

Vigilancia compartida: enfermedad meningocócica vs gripe

A. Moreno-Civantos¹ / J. Díaz-Jiménez² / M.^a F. Domínguez-Berjón¹

¹Servicio Salud Pública Área 2. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

²Centro Universitario de Salud Pública de Madrid.

Correspondencia: Antonio Moreno Civantos. Servicio Salud Pública Área 2. Comunidad de Madrid. Av. Constitución s/n (Edificio OMIC). 28820 Coslada (Madrid). Correo electrónico: julio.diaeuam.es

Recibido: 18 de abril de 2000

Aceptado: 19 de julio de 2000

(Shared surveillance: meningococcal disease vs influenza)

Resumen

Objetivo: Analizar la asociación entre el comportamiento de la enfermedad meningocócica y la gripe utilizando datos poblacionales de España, para el periodo de 1964 a 1997.

Métodos: Estudio ecológico de la incidencia de enfermedad meningocócica y gripe en España para los años 1964 a 1997, ambos inclusive. Se han utilizado los datos semanales de ambas enfermedades procedentes del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO). La componente determinista de las series de enfermedad meningocócica y gripe se estudió mediante el análisis espectral basado en la Transformada Rápida de Fourier y la parte no determinista mediante la modelización ARIMA. Se utilizó la técnica de Box-Jenkins para el preblanqueo de las series, estableciéndose posteriormente funciones de correlación cruzada entre los residuales para detectar la existencia de correlaciones significativas entre las series de enfermedad meningocócica y gripe.

Resultados: En el periodo de 1964 a 1997, la semana que, en término medio, ha presentado el mayor número de casos de la temporada ha sido la semana 7 para la enfermedad meningocócica y la 6 para la gripe. El análisis espectral de las series de gripe y enfermedad meningocócica muestra una clara periodicidad anual para ambas series, así como una periodicidad próxima a los 11 años para la enfermedad meningocócica y para periodos superiores a 10 años para la gripe. Si se establecen funciones de correlación cruzada una vez preblanqueadas las series se obtienen correlaciones positivas en los retrasos 0, 1, 2 y 3. La modelización multivariada de enfermedad meningocócica introduciendo la gripe como variable exógena corrobora lo anteriormente expuesto teniendo significación estadística la relación establecida entre ambas en la misma semana y desfasada 3 semanas.

Conclusiones: Mediante una metodología no empleada con anterioridad para abordar este tema y utilizando datos poblacionales del conjunto de un país a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (que incluye varias ondas epidémicas) se ha corroborado la existencia de una asociación entre enfermedad meningocócica y gripe. Se plantea la necesidad de vigilar ambos procesos de forma interrelacionada.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica. Gripe. Series

Abstract

Objective: To analyse the association between the behavior of meningococcal disease and influenza, using for this purpose population statistics for Spain for the period of 1964 to 1997.

Methods: Ecological study of the incidence of meningococcal disease and influenza in Spain from 1964 to 1997, inclusive. The study used weekly statistical data for these diseases supplied by the Compulsory Disease Reporting System (Enfermedades de Declaración Obligatoria, EDO). The deterministic component of the meningococcal disease and influenza series was studied by means of spectral analysis based on the Fast Fourier Transformation, and the non-deterministic component was studied using the ARIMA model. The Box-Jenkins method was used for pre-bleaching the series, and a cross-correlation was subsequently established between the residuals in order to detect the presence of any significant correlations between the meningococcal disease and influenza series.

Results: During the period from 1964 to 1997, the week that showed, on average, the greatest number of cases for the season was week 7 in the case of meningococcal disease and week 6 in the case of influenza. Spectral analysis of the meningococcal disease and influenza series clearly demonstrated the annual periodicity of both series, and periodicity of nearly 11 years for meningococcal disease and slightly over 10 years for influenza. When cross-correlation is established after prebleaching the series, positive correlations are obtained in the results of lags 0, 1, 2, and 3. Introducing influenza as an exogenous variable in the multivariate model of meningococcal disease corroborates these results. There was a statistically significant relationship between the two processes during the same week and with a three-week lapse.

