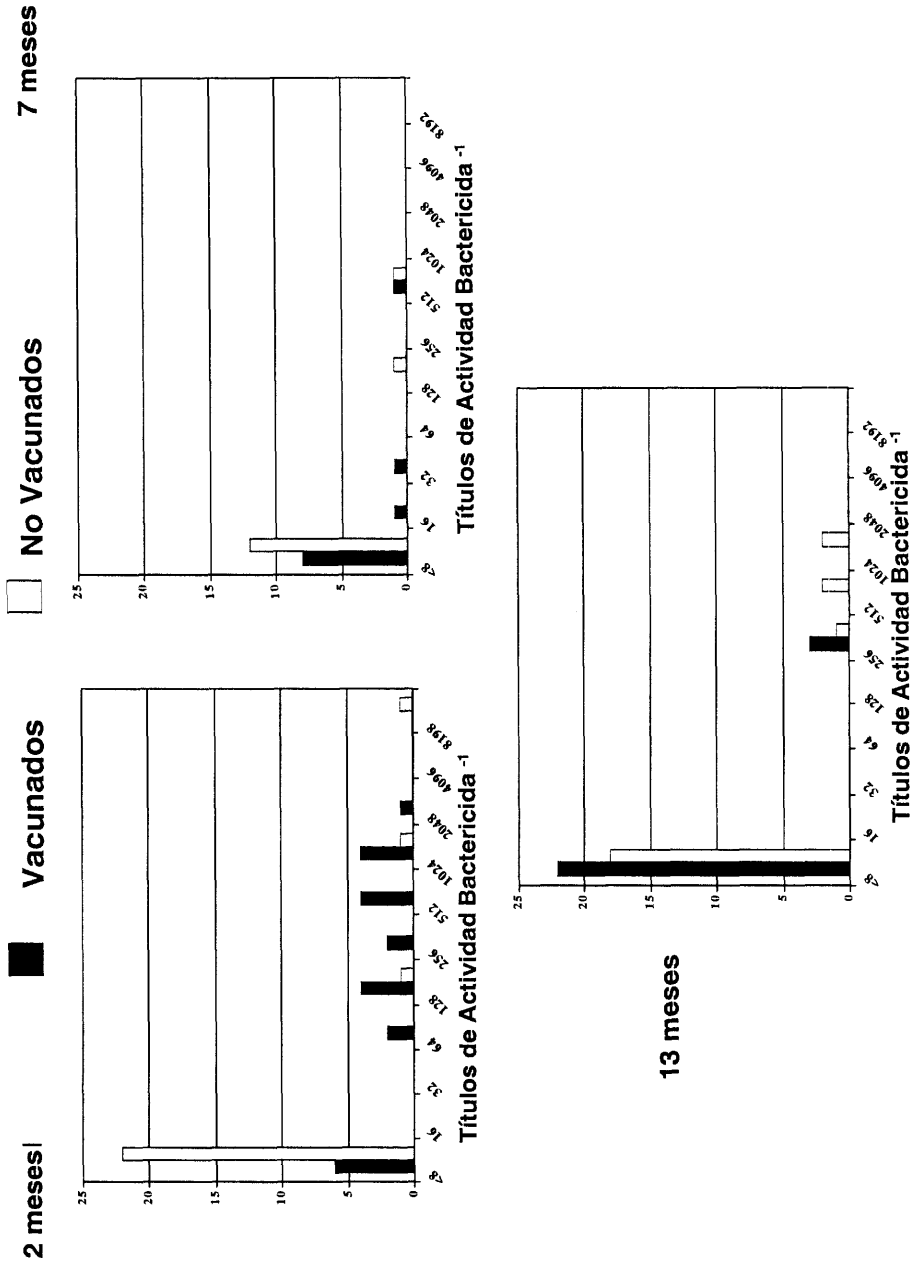
- Estudio I

Los sujetos incluidos en el estudio eran niños de 2 a 4 años, seleccionados de los listados del Programa de Vacunas de Andalucía por muestreo aleatorio estratificado por edad. La sustitución, por negativa a participar o por ausencia o exclusión del seleccionado, siguió el criterio de edad o proximidad de la fecha de nacimiento. Se seleccionaron 48 niños con experiencia previa de vacunación antimeningocócica y 48 niños sin experiencia previa de vacunación, que sirvieron como controles. Se estudiaron dos grupos de niños vacunados con sus respectivos controles:

- Un grupo de 23 niños vacunados 2 meses antes del inicio del estudio. Eran niños residentes en Burguillos (Sevilla), localidad de 3.400 habitantes, donde se había vacunado a la población diana tras la aparición de dos casos de EMC en un periodo de cuatro semanas.
- Un grupo de 25 niños no vacunados de Castilblanco de los Arroyos (Sevilla),

