

# BOLETÍN *epidemiológico* SEMANAL

## Semana 48

Del 27/11 al 03/12 de 2011 ISSN: 2173-9277  
2011 Vol. 19 n.º17 / 233-246 ESPAÑA



## SUMARIO

Enfermedad meningocócica en España. Análisis de la temporada 2009-2010 ..... 233

## ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA EN ESPAÑA. ANÁLISIS DE LA TEMPORADA 2009-2010

**Rosa Cano Portero, Macarena Garrido Estepa.**

*Área de análisis de datos de vigilancia epidemiológica. Centro Nacional Epidemiología. ISCIII.*

### Resumen

La enfermedad meningocócica es de declaración obligatoria en España. Los casos se notifican de manera individualizada con periodicidad semanal y con una serie de datos epidemiológicos a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Se presenta el análisis de los resultados de la vigilancia epidemiológica de enfermedad meningocócica para la temporada 2009-2010 en España.

### Introducción

En el año 2000 se introdujo en España en el calendario infantil la vacunación en niños con vacuna conjugada frente al serogrupo C de *N. meningitidis*. A partir de ese mismo año, las Comunidades Autónomas (CCAA) programaron campañas de vacunación para las cohortes de edad hasta la adolescencia. La vacunación ha cambiado el patrón de presentación de la enfermedad por serogrupo C en España y ha contribuido al descenso de la incidencia de esta enfermedad, además de a evitar secuelas y fallecimientos.

En el momento actual existen en el mercado otras vacunas frente a los serogrupos Y, W135 y A. La incidencia de enfermedad causada por estos serogrupos es baja en nuestro país. Sin embargo, todavía no se dispone de vacuna para el serogrupo B que causa el 70% de los casos en la población española. Actualmente, los ensayos para disponer de vacunas elaboradas mediante ingeniería genética frente a este serogrupo están muy avanzados.

Se presenta el análisis de los resultados de la vigilancia epidemiológica de enfermedad meningocócica para la temporada 2009-2010 en España.

### Métodos

La vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica se realiza a través de la RENAVE mediante la notificación al Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). Se han calculado las tasas de incidencia y se han utilizado como denominadores las estimaciones de la población calculadas a partir del Censo de 2001 a mediados de año proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística. Se presentan las tasas de incidencia específicas por edad, serogrupo, forma de

presentación clínica y distribución geográfica para la temporada estudiada y las anteriores y cuando es relevante se compara con la temporada anterior a la introducción de la vacuna conjugada (1999-2000). Se han analizado la mortalidad general y específica a partir de los datos de las defunciones notificadas y de acuerdo con las variables relevantes y se ha calculado la letalidad de la enfermedad con los mismos criterios. Se analizan los fallos vacunales observados desde la introducción de la vacuna hasta marzo de 2010, en personas que recibieron la vacuna antimeningocócica C conjugada tanto en campañas de vacunación como en programas de inmunización de rutina.

Para valorar la evolución de la enfermedad se ha utilizado la tasa media de cambio anual (TCA) que expresa, en porcentaje, el cambio anual constante experimentado por la incidencia de la enfermedad meningocócica en el periodo de estudio.

Se han calculado las tasas de morbilidad estandarizada ajustando por las tasas de la población española.

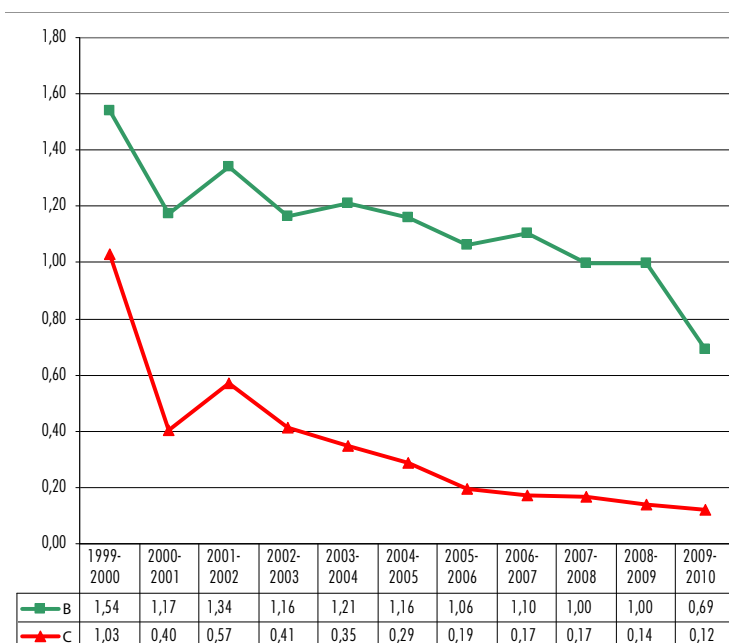
En el momento actual se ha cambiado el esquema de caracterización fenotípica por uno nuevo basado en la amplificación y secuenciación del gen porA que codifica para la proteína 1. Estos métodos permiten asignar el genosubtipo mediante la determinación de la secuencia de nucleótidos de las regiones variables (regiones variables mayores VR1 y VR2). Estas secuencias se designan de acuerdo con una nomenclatura estandarizada que se puede consultar en la página: <http://neisseria.org/nm/typing/>.

## Resultados

### Datos globales

El número total de casos declarados de enfermedad meningocócica a la RENAVE durante la temporada 2009-2010 fue de 563, de los que se confirmaron 440 (78%) y la tasa de incidencia fue de 0,96 por 100.000 habitantes. Estas cifras fueron un 24% inferior a las correspondientes a la temporada anterior (576 casos confirmados y tasa de 1,25).