Conclusions: By means of a methodology not previously applied to this subject, and by the use of prolonged time-span, country-comprehensive population statistics (which includes several epidemics waves), an association was shown to exist between meningococcal disease and influenza. This suggests the need for the surveillance of the two processes in an interrelated manner.

Key words: Meningococcal disease. Influenza. Time series. Surveillance.

Introducción

La enfermedad meningocócica es generadora de importante alarma social por la población a la que suele afectar (infantes) y la evolución fatal que presenta en algunos casos. Hay 13 serogrupos de *Neisseria meningitidis* y entre los patógenos destacan el A, B, C, W135 e Y, si bien la virulencia del agente más que grupal es cepa específica¹. Sus formas clínicas más comunes son la meningitis y/o septicemia. Es una enfermedad de carácter endemo-epidémico en la que los niveles de endemia presentan variaciones estacionales y entre países en función de la localización geográfica, condiciones higiénico-sanitarias, clima, etc. Se trata de la única meningitis bacteriana que causa epidemias. Existen portadores nasofaríngeos de meningococo en población sana, siendo inmunes a partir de los 8 días, así la adquisición reciente del estado de portador es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad meningocócica. La proporción de portadores puede ser elevada en relación al número de casos aunque el porcentaje de portadores en una población no está en relación con epidemias de enfermedad meningocócica²⁻⁴.

Desde que en 1966 Stiehm y Damrosch establecieron un modelo pronóstico para predecir el desarrollo de enfermedad meningocócica han nacido otros modelos para intentar valorar la evolución de un caso clínico concreto^{5,6}. Frente a ello no existen modelos predictivos a nivel poblacional que nos indiquen qué factores nos permitirían determinar el futuro desarrollo de brotes y/o epidemias de enfermedad meningocócica.

Una mayor susceptibilidad a la enfermedad meningocócica se ha relacionado con alteraciones inmunológicas y factores ambientales como el hacinamiento, malas condiciones higiénico-sanitarias, contacto íntimo con los casos o el viajar a lugares con hiperendemia⁷. También favorecen la enfermedad meningocócica patógenos como el virus influenza, *Mycoplasma hominis* o adenovirus⁸⁻¹⁰. En concreto, con el virus influenza se ha descrito la asociación entre brotes o epidemias de gripe y la aparición, dos semanas después, de un mayor número de casos de enfermedad meningocócica⁹⁻¹¹. La gripe en nuestro medio suele producir una epidemia anual, de magnitud variable en función de mutaciones puntuales del virus gripal y de la inmunidad poblacional.

Dado que la enfermedad meningocócica y la gripe son dos procesos que en España están sometidos a vigilancia epidemiológica desde hace años, se ha planteado este estudio con el objetivo de analizar la asociación entre la enfermedad meningocócica y la gripe utilizando datos poblacionales (de España) para el pe-

riodo de 1964 a 1997.

Metodología

Se trata de un estudio ecológico en el que el ámbito geográfico es el territorio español y el periodo de estudio el comprendido entre 1964 y 1997, ambos inclusive.

Se han utilizado los datos semanales de casos de enfermedad meningocócica y de gripe procedentes de las bases de datos del Sistema de Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) del Centro Nacional de Epidemiología. Para el cálculo de las tasas se utilizaron los datos de población censales y para los años no censales se calculó la población mediante regresión lineal entre 2 censos sucesivos.

Para el análisis descriptivo de las series se han utilizado las temporadas epidemiológicas que para la enfermedad meningocócica comienzan en la semana 41 de un año y finalizan la semana 40 del año siguiente, y para la gripe comienzan en la semana 33 de un año y finalizan la semana 32 del año siguiente.

La componente determinista de las series de enfermedad meningocócica y gripe se analizó mediante el análisis espectral basado en la Transformada Rápida de Fourier, lo que permitió la identificación de tendencias y periodicidades en ambas series simultáneamente¹².