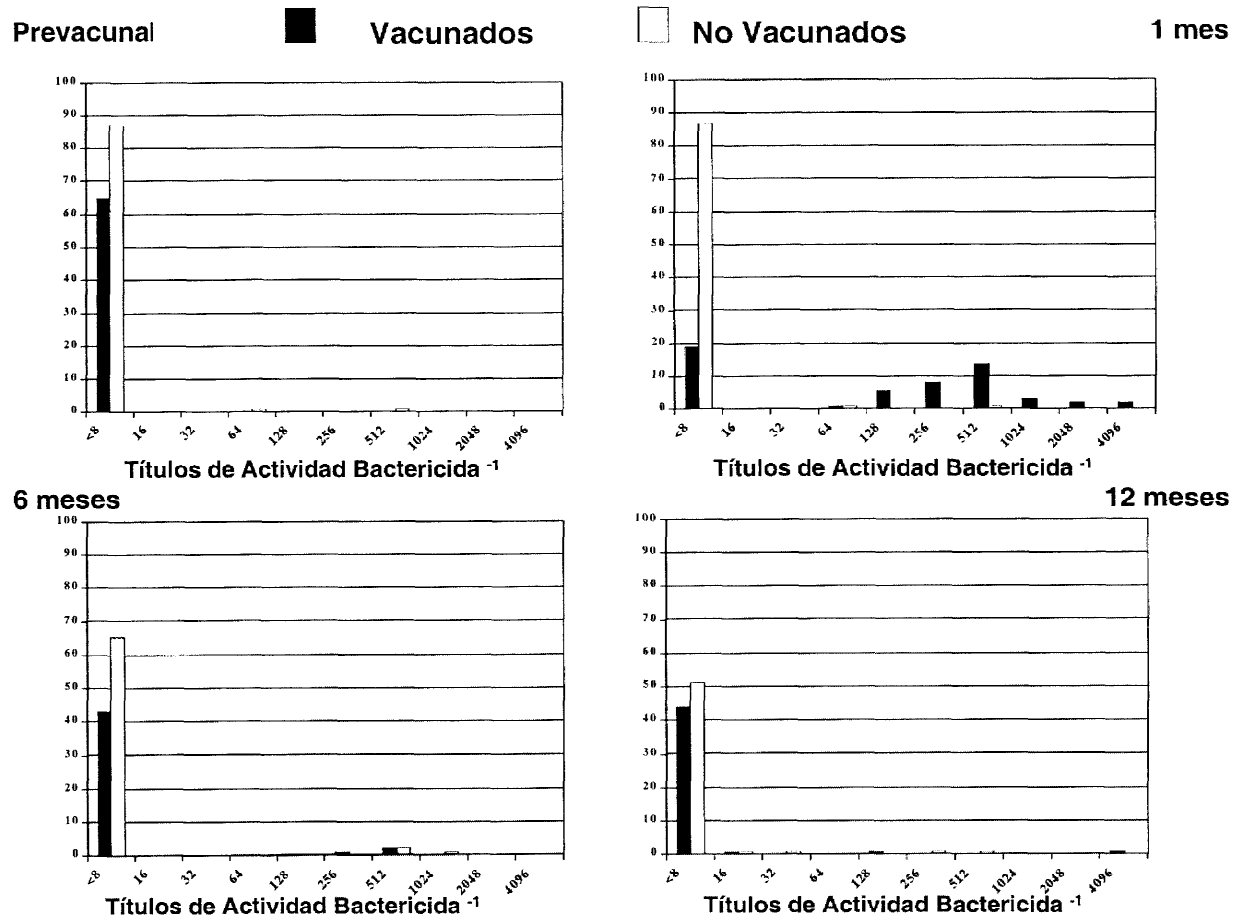
Estudio I

N.º de Títulos <math>< y \geq 1/8</math> después de la vacunación



Estudio II

N.º de Títulos < y ≥ 1/8 antes y después de la vacunación



localidad de 4.045 habitantes, fue utilizado como grupo control.

- Un grupo de 25 niños vacunados 13 meses antes del inicio del estudio. Eran niños residentes en Benamaurel (Granada), localidad de 2.561 habitantes, en la que se había producido en 1.996 un agrupamiento de cuatro casos de EMC en el periodo de 8 semanas que había obligado a vacunar a la población diana.
- Un grupo de 23 niños no vacunados de Cúllar - Baza (Granada), localidad de 5.475 habitantes, fue utilizado como grupo control.

Con posterioridad, 11 niños del grupo de Burguillos y 14 del de Castilblanco fueron analizados de nuevo a los 7 meses de la fecha de la vacunación en Burguillos.

- Estudio II

Los sujetos incluidos eran niños de 2 a 6 años, seleccionando los que iban a ser vacunados de la única guardería municipal, de un colegio público y de la consulta de pediatría a demanda y los controles de la consulta de pediatría a demanda. La sustitución, por negativa a participar o por ausencia o exclusión del sujeto seleccionado, siguió el criterio de edad o proximidad de la fecha de nacimiento. Se estudió un grupo de niños que iban a ser vacunados, antes y después de recibir la vacunación con sus respectivos controles:

Prevacunal:

- Un grupo de 65 niños que iban a ser vacunados. Eran niños residentes en Utrera (Sevilla), localidad de 46.173 habitantes, donde se iba a proceder a la vacunación tras la aparición de cinco casos de EMC en un periodo de once semanas.
- Un grupo de 89 niños residentes en Arahal (Sevilla) y Las Cabezas (Sevilla), localidades de 18.375 y 15.930 habitantes, respectivamente, como grupo control.