**Figura 1. Enfermedad meningocócica. Evolución de las tasas de incidencia para los serogrupos B y C. Temporadas 1999-2000 a 2009-2010**



Se declararon 316 casos por serogrupo B (71,8% del total de casos confirmados) y la tasa fue de 0,69 por 100.000. La tasa disminuyó un 31% con respecto a la temporada 2008-2009. Cincuenta y seis casos se debieron al serogrupo C, tasa de 0,12 por 100.000. Esta cifra fue un 88% inferior a la correspondiente a la temporada previa a la introducción de la vacuna conjugada y un 13% inferior a la

de la temporada 2008-2009 (figura 1). Además, se produjeron 23 casos por otros serogrupos (0,05 por 100.000), 28 casos por cepas no grupables (0,06 por 100.000) y se confirmaron 17 casos sin llegar a identificar el serogrupo (0,04 por 100.000). Entre los 23 casos de otros serogrupos, 12 casos se debieron al serogrupo Y, cuatro al W135, cuatro al A y tres a otros serogrupos. Los casos debidos a serogrupo Y, el más frecuente después del B y C, representan el 1% de los casos confirmados y se han mantenido estables en las cuatro últimas temporadas. El número de casos sospechosos fue de 123 (0,27 por 100.000) cifra 27% inferior a la de la temporada anterior. Este grupo de casos, en los que sólo se logró un diagnóstico clínico y por pruebas bioquímicas, representa el 22% del total de casos declarados (tabla 1).

**Tabla 1. Enfermedad meningocócica en España. Casos y tasas por 100.000 según el diagnóstico microbiológico. Temporadas 2004-2005 a 2009-2010**

Resultados microbiológicos	Temporadas epidemiológicas											
	2004-2005		2005-2006		2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010	
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas
Sg B	501	1,16	464	1,06	495	1,10	455	1,00	459	1,00	316	0,69
Sg C	124	0,29	85	0,19	78	0,17	77	0,17	64	0,14	56	0,12
No grupables	38	0,09	23	0,05	13	0,03	22	0,05	29	0,06	28	0,06
Otros serogrupos	27	0,06	18	0,04	9	0,02	16	0,04	20	0,04	23	0,05
Serogrupo desconocido	9	0,02	15	0,03	13	0,03	19	0,04	4	0,01	17	0,04
<b>Total confirmados</b>	<b>699</b>	<b>1,62</b>	<b>605</b>	<b>1,38</b>	<b>608</b>	<b>1,35</b>	<b>589</b>	<b>1,29</b>	<b>576</b>	<b>1,25</b>	<b>440</b>	<b>0,96</b>
Total sospechosos	235	0,54	216	0,49	186	0,41	173	0,38	167	0,36	123	0,27
<b>Total</b>	<b>934</b>	<b>2,16</b>	<b>821</b>	<b>1,88</b>	<b>794</b>	<b>1,77</b>	<b>762</b>	<b>1,67</b>	<b>743</b>	<b>1,62</b>	<b>563</b>	<b>1,22</b>

### Distribución geográfica

La mitad de las CCAA confirmaron el 83% o más de los casos que declararon en sus territorios. La incidencia para el serogrupo B en la temporada 2009-2010 fue inferior a la notificada en las temporadas anteriores, descendió un 3,69% medio anual en el periodo 1999-2010. Las comunidades en las que el descenso medio anual fue mayor fueron Aragón (15,8%) y Cantabria (11,7%) (tabla 2). Las tasas por 100.000 más altas correspondieron a Ceuta (2,65), Navarra (1,77), País Vasco (1,22), Cantabria (1,04) e Islas Baleares (0,02). Las más bajas a Madrid (0,33), Castilla La Mancha (0,29) y Aragón (0,15). La Ciudad Autónoma de Melilla no declaró ningún caso por este serogrupo (tabla 2). Nueve CCAA presentaron una Razón de Morbilidad Estandarizada (RME) por encima de 1, aunque sólo es significativa para País Vasco y Navarra. La RME fue significativamente inferior a lo esperado para las comunidades de Madrid, Castilla-La Mancha y Aragón (tabla 2 y figura 2).