La parte no determinista de las series, es decir, sus componentes autorregresivas y de media móvil se obtuvieron mediante la modelización ARIMA. La bondad del ajuste de los modelos se determinó mediante la estructura de ruido blanco de sus funciones de autocorrelación parcial y simple y mediante el test de Box-Ljung Portomanteau.

Con objeto de eliminar las componentes autorregresivas y estacionalidades análogas entre las series se procedió a su preblanqueo mediante la técnica de Box-Jenkins¹³, estableciéndose posteriormente funciones de correlación cruzada (FCC) entre los residuales de las series. Estas FCC detectan la existencia de correlaciones significativas ($\alpha = 0,05$) entre las series de enfermedad meningocócica y gripe, que servirán de base para una modelización multivariada en la que la gripe entrará como variable exógena¹⁴. El nivel de significación establecido permite controlar los riesgos aleatorios debidos al alto volumen de datos con el que se trabaja.

El análisis estadístico se realizó con el paquete informático SPSS para Windows (v.7.5)¹⁵.

Resultados

Entre 1964 y 1997 la enfermedad meningocócica en España ha presentado un patrón con ondas epidémicas de duración e intensidad variable. Se han producido 3 ciclos, de los cuales el más importante por duración e intensidad presentó su acmé en la temporada 1978-79 (18,3 casos por 100.000 habitantes). Los otros dos alcanzaron su máximo en las temporadas 1970-71 y 1996-97 (10,1 y 5,6 casos por 100.000, respectivamente). La temporada con menor número de casos fue la de 1965-66 (2 casos por 100.000). En la enfermedad meningocócica el rango de la semana de pico máximo de casos estuvo entre la semana 2 en la temporada 1987-88 y la semana 18 en la temporada 1994-95 y de media en la semana 7. Respecto a la gripe la temporada con mayor número de casos fue la de 1985-86 (con 4.714.579 casos notificados) y la que presentó una menor incidencia fue la de 1968-69 con 488.892 casos. En lo que se refiere a las semanas en las que se ha producido el máximo número de casos, el rango estuvo entre la semana 40 en la temporada 1968-69 y la semana 25 en la temporada 1970-71, siendo de media en la semana 6. (Figs. 1 y 2 y tabla 1).

El análisis espectral de las series de gripe y enfermedad meningocócica muestra que ambas series tienen una estructura no aleatoria en su comportamiento. La serie de la tasa de gripe muestra una clara periodicidad anual y otra periodicidad centrada en las bajas frecuencias de periodos superiores a diez años que no puede identificarse claramente con esta metodología. En esta serie no existe una tendencia significativa al 95% durante el periodo considerado. La serie de la tasa de enfermedad meningocócica tiene un comportamiento similar, con una clara periodicidad centra-

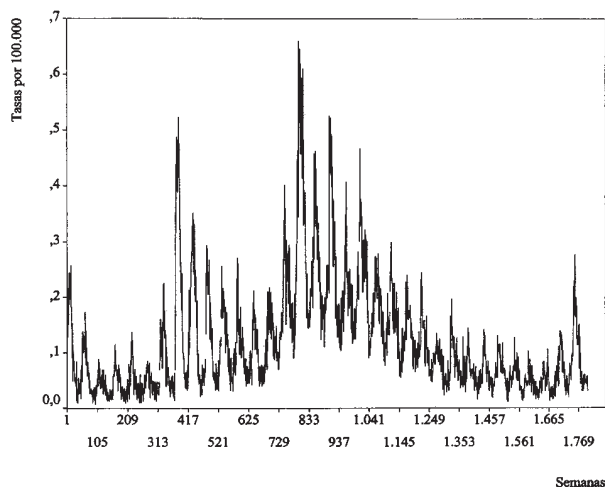
da en 52 semanas y con otra periodicidad próxima a los 11 años que no puede detectarse claramente, y que tampoco tiene tendencia significativa.