Postvacunal al mes:

- Un grupo de 55 niños de entre los anteriores, al mes de la vacunación.
- Los controles no fueron analizados al mes por estimarse de escaso interés el cambio que pudiera haberse producido y dada la corta edad de los participantes.

Postvacunal a los 6 meses:

- Un grupo de 46 niños de entre los anteriores, a los 6 meses de la vacunación.
- Un grupo de 68 niños de entre los anteriores controles.

Postvacunal a los 12 meses:

- Un grupo de 47 niños de entre los anteriores, a los 12 meses de la vacunación.
- Un grupo de 55 niños de entre los anteriores controles.

En ambos estudios las localidades a las que pertenecían los grupos controles eran próximas y sociodemográficamente similares a las de los vacunados. En ellas también había circulado la *Neisseria meningitidis* C por las mismas fechas, produciéndose casos de enfermedad, pero no agrupamientos que indicaran la vacunación.

Se establecieron como motivos de exclusión la existencia de condiciones o patologías que afectan la respuesta inmune: 1) inmunodeficiencias congénitas o adquiridas, incluidas las de causa yatrogénica; 2) haber padecido previamente enfermedad meningocócica. También fue motivo de exclusión encontrarse bajo tratamiento antibiótico en los 10 días previos al estudio. En total por este último motivo resultaron excluidos 5 niños en el Estudio I.

Cuestionario:

Se solicitó a los padres de los niños que contestaran un cuestionario que incluía datos de filiación, características personales (edad y

género), sociodemográficas (escolaridad, tamaño de la vivienda y número de convivientes), antecedentes de contacto con caso de enfermedad meningocócica y motivos de exclusión. Igualmente, se solicitaba la aceptación de participación en el estudio mediante la firma del documento de consentimiento informado.

Ensayo bactericida del suero:

Se extrajo una muestra de 10 ml de sangre a los niños, la cual fue analizada por el Laboratorio de Referencia de *Neisserias* del Centro Nacional de Microbiología. En el estudio se determinó el nivel de anticuerpos bactericidas, o actividad bactericida, mediante el Ensayo Bactericida del suero, considerando como nivel protector un título de anticuerpos bactericidas (TAB) igual o mayor a 1:8.

Esta técnica se realizó según los protocolos estandarizados del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta. Para medir la actividad bactericida los sueros son previamente inactivados a 56° C durante 30 minutos. Como fuente de complemento se utiliza suero estéril de conejos de menos de cuatro semanas, debido a que éste presenta baja toxicidad para la cepa C11, que es la utilizada. Los sueros, en presencia de complemento, son enfrentados en diluciones dobles, desde 1:8 a 1:512, a la cepa C11. A las 18 horas se cuentan las bacterias (colonias) supervivientes y los títulos son definidos como aquella dilución capaz de matar el 50% o más del inóculo bacteriano, comparado con el crecimiento de la cepa a tiempo 0. Como control se utilizaron sueros de referencia suministrados por el CDC, en los que previamente había sido establecida la actividad bactericida.

Análisis:

Se analizaron:

- Las diferencias por género, edad, escolaridad y número de convivientes entre los grupos de vacunados y los de sus controles (test de Ji cuadrado y Exacto de Fisher).

- Las diferencias entre las proporciones de TAB igual o mayor a 1:8 en niños vacunados y en controles (test de Ji cuadrado y Exacto de Fisher).
- Las diferencias entre las proporciones de TAB igual o mayor a 1:8 en niños vacunados de cada año de edad (test de Ji cuadrado y Exacto de Fisher).
- Las diferencias entre las medianas de los TAB alcanzados en los vacunados y en los controles (test de Mann-Whitney).
- Las diferencias entre las medianas de los TAB alcanzados en niños vacunados de cada año de edad (test de Mann-Whitney y Anova no paramétrico).
- Las diferencias entre la primera y segunda medición realizada en niños de Burguillos y Castilblanco de los Arroyos (test de McNemar y test de Wilcoxon).
- Las diferencias entre las mediciones realizadas en niños de Utrera y Arahál y Las Cabezas en los distintos momentos (test de McNemar y test de Wilcoxon).

Fueron utilizados los programas informáticos Epiinfo Versión 6.0 y Statgraphics. Plus.

RESULTADOS

Población de estudio: No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las variables género, edad, escolarización y número de convivientes entre los grupos de vacunados y sus controles (tablas 1 y 2).