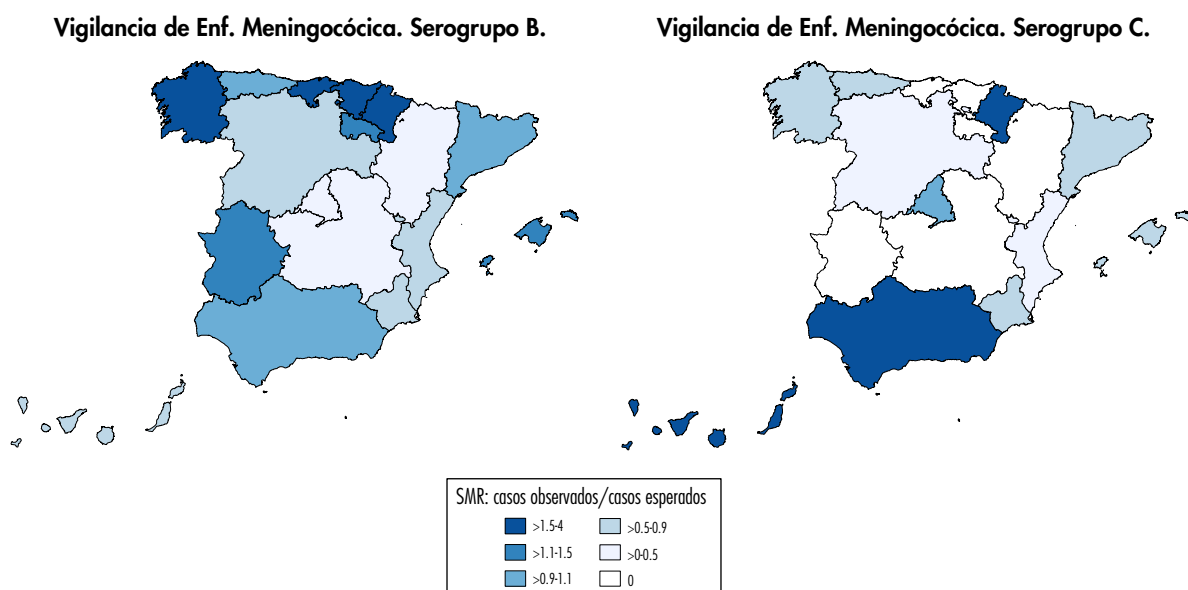
En la temporada comentada, las tasas debidas al serogrupo C fueron muy bajas en todas las CCAA. Las tasas más altas correspondieron a Andalucía (0,34), Navarra (0,32), Canarias (0,19) y Madrid (0,13). Seis CCAA: Aragón, Cantabria, Castilla-La Mancha, Extremadura, País Vasco y La Rioja y las Ciudades Autónomas de Ceuta y Melilla no declararon ningún caso por este serogrupo. En Andalucía se notificaron en 2009-2010 28 casos, el 50% del total de casos declarados por serogrupo C en la temporada 2009-2010 y once casos más por este serogrupo que la temporada previa (tabla 3 y figura 2).

**Tabla 2. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Distribución por CCAA. Tasa de cambio anual (%). Razón de morbilidad estandarizada e Intervalo de Confianza al 95%**

Comunidad autónoma	2005-2006		2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010		Cambio medio anual (%) 1999 a 2010	RME 2009-2010	IC_inf 95%	IC_sup 95%
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas				
País Vasco	51	2,42	43	2,02	47	2,20	39	1,83	26	1,22	-3,3	<b>3,57</b>	<b>2,67</b>	<b>4,68</b>
Ceuta	2	2,80	0	0,00	1	1,38	1	1,38	2	2,65	NC	3,03	0,37	11,00
Navarra	14	2,37	25	4,16	17	2,79	22	3,57	11	1,77	10,4	<b>2,40</b>	<b>1,20</b>	<b>4,30</b>
Cantabria	17	3,06	20	3,53	9	1,57	13	2,25	6	1,04	-11,7	1,53	0,56	3,32
Galicia	32	1,18	28	1,03	30	1,10	32	1,17	26	0,95	-5,4	1,51	0,98	2,21
Extremadura	10	0,93	6	0,56	5	0,46	6	0,56	11	1,02	-8,9	1,42	0,71	2,53
Baleares	8	0,81	11	1,07	11	1,04	11	1,02	11	1,02	-1,9	1,33	0,66	2,38
Rioja (La)	4	1,33	1	0,32	1	0,32	3	0,95	3	0,95	-0,2	1,32	0,27	3,87
Cataluña	70	1,01	56	0,78	86	1,18	85	1,17	62	0,85	-3,7	1,10	0,84	1,41
Asturias	12	1,14	9	0,85	17	1,61	10	0,95	6	0,57	-5,0	0,95	0,35	2,07
Andalucía	79	1,02	98	1,23	100	1,23	94	1,15	61	0,74	0,1	0,94	0,72	1,21
C. y León	33	1,34	19	0,97	18	0,90	12	0,59	14	0,56	-2,7	0,88	0,48	1,47
C. Valenciana	43	0,93	62	1,29	34	0,69	41	0,82	31	0,62	-4,5	0,82	0,56	1,17
Murcia	18	1,35	16	1,15	7	0,49	14	0,96	8	0,55	-2,0	0,66	0,29	1,30
Canarias	10	0,51	15	0,74	5	0,24	22	1,05	9	0,43	-6,6	0,59	0,27	1,11
Madrid	45	0,75	66	1,08	42	0,67	35	0,56	21	0,33	-7,5	<b>0,43</b>	<b>0,27</b>	<b>0,66</b>
C.-La Mancha	9	0,37	16	0,64	15	0,60	14	0,56	6	0,29	-0,2	<b>0,40</b>	<b>0,15</b>	<b>0,87</b>
Aragón	7	0,56	4	0,31	10	0,77	4	0,30	2	0,15	-15,8	<b>0,22</b>	<b>0,03</b>	<b>0,79</b>
Melilla	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	1,42	0	0,00	NC	0,00	0,00	5,36
<b>Total</b>	<b>464</b>	<b>1,06</b>	<b>495</b>	<b>1,10</b>	<b>455</b>	<b>1,00</b>	<b>459</b>	<b>1,00</b>	<b>316</b>	<b>0,69</b>	<b>-3,69</b>			

NC: No calculable.