El modelo ARIMA para la tasa de gripe en España durante el periodo considerado resultó ser un (2,0,2) para la parte no estacional y (0,1,1) para la parte estacional, con periodo de 52 semanas. Para la tasa de enfermedad meningocócica el modelo resultó ser (4,0,0) para la parte no estacional y (2,1,1) para la estacional de periodo también de un año.

Si se establecen funciones de correlación cruzada una vez preblanqueadas las series se obtienen correlaciones positivas en los retrasos 0, 1, 2 y 3, lo que indica la existencia de asociación estadística entre los casos de enfermedad meningocócica y gripe en el sentido de que entre la misma semana y hasta tres semanas después de que se produce un aumento en los casos de gripe se detecta un aumento en los de enfermedad meningocócica.

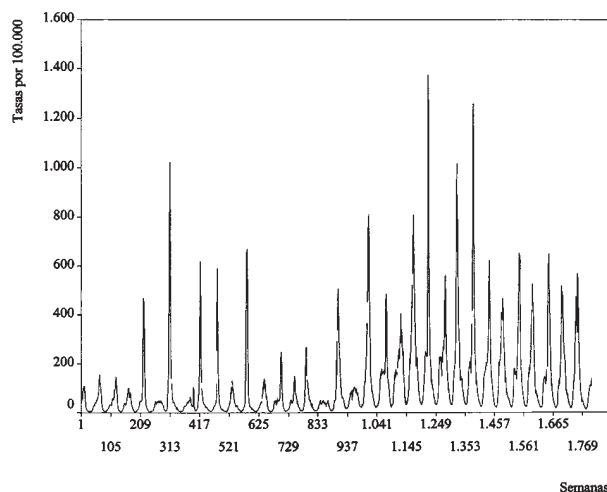
La modelización multivariada de la tasa de enfermedad meningocócica introduciendo la gripe como variable exógena corrobora lo anteriormente expuesto teniendo significancia estadística la relación establecida entre las tasas de gripe y enfermedad meningocócica en la misma semana y desfasada 3 semanas, (figura 3 y tabla 2). Este modelo permite predecir los casos de enfermedad meningocócica en función de los de gripe y de la historia de enfermedad meningocócica con una correlación entre lo predicho y lo real de $r = 0,941$.

Figura 1. Incidencia de enfermedad meningocócica. Tasas semanales por 100.000 habitantes. España, 1964-1997.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Figura 2. Incidencia de gripe. Tasas semanales por 100.000 habitantes. España, 1964-1997.



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Tabla 1. Incidencia de enfermedad meningocócica y gripe. Número de casos en la semana de mayor incidencia y total de casos y tasas por 100.000 habitantes en cada temporada epidemiológica. España, 1964-1997