Actividad bactericida frente al meningococo serogrupo C:

Estudio I

Se observó que la proporción de niños que presentaban TAB igual o mayor a 1:8 en el grupo de vacunados 2 meses antes era significativamente superior a la de su grupo control

Tabla 1

Estudio I. Comparabilidad de los grupos de vacunados y de control. Andalucía 1997

	<i>Burguillos-Castilblanco de los Arroyos</i>			<i>Benamaurel-CúllarBaza</i>		
	<i>Vacunados</i> (1)	<i>No vacunados</i> (2)	<i>Comparación</i> (1)-(2)*	<i>Vacunados</i> (3)	<i>No vacunados</i> (4)	<i>Comparación</i> (3)-(4)*
Género						
Masculino	9	13	NS	14	12	NS
Femenino	14	12	NS	11	11	NS
Edad						
2años	5	7	NS	8	8	NS
3años	8	11	NS	11	8	NS
4años	10	7	NS	6	7	NS
Escolarización						
Si	17	22	NS	16	15	NS
No	6	3	NS	6	7	NS
Convivientes						
3	5	2	NS	6	2	NS
4	10	9	NS	11	13	NS
5	6	7	NS	5	2	NS
6 ó más	2	7	NS	3	4	NS

* test de ji cuadrado, test Exacto de Fisher
NS: diferencia no significativa

(73,9% frente a 12,0%). También se observó diferencia entre la mediana de los TAB alcanzados por cada grupo (1:128 frente a <1:8) (tabla 3).

Entre los niños vacunados no se observaron diferencias en la Actividad Bactericida (proporción de TAB protectores y medianas de los TAB alcanzados) según la edad.

A los 7 meses de la vacunación los resultados no mostraron diferencias significativas en la proporción de TAB protectores entre el grupo de vacunados y el de sus controles (18,2 frente a 14,3). Tampoco se observaron diferen-

cias en la mediana de los TAB alcanzados por cada grupo (<1:8 en ambos) (tabla 3).

Entre los niños vacunados, tanto la probabilidad de tener TAB protectores como la mediana de los TAB alcanzados, es significativamente superior a los 2 meses de la vacunación que a los 7 meses. En el grupo control no se observaron estas diferencias. (tabla 3).

No se observaron diferencias significativas entre el grupo de vacunados 13 meses antes y el de sus controles, ni en la proporción de TAB protectores (12,0 frente a 21,7) ni en la mediana de los TAB alcanzados (<1:8 en ambos grupos) (tabla 3).

Tabla 2

Estudio II. Comparabilidad de los grupos de vacunados y de control. Andalucía 1997

	Utrera-Arahal y Las Cabezas		
	Vacunados (1)	No vacunados (2)	Comparación (1)-(2)*
Género			
Masculino	30	45	NS
Femenino	35	44	NS
Edad			
2 años	10	15	NS
3 años	12	23	NS
4 años	19	19	NS
5 años	20	17	NS
6 años	4	15	NS
Escolarización			
Sí	52	69	NS
No	9	18	NS
Convivientes			
3	8	15	NS
4	25	32	NS
5	15	20	NS
6 ó más	12	20	NS

* test de ji cuadrado, test Exacto de Fisher.
NS: diferencia no significativa.

Estudio II

En el momento prevacunal no se observó diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de TAB igual o mayor de 1:8 de los niños que iban a ser vacunados y la de su grupo control (0,0% frente a 2,2%). Tampoco se observó entre la mediana de los TAB alcanzados por cada grupo (1:8 en ambos) (tabla 4).

Al mes de la vacunación se observó que la proporción de niños vacunados que presentaban TAB igual o mayor de 1:8 era significativamente superior a la de su grupo control (65,5% frente a 2,2%). Se observó también diferencia entre la mediana de los TAB alcanzados por cada grupo (1/256 frente a <1:8) (tabla 4).

A los 6 y a los 12 meses de la vacunación los resultados no mostraron diferencias significativas en la proporción de TAB protectores entre el grupo de vacunados y el de sus controles (6,5% y 6,4% frente a 4,4% y 7,3%) ni en la mediana de los TAB alcanzados por cada grupo (<1:8 y <1:8 en ambos) (tabla 4).

Entre los vacunados, a diferencia de lo observado entre los controles, tanto la probabi-

Tabla 3

Estudio I. Niveles de anticuerpos bactericidas frente al meningococo C en grupos de niños vacunados con vacuna antimeningocócica de polisacárido capsular (a+c) y en grupos control. Andalucía 1997

Tiempo respecto a la vacunación	Vacunados				No vacunados				Comparación			
	N.º de niños	Título $\geq 1/18$		IC 95% del (%)	Título Mediana (Rango $\cdot 1$)	N.º de niños	Título $\geq 1/18$		IC 95% del (%)	Título Mediana (Rango $\cdot 1$)	% p ¹	Mediana p ²
Burguillos - Castilblanco de los Arroyos												
2 meses	23	17	73,9	51,6-89,8	1/128 (1-2048)	25	3	12,0	2,5-31,2	<1/8 (1-8192)	0,0001	0,0001
7 meses	11	3	18,2*	2,3-51,8	<1/8** (1-512)	14	2	14,3	1,8-42,8	<1/8 (1-512)	N/S	N/S
Benamaurel-Cúllar Baza												
13 meses	25	3	12,0	2,5-31,2	<1,8 (1-256)	23	5	21,7	7,4-43,7	<1/8 (1-1024)	N/S	N/S

p¹ Fisher.

p² Mann-Whitney.