**Figura 2. Distribución geográfica de la Razón de Morbilidad Estandarizada (SMR). Temporada 2009-2010**



**Tabla 3. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Distribución por CCAA. Razón de morbilidad estandarizada e Intervalo de Confianza al 95%**

Comunidad autónoma	2005-2006		2006-2007		2007-2008		2008-2009		2009-2010		RME 2009-2010	IC_inf 95%	IC_sup 95%
	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas	Casos	Tasas			
Andalucía	12	0,15	11	0,14	11	0,14	17	0,21	28	0,34	2,82	1,88	4,08
Navarra	3	0,51	0	0,00	2	0,33	3	0,49	2	0,32	2,63	0,32	9,49
Canarias	2	0,10	6	0,30	4	0,19	11	0,53	4	0,19	1,62	0,44	4,15
Madrid	12	0,20	3	0,05	9	0,14	3	0,05	8	0,13	1,04	0,45	2,05
Asturias	0	0,00	2	0,19	2	0,19	3	0,28	1	0,09	0,78	0,02	4,34
Baleares	1	0,10	1	0,10	1	0,09	0	0,00	1	0,09	0,76	0,02	4,25
Galicia	21	0,77	9	0,33	5	0,18	1	0,04	2	0,07	0,60	0,07	2,16
Cataluña	10	0,14	8	0,11	15	0,21	7	0,10	5	0,07	0,56	0,18	1,30
Murcia	2	0,15	1	0,07	0	0,00	0	0,00	1	0,07	0,56	0,01	3,12
C. Valenciana	9	0,19	19	0,39	14	0,28	8	0,16	3	0,06	0,49	0,10	1,44
C. y León	7	0,28	8	0,41	5	0,25	1	0,05	1	0,04	0,32	0,01	1,80
Aragón	0	0,00	1	0,08	1	0,08	1	0,08	0	0,00	0,00	0,00	2,27
Cantabria	1	0,18	1	0,18	1	0,17	3	0,52	0	0,00	0,00	0,00	5,21
C.-La Mancha	3	0,12	0	0,00	1	0,04	1	0,04	0	0,00	0,00	0,00	1,48
Extremadura	0	0,00	1	0,09	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,00	0,00	2,82
País Vasco	3	0,14	6	0,28	6	0,28	5	0,23	0	0,00	0,00	0,00	1,43
Rioja (La)	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,00	0,00	9,47
Ceuta	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,00	0,00	41,00
Melilla	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0,00	0,00	42,00
<b>Total</b>	<b>86</b>	<b>0,20</b>	<b>77</b>	<b>0,17</b>	<b>77</b>	<b>0,17</b>	<b>64</b>	<b>0,14</b>	<b>56</b>	<b>0,12</b>			

El porcentaje de cambio medio anual no se puede calcular por la existencia de 0 casos en las declaraciones.

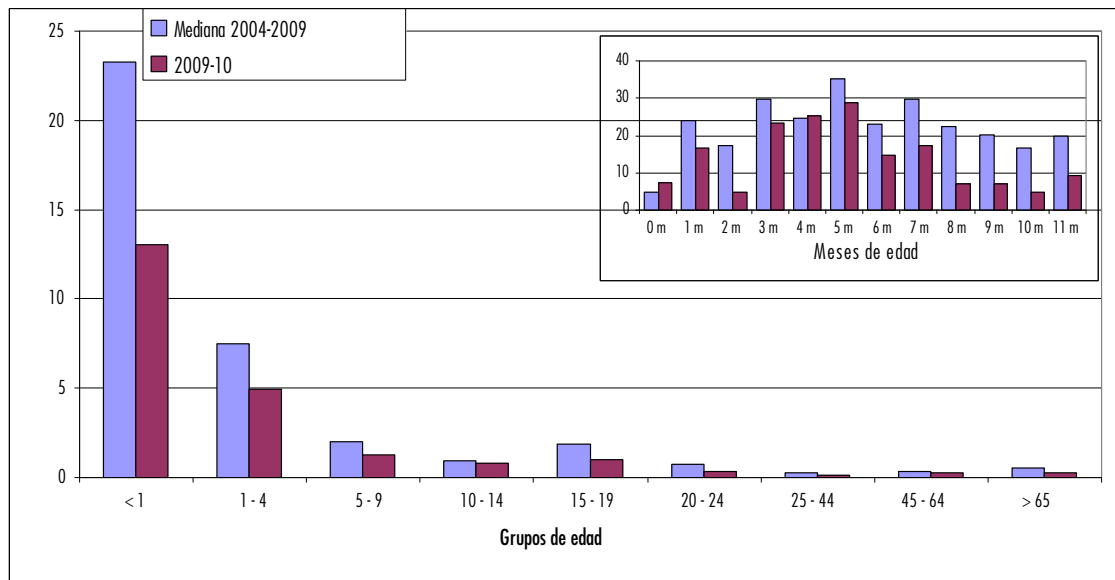
### Distribución por grupos de edad y sexo

Se confirmaron 219 casos en hombres (tasa de 0,96) y 218 en mujeres (0,93). La incidencia para el serogrupo B fue similar para hombres y mujeres (154 casos, tasa 0,68 y 159 casos, tasa 0,68 respectivamente). La incidencia por serogrupo C fue inferior para las mujeres (24 casos, tasa 0,10) que para los hombres (32 casos, tasa 0,14). La mediana de la edad para las mujeres fue superior en los casos causados tanto por el serogrupo B (mujeres 14,0 años y hombres 10,0 años) como por el C (mujeres 38,5 años y hombres 30,0 años), la diferencia fue estadísticamente significativa para ambos serogrupos.