Temporada	Enfermedad meningocócica				Gripe			
	Máximo		Total		Máximo		Total	
	Semana	N.º casos	N.º casos	Tasa	Semana	N.º casos	N.º casos	Tasa
1964-65	11	54	1.057	3,4	14	48.796	711.144	2.289,2
1965-66	3	28	647	2,0	17	46.269	705.042	2.234,3
1966-67	7	37	772	2,4	7	32.105	616.262	1.923,1
1967-68	11	45	831	2,5	7	152.768	1.246.986	3.832,8
1968-69	12/19	27	748	2,3	17	25.667	488.892	1.480,4
1969-70	16	76	1.445	4,3	47	341.574	2.354.987	7.026,8
1970-71	13	178	3.446	10,1	24	32.813	543.216	1.598,5
1971-72	10	121	2.745	8,0	48	211.692	1.440.264	4.191,0
1972-73	4	102	2.169	6,2	2	204.998	1.141.763	3.286,8
1973-74	3	90	2.073	5,9	1	44.866	694.138	1.977,0
1974-75	3	96	1.964	5,5	1	235.151	1.634.918	4.607,6
1975-76	6	76	1.757	4,9	8	48.568	826.643	2.305,5
1976-77	7	79	2.367	6,5	15	90.225	1.009.349	2.786,1
1977-78	7	147	3.821	10,4	9	53.852	813.131	2.221,6
1978-79	2	244	6.776	18,3	50	98.748	1.081.913	2.926,2
1979-80	7	173	4.879	13,0	21	18.917	595.970	1.595,8
1980-81	3	198	5.323	14,1	3	189.062	2.155.135	5.720,5
1981-82	8	154	3.908	10,3	8	39.202	1.239.942	3.279,1
1982-83	3	177	4.668	12,3	5	303.696	3.640.089	9.596,3
1983-84	13	106	3.434	9,0	13	184.416	2.700.575	7.097,2
1984-85	4	114	3.091	8,1	12	154.969	3.346.744	8.768,0
1985-86	7	92	2.644	6,9	4	309.464	4.714.579	12.313,1
1986-87	3	94	2.327	6,1	3	528.685	4.552.819	11.853,8
1987-88	2	52	1.574	4,1	11	214.476	3.705.014	9.616,7
1988-89	2	76	1.644	4,2	52	392.740	4.387.556	11.353,3
1989-90	6	56	1.354	3,5	4	488.279	4.548.622	11.734,0
1990-91	7	55	1.256	3,2	8	241.592	3.393.387	8.725,9
1991-92	2	51	1.370	3,5	2	181.678	3.199.277	8.195,9
1992-93	7	50	1.134	2,9	8	254.763	3.769.123	9.619,1
1993-94	2	40	945	2,4	2	206.047	3.017.747	7.672,4
1994-95	18	42	928	2,3	6	251.723	3.429.302	8.685,9
1995-96	9	55	1.367	3,4	52	204.612	3.144.014	7.933,4
1996-97	8	110	2.216	5,6	3	225.451	3.397.713	8.541,5
Media	6,9	93,8	2.323,6	6,3	6,8	183.371,1	2.249.886,5	5.969,4
Desviación estándar	4,4	54,3	1.500,1	4,0	6,8	132.451,1	1.427.365,9	3.577,4

Temporada gripe: desde la semana 33 de un año a la 32 del año siguiente.

Temporada enfermedad meningocócica: desde la semana 41 de un año a la 40 del año siguiente.

Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO).

En este estudio se ha puesto de nuevo de manifiesto una asociación entre enfermedad meningocócica y gripe. El abordaje para el análisis de esta asociación tiene de novedoso el haber utilizado una metodología no empleada con anterioridad así como el tratarse del primer estudio, según nuestra información, en el que se han estudiado datos poblacionales del conjunto de un país a lo largo de un periodo de tiempo prolongado (que incluye varias ondas epidémicas). Se ha podido elaborar un modelo que permite predecir los casos de en-

fermedad meningocócica en función de los de gripe y de la historia previa de enfermedad meningocócica.

El análisis espectral de las series no hace sino corroborar el comportamiento estacional de la gripe y la enfermedad meningocócica. Las periodicidades en torno a los 10 años que muestran ambas series, y que no se pueden apreciar claramente con la metodología utilizada, también coinciden con lo descrito en la literatura. En el caso de la gripe se describe la aparición de pandemias gripales con una periodicidad de 10-14 años

Figura 3. Funciones de correlación cruzada (FCC) entre los residuales de las series de enfermedad meningocócica y gripe. España, 1964-1997.

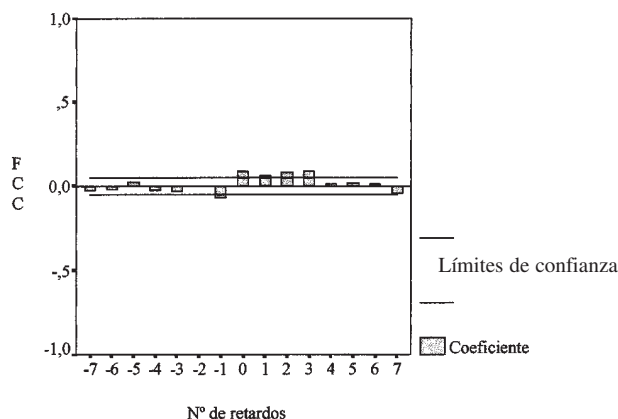


Tabla 2. Modelización multivariada de la tasa de enfermedad meningocócica introduciendo la tasa de gripe como variable exógena. España, 1964-1997.