* Diferencia significativa respecto al Tiempo anterior (Mc Nemar).

** Diferencia significativa respecto al Tiempo anterior (Wilcoxon).

NS: diferencia no significativa.

Tabla 4

Estudio II. Niveles de anticuerpos bactericidas frente al meningococo C en grupos de niños vacunados con vacuna antimeningocócica de polisacárido capsular (a+c) y en grupos control. Andalucía 1997

Tiempo respecto a la vacunación	Vacunados					No vacunados					Comparación	
	N.º de niños	Título $\geq 1/18$		IC 95% del (%)	Título Mediana (Rango $\cdot 1$)	N.º de niños	Título $\geq 1/18$		IC 95% del (%)	Título Mediana (Rango $\cdot 1$)	% p ¹	Mediana p ²
		N	%				N	%				
Utrera-Arahal / Las Cabezas												
Prevacunal	65	0	0,0	0,0-5,5	<1/8 (-)	89	2	2,2	0,3-7,9	<1/8 (1-512)	N/S	N/S
1 mes	55	36	65,5*	51,5-77,8	1/256*** (1-4096)	89	2	2,2	0,3-7,9	<1/8 (1-512)	0,0001	0,0001
6 meses	46	3	6,5*	1,4-17,9	<1/8*** (1-512)	68	3	4,4	0,9-2,4	<1/8 (1-1024)	N/S	N/S
12 meses	47	3	6,4**	1,3-17,5	<1/8**** (1-4096)	55	4	7,3	2,0-7,6	<1/8 (1-512)	N/S	N/S

p¹ Fisher.

p² Mann-Whitney.

* Diferencia significativa respecto al Tiempo anterior (Mc Nemar).

** Diferencia significativa respecto a 1 mes (Mc Nemar).

*** Diferencia significativa respecto al Tiempo anterior (Wilcoxon).

**** Diferencia significativa respecto a 1 mes (Wilcoxon).

NS: Diferencia no significativa.

lidad de tener TAB protectores como la mediana de los TAB alcanzados, es significativamente superior al mes de la vacunación que en el momento prevacunal y que a los 6 y a los 12 meses de haberse vacunado (tabla 4).

En este estudio tampoco se observaron, entre los niños vacunados, diferencias en la Actividad Bactericida (proporción de TAB protectores y medianas de los TAB alcanzados) según la edad.

DISCUSIÓN

En los países del hemisferio norte la vacuna contra el meningococo C ha tenido un uso limitado, a pesar de no tratarse de una vacuna reciente. En los últimos años las experiencias habidas en diferentes lugares con la EMC ha llevado a plantear la valoración de un uso más amplio de esta vacuna. No obstante, como se desprende de diferentes investigaciones, la

escasa protección que confiere la vacuna en los menores de 2 años (grupo con mayor riesgo de EMC), así como la limitada eficacia en menores de 5 años y la corta duración de la inmunidad que ofrece en estas edades, han llevado a la recomendación de usar la vacuna fundamentalmente en el control de brotes epidémicos causados por los serogrupos A y C y no de manera rutinaria¹⁵.

A pesar de ello, la incertidumbre en torno a la acción de la vacuna en esas edades persiste. Los estudios publicados sobre el efecto de la vacuna no suelen ser controlados. La variabilidad e inconsistencia entre los estudios no permiten precisar suficientemente las características de la respuesta inmune y la eficacia y efectividad de la vacuna en estas edades^{13,14}. Por este motivo y ante la elevada incidencia de EMC observada en niños pequeños durante 1997 en Andalucía, se decidió realizar el presente trabajo sobre respuesta inmune en grupos de niños de 2 a 6 años de edad y su compara-

ción con la inmunidad natural presente en grupos de niños controles no vacunados.

La mayoría de los estudios publicados sobre la capacidad inmunogénica de la vacuna miden niveles de anticuerpos totales anti-polisacárido capsular del serogrupo C (TAT). En algunos de estos trabajos se ha medido también actividad bactericida (TAB), que constituye sólo una parte de los TAT¹⁰, pero son pocos los estudios que han medido actividad bactericida (TAB) en niños vacunados menores de 7 años⁹⁻¹¹. Las discrepancias observadas entre ambas mediciones¹¹ y el hecho de que la técnica para medir TAT, además de consumir más tiempo, presente mayor variabilidad y dificultad de interpretación, llevaron a optar por la medición de TAB en este trabajo.

Es preciso comentar que la no disponibilidad de los TAB prevacunales en el Estudio I limita atribuir al efecto de la vacuna la variación observada. No obstante, asumimos la posibilidad de valorar dicho estudio en términos de seroconversión vacunal. Para ello nos basamos tanto en las diferencias observadas entre grupos de vacunados y grupos control (grupos que comparten, junto a otras, la característica de tener experiencia frente al meningococo C) a los 2 meses y las similitudes a los 7 y a los 13 meses, como en los resultados sobre respuesta vacunal observados en estudios antes-después por otros autores⁹⁻¹¹, así como en nuestra propia experiencia aportada por el Estudio II.