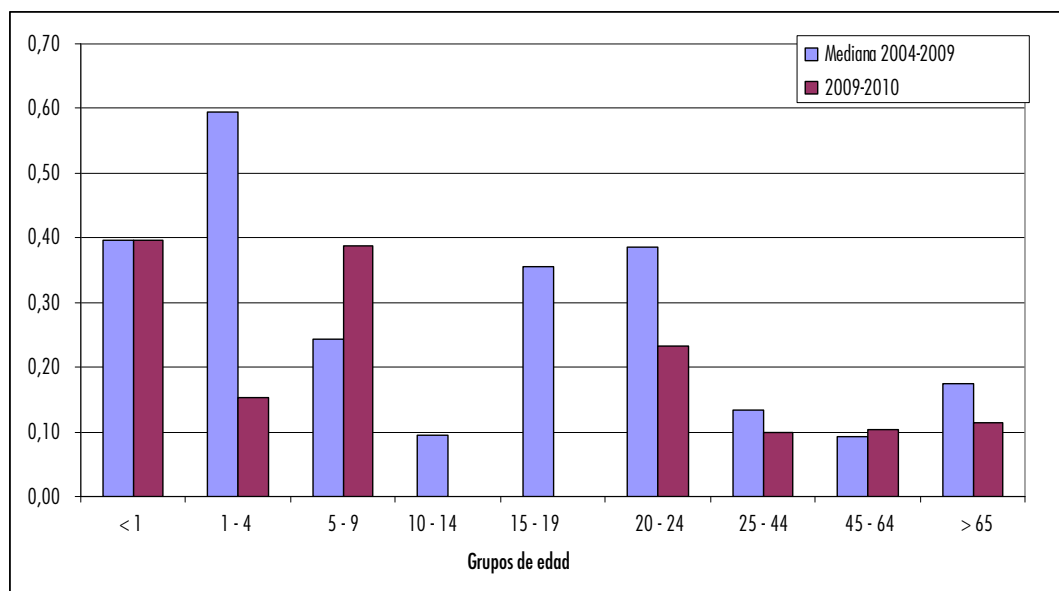
Para los casos debidos al serogrupo B la incidencia más alta correspondió a los menores de 5 años. Se notificaron 164 casos con esta edad, el 50% de los casos causados por el serogrupo B. Fueron 66 casos en niños menores de 1 año (tasa de 13,04 por 100.000) y 98 casos con 1 a 4 años (tasa de 4,97 por 100.000). La evolución de los casos por este serogrupo fue marcadamente descendente en todos los grupos de edad. Si se considera el periodo de 11 años desde que se reforzó la vigilancia de la enfermedad meningocócica en 1999, el mayor descenso correspondió a los casos de 10 a 14 años (descenso medio anual del 8,6%) y a los niños de 5 a 9 años (descenso medio anual del 7,5%). Los casos en menores de 5 años sufrieron un descenso medio anual del 2,2%. Además, en la temporada 2009-2010 se produjo el mayor descenso de todo el periodo tanto para hombres como para mujeres. En la figura 3 se comparan las tasas de 2009-2010 con la tasa mediana de las últimas cinco temporadas para distintos grupos de edad. El mayor descenso se produjo en los niños menores de 1 año. En el detalle de la figura 4 se recogen las tasas de los menores de un año desagregadas por meses y su comparación con la mediana de las tasas para el quinquenio anterior. El patrón de presentación en estas edades indica que las tasas mas elevadas corresponden a los niños de 3 a 7 meses de edad. También se observa cómo el descenso en 2009-2010 en las tasas en los menores de un año se debió

a una disminución casi general en todos los niños, pero fue más marcada para los niños a partir de los 7 meses de edad.

**Figura 3. Enfermedad meningocócica por serogrupo B. Tasas de incidencia por grupos de edad y detalle en menores de 1 año en meses. Comparación de la temporada 2009-2010 con la mediana del quinquenio 2004-2005 a 2008-2009**



**Figura 4. Enfermedad meningocócica por serogrupo C. Tasas de incidencia por grupos de edad. Comparación de la temporada 2009-2010 con la mediana del quinquenio 2004-2005 a 2008-2009**



Desde la introducción de la vacuna conjugada, las tasas por serogrupo C han descendido paulatinamente, especialmente a medida que se realizaron campañas de vacunación en adolescentes en las CCAA. En los últimos 11 años se ha producido un descenso del 16% medio anual y la disminución media anual fue del 23 % en los menores de 20 años. La incidencia en el resto de los grupos de edad disminuyó un 8% medio anual. Para tener una visión más próxima en el tiempo de la evolución, se compararon las tasas de la temporada 2009-2010 con la mediana del quinquenio anterior. Se observan cifras similares en los niños menores de 1 año, un importante descenso en los de 1 a 4, mientras que en los de 5 a 9 se observa un aumento. No se notificaron casos en la temporada

2009-2010 con edades 10 a 19 años. También descendieron los casos de 20 a 24 años. La distribución en el resto de las edades fue más estable (figura 4).

Se notificaron 20 casos con edades inferiores a 25 años. De acuerdo al estado de vacunación la distribución fue: diez casos en menores de nueve años de edad (uno con 10 meses, dos con 3 y 4 años respectivamente y 7 casos tenían entre 5 y 9 años), todos recibieron la vacuna (siete recibieron la pauta antigua de tres dosis durante el primer año de vida, uno la pauta actual de dos dosis mas una de recuerdo en el segundo año de vida, uno no llegó a recibir la de recuerdo y en otro caso se desconoce la pauta). Cuatro casos no habían sido vacunados (dos niños con 1 mes de edad, una niña de 4 años y un niño de 5) y para los seis casos restantes, entre 20 y 24 años de edad, se desconoce esta información.

### Mortalidad, letalidad y presentación clínica de la enfermedad

Se produjeron un total 49 defunciones, 44 en casos confirmados. La mortalidad se redujo a la mitad en los últimos seis años. Esta reducción afectó tanto a los casos debidos a serogrupo C como al B. Para los casos debidos al serogrupo B, el mayor descenso en la mortalidad afectó a los niños menores de 1 año.

La letalidad global fue 8,7% y 10,0% para los casos confirmados y se ha mantenido estable en esta cifra en las tres últimas temporadas. La letalidad más alta la presentaron los casos producidos por el serogrupo C, 25,0% (14/56). La letalidad para los casos debidos al serogrupo B fue de 7,0% (22/316). La letalidad para los casos debidos al serogrupo B fue similar en hombres y mujeres (6,6% y 7,9% respectivamente) (tabla 4). En los casos de enfermedad por serogrupo C la letalidad en los hombres supera a la de las mujeres (28,1% vs. 21,7%), la diferencia no fue estadísticamente significativa en ninguna de las comparaciones. Se produjeron nueve defunciones en el resto de los casos confirmados. Seis fallecimientos causados por serogrupos no grupables, uno por serogrupo A y dos por otros serogrupos.

**Tabla 4. Enfermedad meningocócica. Defunciones y letalidad según el resultado microbiológico. Temporadas 2004-2005 a 2009-2010**

Resultado microbiológico	Defunciones						Letalidad (%)					
	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010
Sg B	51	50	46	40	44	22	10,2	10,8	9,3	8,8	9,6	7,0
Sg C	30	21	19	16	9	14	24,2	24,7	24,7	20,8	14,1	25,0
No grupables	3	2	3	0	2	6	7,9	8,7	23,1	NC	6,9	21,4
Otros serogrupos	2	1	3	2	1	3	7,4	5,6	33,3	12,5	5,0	13,0
Serogrupo desconocido	0	1	0	0	1	0	NC	6,7	NC	NC	25,0	NC
<b>Total confirmados</b>	<b>86</b>	<b>75</b>	<b>71</b>	<b>58</b>	<b>57</b>	<b>44</b>	<b>12,3</b>	<b>12,4</b>	<b>11,7</b>	<b>9,8</b>	<b>9,9</b>	<b>10,0</b>
Total sospechosos	13	11	12	11	6	5	5,5	5,1	6,4	6,4	3,6	4,1
<b>Total</b>	<b>99</b>	<b>86</b>	<b>83</b>	<b>69</b>	<b>63</b>	<b>49</b>	<b>10,6</b>	<b>10,5</b>	<b>10,5</b>	<b>9,1</b>	<b>8,5</b>	<b>8,7</b>

La letalidad aumentó con la edad. En los casos debidos al serogrupo B la letalidad más alta correspondió a los casos de 25 a 44 (16,7%) y 65 y más años (15,8%). El número de fallecimientos en casos debidos al serogrupo C descendió de forma espectacular, sólo 2 de los 14 fallecidos tenían menos de 25 años. Sin embargo, la letalidad global se mantuvo alta. Los dos fallecidos menores de 25 años tenían 5 y 20 años. La niña de cinco años fue vacunada durante el primer año de vida con tres dosis. Se desconoce el estado de vacunación del caso de 20 años de edad (tablas 5 y 6).

**Tabla 5. Enfermedad meningocócica. Defunciones y letalidad según el grupo de edad para el serogrupo B. Temporadas 2004-2005 a 2009-2010**

Grupos de edad	Defunciones						Letalidad (%)					
	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010
< 1	3	7	6	4	9	2	7,5	7,3	5,4	3,4	8,3	3,0
1 - 4	12	12	14	7	17	7	5,3	8,9	9,7	5,8	12,5	7,1
5 - 9	9	3	0	4	0	1	10,3	6,7	-	8,5	-	3,3
10 - 14	1	1	1	0	0	0	5,3	5,3	5,6	-	-	-
15 - 19	3	3	3	6	4	2	17,4	6,7	7,1	17,1	11,8	8,7
20 - 24	14	2	3	2	0	1	15,0	8,3	13,0	16,7	-	11,1
25 - 44	1	5	5	3	2	4	8,3	13,5	13,5	8,6	7,7	16,7
45 - 64	0	6	4	4	4	2	15,4	17,1	11,1	13,8	11,1	6,9
≥ 65	7	11	10	10	8	3	22,2	39,3	25,0	26,3	22,2	15,8
<b>Total</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>46</b>	<b>40</b>	<b>44</b>	<b>22</b>	<b>10,2</b>	<b>10,8</b>	<b>9,3</b>	<b>8,8</b>	<b>9,6</b>	<b>7,0</b>

**Tabla 6. Enfermedad meningocócica. Defunciones y letalidad según el grupo de edad para el serogrupo C. Temporadas 2004-2005 a 2009-2010**

Grupos de edad	Defunciones						Letalidad (%)					
	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010
< 1	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
1 - 4	2	2	0	1	0	0	16,7	14,3	-	12,5	-	-
5 - 9	0	0	0	1	1	1	-	-	-	16,7	14,3	11,1
10 - 14	0	0	0	1	0	0	-	-	-	50,0	-	-
15 - 19	3	2	3	0	1	0	15,8	16,7	42,9	-	12,5	-
20 - 24	2	1	3	1	2	1	22,2	9,1	27,3	12,5	18,2	16,7
25 - 44	8	2	8	3	3	4	26,7	15,4	40,0	11,1	23,1	26,7
45 - 64	8	7	3	7	2	4	34,8	46,7	30,0	70,0	25,0	33,3
≥ 65	7	7	2	2	0	4	41,2	53,8	15,4	25,0	-	44,4
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>21</b>	<b>19</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>24,2</b>	<b>24,7</b>	<b>24,7</b>	<b>20,8</b>	<b>14,1</b>	<b>25,0</b>

En los casos confirmados en que se conoce la presentación clínica, la forma más frecuente de enfermedad fue la sepsis (con o sin meningitis) 61% (269/440) de los casos. Esta forma clínica se dio con más frecuencia en los casos debidos al serogrupo B (61,6%) que en los causados por el serogrupo C (58,9%) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. En 13 casos se presentaron otras formas clínicas y en 14 de los casos confirmados no consta la información sobre el cuadro clínico que presentaron los pacientes.