La poca edad de los participantes en estudios que conllevaron obtenciones repetidas de muestras de sangre, la no devolución de resultados de los análisis de suero a los familiares de los niños participantes y las circunstancias de alerta social presentes, especialmente en el momento prevacunal del Estudio II, fueron aspectos que dificultaron la realización del trabajo.

Los resultados obtenidos indican que el 73,9% de los niños del Estudio I y el 65,5% de los del Estudio II, mantenían TAB protectores a los 2 meses y al mes, respectivamente, de haberse vacunado. Esto constituye una respuesta inmune similar, o inclusive superior, a la observada en niños de estas edades, e infe-

rior a la observada en niños mayores en estudios de seroconversión realizados por otros autores¹⁰.

A los 6 meses de la vacunación, el nivel de anticuerpos cae hasta el punto de desaparecer las diferencias entre los vacunados y sus controles, no existiendo por tanto, en nuestra experiencia, diferencia entre estar vacunado (6,5%) y no estarlo (4,4%) a partir de ese momento. Estos resultados vienen a indicar la limitada duración de los TAB protectores en estas edades. La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)¹⁵ señala la probabilidad de que la proporción de niños efectivamente protegidos al año de la vacunación sea baja. Nuestros resultados son similares a los que se han observado en las experiencias de *British Columbia* (Canadá)¹⁰ y Cantabria (España)¹⁶, experiencias en las que fue llevada a cabo una amplia estrategia de vacunación. En la segunda de ellas los autores abogan por la existencia de otros factores inmunológicos, no bien conocidos, para explicar el buen efecto clínico-epidemiológico (medido por la caída en la tasa de ataque de la enfermedad) alcanzado un año después de la vacunación masiva de la población diana. En nuestra experiencia no apareció ningún caso de EMC en las localidades a las que pertenecían los niños vacunados a todo lo largo del año que siguió a la vacunación, localidades en las que, como sabemos, había sido vacunada la población diana, pero tampoco aparecieron casos de EMC en las localidades a las que pertenecían los grupos control y en las cuales no se había vacunado.

No obstante los resultados comentados, debemos recordar que no existe acuerdo en cuanto al nivel preciso de actividad bactericida que proporciona una eficaz protección clínica. En este trabajo se optó por utilizar como punto de corte la dilución 1:8. En el Estudio II los sueros correspondientes a los 6 meses y a los 12 meses de la vacunación fueron analizados también utilizando como punto de corte la dilución 1:4, no obteniéndose resultados diferentes. Los autores mencionados en el párrafo anterior utilizaron títulos tanto de 1:4 como de 1:8 y los resultados obtenidos fueron similares. En cualquier caso y como una limitación de

estos estudios, los resultados deben interpretarse más como una aproximación que como una medida de auténtica protección.

Un hecho demostrado es la variabilidad de la respuesta vacunal según el grupo de edad, habiéndose observado que la respuesta inmune a la vacuna aumenta con la edad^{5,8,9-11}. En nuestro trabajo no hemos obtenido este resultado. El reducido tamaño de la población estudiada, con ser un hecho frecuente en este tipo de estudios, constituye otra limitación del trabajo y afecta a la precisión de los resultados. Posiblemente este bajo número de niños estudiados y, muy especialmente, el estrecho rango de edad de los mismos (de 2 a 6 años), haya influido a la hora de no encontrar diferencias en la respuesta inmune por año de edad.

La inmunidad natural no parece haber jugado un importante papel en nuestra experiencia. Nuestros resultados ofrecen un bajo porcentaje de controles (12,0% en el Estudio I y 2,2% en el Estudio II) con inmunidad natural, controles que sabemos pertenecen a localidades por las que había circulado la *Neisseria Meningitidis* dos meses antes y un mes antes respectivamente. Esto posiblemente haya que atribuirlo a lo ya observado en British Columbia (Canadá)¹⁰ y en Galicia (España)¹⁷ acerca del carácter excepcional de portadores del microorganismo en la edad pediátrica, particularmente de serogrupo C. La baja prevalencia de portadores en estos grupos de edad explica también que nosotros no hayamos observado otras diferencias entre la respuesta inmune de los vacunados y la de sus controles que no puedan ser las, razonablemente, achacables a la vacunación. Si en las localidades donde se produjo agrupamiento de EMC existió una mayor circulación de la *Neisseria* y se supone un mayor número de portadores, la inmunidad natural debería haber potenciado a la adquirida por la vacuna^{5,18,19}. Sin embargo, tanto a los 7 como a los 13 meses de la vacunación en el Estudio I, y tanto a los 6 como a los 12 meses de la vacunación en el Estudio II, no se observaron diferencias entre los vacunados —que sabemos pertenecían a localidades donde se produjo agrupamiento— y los controles —procedentes estos de localidades donde no lo hubo—. Es decir, a partir de los 6

meses de la vacunación la inmunidad adquirida es equiparable a la inmunidad natural observada en localidades similares con baja incidencia de EMC.