Fueron más graves los cuadros de enfermedad meningocócica confirmados que cursaron con sepsis que los que cursaron sólo con meningitis (letalidad de 15,3% y 6,3% respectivamente,  $p=0,009$ ). Si analizamos la letalidad de acuerdo con el serogrupo que causó la enfermedad se observa que la letalidad debida al serogrupo B fue menor que la del serogrupo C en los cuadros de sepsis (9,7% vs. 42,3% respectivamente,  $p=0,0000$ ) y también para los que cursaron con meningitis (4,9% vs. 15,8%, diferencia no significativa).

## Fallos de la vacuna

Desde la introducción de la vacuna conjugada para el serogrupo C hasta junio de 2011 se han notificado 123 fallos de la vacuna en pacientes en los que se confirmó enfermedad meningocócica por



serogrupo C. Cuarenta (32,5%) se dieron en personas vacunadas en las campañas de vacunación y 83 (67,5%) fueron vacunados según el calendario de vacunación infantil. En la **tabla 7** se recoge la distribución de los fallos según la temporada de inicio de síntomas y el año de vacunación. El 70% (58/83) de los fallos tuvo lugar durante los cuatro primeros años de vida de los casos. Todas las CCAA excepto Baleares, La Rioja y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla han declarado fallos de la vacuna.

**Tabla 7. Fallos de la vacuna antimeningocócica C conjugada según el programa de vacunación y la temporada de inicio de síntomas**

Año de vacunación	Temporada de inicio de síntomas											Total
	2000-2001	2001-2002	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009	2009-2010	2010-2011*	
	<b>Intervenciones de catch up y brotes</b>											
2000	2	1	8	6	2	3		1	2		2	27
2001					2		1	1	2		1	7
2002			1									1
2003				1		1						2
2004							1	1				2
2008									1			1
<b>Total catch up y brotes</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>		<b>3</b>	<b>40</b>
	<b>Vacunación según calendario infantil</b>											
2000					1			1				2
2001		1	6	2	3	1	2	1	2			18
2002			1	3	2	6	3	2	1	4		22
2003				2	1	3	1	4	1	1	1	14
2004					1	2	4	1	2	1	2	13
2005						1	2	2	1	1		7
2006										1	1	2
2007								1			1	2
2008											1	1
2009										1	1	2
<b>Total calendario infantil</b>		<b>1</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>13</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>83</b>

\* Datos provisionales.

La RENAVE ha recibido fichas de investigación de fallos de 105 de los 123 fallos de la vacuna registrados hasta la fecha. Se produjeron 15 defunciones, cinco en niños vacunados en campañas (letalidad de 12,5%) y 10 en los niños vacunados según el calendario infantil (letalidad de 12,2%).

De los siete casos nacidos en 2006 o en años posteriores, cuatro casos recibieron la pauta actual de dos dosis en el primer año de vida más una dosis de recuerdo en el segundo año de vida, dos casos recibieron tres dosis en el primer año de vida y un caso recibió dos dosis y enfermó antes de recibir la dosis de recuerdo en el segundo año de vida.

## Resultados de laboratorio

En la temporada analizada se introdujeron técnicas de tipado molecular para la caracterización de los aislados que han reemplazado a las técnicas de caracterización fenotípica con anticuerpos monoclonales. El tipado se basa en la proteína de clase 1 ó porina A que nos indica el genosubtipo. Las CCAA solo han mandado información de 159 de los 440 casos confirmados (37,7%) para la temporada 2009-2010.

Se genotiparon 128 (40,5%) de 316 casos por serogrupo B. La variante más frecuente fue la 22,14 (19,5%) seguida de 22,9 (15,6%). En cuanto a los casos por serogrupo C se conoce el genosubtipo de 37,5 cepas (21/56). El más frecuente fue el 5-1,10-8.

## Discusión

La incidencia de enfermedad meningocócica presenta una tendencia descendente. En la temporada 2009-2010 se registraron las tasas más bajas de los últimos 11 años. El descenso se debió tanto a la disminución de los casos debidos al serogrupo C, como al B. En Europa<sup>1</sup> las tasas notificadas al ECDC se han mantenido estables en las últimas temporadas, alrededor de 0,89 casos por 100.000 habitantes.

En el momento actual el serogrupo B causa el 72% de los casos confirmados por enfermedad meningocócica en España. Este serogrupo causa el 52% de los casos de enfermedad en menores de 5 años. La disminución de la incidencia afectó a todos los grupos de edad y se produjo en todo el territorio. La disminución de la incidencia, se debe, probablemente, a los cambios cíclicos que afectan a la evolución, a largo plazo, de la enfermedad.

La tasa de incidencia para el serogrupo C pasó de 1,03/100.000 y 412 casos en 1999-2000 a 0,12/100.000 y 56 casos en 2009-2010 y en esta temporada fue la más baja desde que se inició el sistema de vigilancia especial de esta enfermedad en 1997. El mayor descenso se observó en las cohortes que fueron objeto de vacunación (menores de 25 años en la mayor parte de las CCAA). Sin embargo, también descendieron los casos en las personas de 25 y más años, edades que no fueron objeto de vacunación debido a la inmunidad de grupo producida por la vacunación en la población.

El número de casos causados por otros serogrupos se ha mantenido estable sin grandes cambios en la última temporada. Los casos debidos a los serogrupos Y y W135 son personas de edad avanzada.