En cualquier caso, aunque la comparación entre los controles y los vacunados a los 6, 7, 12 y 13 meses sugiere que inmunidad natural y adquirida ofrecen resultados similarmente bajos, la probabilidad de estar seroprotegido en los vacunados (adquirida) cae de manera significativa a partir de los 6 meses de la vacunación. Sin embargo, en los controles la inmunidad natural se mantiene, si bien era muy baja desde el principio. Hay que decir además que en nuestro estudio el TAB individual más elevado fue de 1:8192 y correspondió a un niño control. En general, los controles con TAB protectores presentaron niveles de titulación elevada.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración desinteresada de profesionales sanitarios de los distritos de Atención Primaria de Baza (Granada), Camas (Sevilla), Alcalá-Dos Hermanas-Utrera-Morón (Sevilla), de los Laboratorios de Microbiología del Hospital General Básico de Baza (Granada) y Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme (Sevilla) y de las Delegaciones de Salud de Granada y Sevilla.

BIBLIOGRAFÍA

1. Centro Nacional de Epidemiología. Informe sobre la situación de la enfermedad meningocócica en España. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 1997.
2. Vázquez JA. Infección meningocócica, informe del laboratorio de referencia de meningococos (1995). Bol Epidemiol Sem 1996; 129: 1307-27.
3. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. Eurosurveillance 1997; 2 (10): 71-74.
4. Conferencia Nacional sobre Enfermedad Meningocócica. Comisión de Salud Pública

- del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Oviedo, 16-17 de Junio; 1997.
5. 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.
 6. 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.
 7. Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Goldschlich EC. Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. *Pediatrics* 1977 ;60 (5): 673-80.
 8. 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.
 9. Peltola HP, Safary A, Káyhly H, Karanko V, André FE. Evaluation of two tetravalent (ACYW135) 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.
 10. 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 adolescent. *J Infect Dis* 1996; 173: 1009-13.
 11. King WJ, Mac Donald NE, Wells G, Huang J, Alen U, Chang F, et al. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. *J Pediatr* 1996; 128(2):196-202.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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, Canada. *Bull World Health Organ* 1996;74(4):407-11.
 15. González Enríquez J, García Comas L, Alcaide Jiménez JF, Sáenz Calvo A y Conde Olasategui J. Eficacia de la vacuna meningocócica de polisacárido capsular del grupo C. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 103-126.
 16. Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dirección General de Sanidad y Consumo. Seroprevalencia de anticuerpos bactericida frente al meningococo C en Cantabria diez meses después de la campaña de vacunación. Cantabria: Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 1998.
 17. Dirección Xeral de Saude Pública, Xunta de Galicia: Portadores de N. meningitidis e incidencia de enfermidade meningocócica". *Bol Epidemiol Galicia* 1997; X(3).
 18. Lepow ML, Beeler J, Randolph M, Samuelson JS and Hankins WA: Reactogenicity and immunogenicity of a quadrivalent combined meningococcal polysaccharide vaccine in children . *J Infect Dis* 1986, 154: 1033-1036.
 19. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF, Gotschlich EC. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. *J Clin Invest* 1975;56: 1536-1547.

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

María Isabel Espín Ríos

Consejería de Sanidad y Consumo. Murcia.

RESUMEN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INTRODUCCION

El aumento en la incidencia de la enfermedad meningocócica por serogrupo C en la temporada 96/97 motivó que la Dirección

General de Salud de Murcia desarrollara en septiembre-octubre de 1997 una Campaña de Vacunación frente a meningococo C dirigida a la población entre 18 meses y 19 años.

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

Ante esta situación, unida a la incertidumbre por la evolución de la incidencia de la enfermedad, y coincidiendo con el inicio de la Campaña de Vacunación, se llevó a cabo un estudio de determinación de anticuerpos frente a *N. Meningitidis* serogrupo C en un grupo de niños menores de 5 años, cuyos objetivos eran conocer el porcentaje de niños entre 18 y 59 meses de edad que mostraban seroconversión postvacunal al mes de la vacunación y el porcentaje de los mismos que conservaban la inmunidad al año de la vacunación, así como evaluar la posible asociación con la edad, número de hermanos, número de convivientes en el hogar y asistencia a guardería o centro escolar. La finalidad de este estudio era obtener información sobre la eficacia de la vacunación en nuestra población, que sirviese de ayuda, en caso de que se mantuviese una situación de riesgo de enfermedad meningocócica, en la toma de decisión de revacunar a niños pequeños.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un seguimiento de 296 niños entre 18 y 59 meses de edad. Los participantes fueron seleccionados entre los que acudían a vacunarse con motivo de la Campaña de Vacunación y residían en distintas zonas geográficas de la Región de Murcia.

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

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Murcia. En todos los casos se ofreció información exhaustiva a los padres y se solicitó su consentimiento informado.

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

inmediatamente antes de la vacunación, la segunda al mes, y la tercera al año de la vacunación. A través de un cuestionario estructurado se recogieron las siguientes variables: datos de identificación, número de hermanos, número de convivientes en el hogar y asistencia a guardería o centro escolar. La confidencialidad de los datos fue garantizada según establece la legislación vigente (Lortad).