El número de casos sospechosos sigue suponiendo el 22% de todos los declarados (123/563). Además, 59 de los casos sospechosos correspondieron solo a cinco CCAA que no confirmaron entre el 32-63% de los casos que declararon. Por otro lado, el bajo número de casos declarados por otras comunidades, puede indicar que declaran sólo casos confirmados.

En la temporada 2009-2010 se ha observado un importante descenso de la mortalidad global y de la letalidad a expensas de la disminución de las muertes en los casos debidos a serogrupo B. La disminución afectó a todos los grupos de edad. En los casos por serogrupo C se ha producido un ligero aumento de la mortalidad, el escaso número de casos hace que las estimaciones de la letalidad sean muy inestables. A pesar de esto, se mantiene la baja letalidad en las cohortes vacunadas (sólo dos fallecidos en menores de 25 años de edad).

Las proteínas de la membrana externa del meningococo conocidas como OMPs (en inglés *Outer Membrane Proteins*) utilizadas en la caracterización fenotípica de los aislados: la llamada proteína 2/3 (cada meningococo expresa sólo una de las dos, bien la proteína 2 bien la 3) define el serotipo de las cepas, mientras que la llamada proteína 1 define el serosubtipo. Este último se determinaba con la utilización de anticuerpos monoclonales que reconocían los epítomos variables de la proteína 1. El problema surge porque son regiones hipervariables y dentro de cada familia puede haber muchas variantes y esas variantes pueden no ser reconocidas por los anticuerpos monoclonales utilizados en la caracterización. Por ese motivo, se decidió cambiar el esquema de caracterización fenotípica por uno nuevo basado en la amplificación y secuenciación del gen *porA* que codifica para la proteína 1, lo que permite determinar, mediante métodos moleculares, la secuencia de nucleótidos de sus regiones variables VR (hay dos regiones variables mayores VR1 y VR2). De esta forma, desaparecen las cepas no serosubtipables. Por otra parte, se ha visto que la información ofrecida por el serotipo no era suficientemente importante y se ha eliminado este parámetro en la caracterización de aislados de meningococo.

Los enfoques moleculares son los métodos de elección por su carácter genérico, la cobertura global y la posibilidad de ser usados en muestras con resultados negativos en el cultivo. El nuevo esquema es mucho más preciso y armoniza la información dentro de la Unión Europea y requerida por el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC). Además, esta metodología permite realizar el genosubtipo en aquellos casos en los que no tengamos cultivo positivo y solo contemos con PCR positiva, lo que es una importante mejora, particularmente en casos en los que se sospeche una relación epidemiológica.

La información sobre el genosubtipo de las cepas de la que se dispone es, desafortunadamente, limitada. Sin embargo, se ha observado para el serogrupo C una mayor frecuencia del genosubtipo 5-1,10-8 y para el B del 22,14 y 22,9.

La efectividad de la vacuna a largo plazo parece depender de los niveles de anticuerpos bactericidas circulantes en el momento de la exposición más que de la memoria inmunológica<sup>2</sup>. En 2006 se cambió la pauta de inmunización en nuestro país y se introdujo una dosis de recuerdo en el segundo año de vida del niño con la esperanza de que los títulos de anticuerpos persistieran hasta la adolescencia. Sin embargo, estudios publicados en otros países<sup>3</sup> demuestran que la respuesta de anticuerpos en ellos es similar a la hallada en los niños a los que se administró la serie de vacunación en el primer año de vida.

La persistencia de anticuerpos y la inmunidad de grupo son la clave para el control a largo plazo de la enfermedad<sup>2</sup>. Reino Unido ha publicado recientemente<sup>4</sup> un estudio en el que analiza distintos modelos para valorar la duración de la inmunidad de grupo, así como estimaciones de la efectividad de la vacuna y su comparación con datos de un estudio de seroprevalencia en la población. Aunque el modelo que parece más consistente con el número observado de casos por serogrupo C sugiere que el efecto indirecto de las campañas de vacunación (*catch-up*) es probable que dure en Reino Unido varios años más, sugieren para futuro próximo un nuevo cambio en la pauta de vacunación para incluir una dosis de refuerzo más para mantener un nivel de anticuerpos protector y la inmunidad de grupo. Una posible pauta, de acuerdo con los estudios mencionados, sería dejar una única dosis en los menores de 1 año, mantener la del segundo año de vida e incluir una nueva en la adolescencia. En nuestro país, a pesar del importante descenso de los casos debidos a serogrupo C, la existencia de fallos de la vacuna y la cifra no despreciable de casos en adultos jóvenes son indicativos de que la inmunidad de grupo no ha impedido la circulación del meningococo C en la población. Los datos de la vigilancia de la enfermedad permitirán adoptar decisiones relacionadas con cambios en la pauta actual de vacunación.

## Bibliografía

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2011
2. Borrow R, Miller E. Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccination: lessons learned. 2006. Disponible en [www.future-drugs.com](http://www.future-drugs.com).
3. Borrow R., Andrews N, Findlow H, Waight P, Southern J, Crowley-Luke A, Stapley L, England A, Findlow J, Miller E. Kinetics of antibody persistence following administration of a combination meningococcal serogroup C and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine at 12 to 15 months of age in healthy UK infants primed with two doses of one of three monovalent meningococcal serogroup C vaccines. Clin Vaccine Immunol. 2010; 17:154-9.
4. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. Updated post-licensure surveillance of meningococcal C conjugate 1 vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlate of protection and modelling predictions of the duration of herd immunity. Clin Vaccine Immunol. 2010;17:840-7.