La titulación de anticuerpos se midió mediante la actividad bactericida (AB), según el protocolo de los *Centers for Disease Control*¹ y se consideró seroprotección cuando había títulos iguales o superiores a 1:8 en el «Ensayo Bactericida». Las determinaciones de AB fueron realizadas en el Laboratorio de Neisserias del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III.

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

RESULTADOS

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

A la segunda determinación, realizada al mes de la vacunación, acudieron 283 niños

(tasa de respuesta del 95%). De los 11 niños que presentaron AB antes de la vacunación, 10 acudieron a la segunda extracción y todos ellos presentaron AB. De los 285 niños que no mostraron AB en la primera determinación, 273 acudieron a la segunda. Once niños fueron descartados porque su suero no pudo ser titulado. De los 262 niños con suero analizado en la segunda determinación y que no tenían AB previos, 167 presentaron AB, es decir, el 63,7% seroconvirtieron. Se observó una tendencia lineal estadísticamente significativa ($p < 0.001$) de aumento del porcentaje de seroconversión con la edad de vacunación (38,2% en la edad de 18-24 meses, 57,5% en los de 24-35 meses, 63,6% en los de 36-47 meses y 77% en los de 48-59 meses). No se observó relación significativa con el sexo, número de hermanos, número de convivientes en el hogar y asistencia a guardería o centro escolar.

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

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

Al año de la vacunación se obtuvo suero de 140 niños de entre los que habían seroconvertido al mes de la vacunación (tasa de respuesta en los seroconvertidos del 85%) y únicamente 6 (4,3%) presentaban AB. De los 95 niños que no había seroconvertido al mes de la vacunación, 58 acudieron al año y solo 1 mostraba AB.

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

DISCUSIÓN

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

te a la enfermedad meningocócica originada por el serogrupo C². Diversos autores^{2,3} proponen la determinación de AB como de mayor utilidad en niños pequeños, en los que, además, se ha observado que no existe buena correlación entre los AB y anticuerpos totales. Sin embargo, el ensayo bactericida puede infraestimar los niveles de anticuerpos protectores, ya que no mide los anticuerpos de baja afinidad y puede que no detecte anticuerpos con actividad fagocitaria (u otra actividad funcional)^{2,4}.

Únicamente el 3,7% de los niños estudiados presentaban AB antes de la vacunación. Estos resultados son semejantes a los aportados por otros autores²⁻⁵.

Al mes de la vacunación, encontramos una tasa de seroconversión global del 63,7%, resultados ligeramente superiores a los presentados por Mitchell et al⁴ al que ofrecen un porcentaje de seroconversión del 50% en niños de 2 a 6 años, y semejantes a los de Maslanka et al², que encuentran un 18% de niños con AB a la edad de un año, un 35% a los dos años, y un 56%, 75% y 68% en niños de tres, cuatro y cinco años de edad respectivamente. Nuestro trabajo coincide con los hallazgos de otros autores^{2,4} en cuanto a la observación de una tendencia creciente estadísticamente significativa del porcentaje de seroconversión a mayor edad de vacunación.

Solo el 4,3% de niños que seroconvirtieron al mes de la vacunación mantenían AB al año de la vacunación, cifra inferior a la descrita por Mitchell et al⁴ y semejante a la obtenida en el trabajo realizado en Cantabria⁶ que determina AB en niños a los 10 meses de la vacunación.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, Donaldson KBJ, Harakeh HS, Dykes JK, Arhin FF, Devi SJN, Frasch CE, Huang JC, Kriz-Kuzemenska P, Lemmon RD, Lorange M, Peeters CCAM, Quataert S, Tai JY, Carlone GM, and The Multilaboratory Study Group. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* Serogroup A and C serum bactericidal assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 156-166.
2. Maslanka SE, Tappero JW, Plikaitis BD, Brumberg RS, Dykes JK, Gheeling LL, Donaldson KBJ, Schuchat A, Pullman J, Jones M, Bushmanker J, Carione GM. Age-dependent *Neisseria meningitidis* serogroup C class-specific antibody concentrations and bactericidal titers in sera from young children from Montana immunized with a licensed polysaccharide vaccine. *Infect Immun* 1998; 66: 2453-2459.
3. King W, MacDonald N, Weiis G, Huang J, Alien U, Chan F, Ferris W, Diaz-Mitoma F, Ashton F. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. *J Pediatr* 1996;128:196-202
4. Mitchell LA, Ochnio J, Glover C, Lee A, Ho M, Bell A. Analysis of meningococcal serogroup C- specific antibody levels in British Columbian children and adolescent. *J Infect Dis* 1996; 1 73:1009-1013.
5. Ramírez Fernández R. Eficacia de seroconversión y duración de la inmunidad de la vacuna frente al meningococo serogrupo C. Estudio incluido dentro de la evaluación de la vacunación masiva de la población de la Comunidad de Madrid comprendida entre 18 meses y 19 años. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 401-406.
6. González de Aledo Linos A, Garcia Merino J. Seroprevalencia de anticuerpos bactericidas frente al meningococo C en Cantabria 10 meses después de la campaña de vacunación. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 365-374.