Variabes	Coefficientes	Desviación estándar	Significación
AR 1	0,9779	0,0052	$p < 0,001$
MA 1	0,4340	0,0225	$p < 0,001$
Coseno	-0,3366	0,0552	$p < 0,001$
Seno	0,2608	0,0543	$p < 0,001$
Tagres	0,0007	0,0001	$p < 0,001$
Tagres3	0,0003	0,0001	$p < 0,05$
Constante	1,0711	0,2024	$p < 0,001$

AR 1 = Componente autorregresivo de orden 1.

MA 1 = Componente de media móvil de orden 1.

Seno y coseno anuales.

Tagres y tagres3 = tasa de gripe en España la misma semana y tres semanas antes.

y que obedecen a una variación mayor del virus gripal A. Así en los años estudiados, se sabe que se ha producido una variación mayor (H3N2) en el año 1968 y en el año 1977 se produjo la reaparición del virus H1N1 que circuló entre 1917 y 1957¹⁶. Esporádicamente se aísla el virus gripal B (cada 4-7 años).

La enfermedad meningocócica se caracteriza, en nuestro medio, por presentar ondas epidémicas cada 10 a 20 años. A lo largo de la serie estudiada se han producido 3 epidemias de enfermedad meningocócica en los años 1971, 1979 y 1997. Las dos primeras producidas por meningococo B y la tercera por el C¹⁷. Su duración fue de 3, 7 y 1 año respectivamente. Esta última epidemia se soslayó mediante inmunización masiva de la población susceptible (18 meses-19 años) en la mayor parte del territorio español y se encuentra en el momento actual sometida a un estrecho proceso de vigilancia epidemiológica y artefactada su evolución por la dispar intervención de vacunar según las diferentes Comunidades Autónomas que integran el Estado español (hay Comunidades donde se continúa vacunando a la cohorte de infantes al cumplir los 18 meses y en otras no).

Las series estudiadas presentan diversas características y se encuentran sometidas a diversos cambios, paralelos al acontecer histórico del desarrollo de la Salud Pública en España, que han provocado limitaciones en el análisis de las mismas. Los casos notificados al sistema EDO con anterioridad a 1997 son declarados ante la existencia de una sospecha clínica, habiéndose introducido en ese año la definición de caso para cada enfermedad. En el acontecer de la serie valorada es muy probable que bajo la denominación de gripe se hayan incluido otros procesos respiratorios agudos con una clínica similar y en el caso de la enfermedad meningocócica también pueden haberse incluido otros pro-

cesos, en los que la etiología no sea el meningococo. Sin embargo, por las características de esta enfermedad, esto probablemente es menos habitual. Así, en dos estudios que han evaluado la vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica en diferentes zonas de nuestro país, uno en Aragón para el año 1994¹⁸ y otro en dos áreas sanitarias de la Comunidad de Madrid en el periodo 1994-1996¹⁹, han obtenido valores predictivos del orden de 70% (en Aragón), 94,8% y 100% (en Madrid) lo cual apunta hacia una notificación predominante de casos ya confirmados.

En cuanto a factores que pueden haber condicionado una diferente calidad de los datos a lo largo del periodo estudiado destaca el cambio que se produce a partir de los años 80 con la transferencia a las Comunidades Autónomas de las actividades de salud pública, alcanzándose cotas de cobertura jamás alcanzadas previamente por el sistema de vigilancia epidemiológica²⁰. Esto se pone de manifiesto en las series utilizadas con un incremento del número de notificaciones de gripe a partir de esa década. Señalar también que respecto a la enfermedad meningocócica no es hasta 1981 cuando se cambia el epígrafe inicial de meningitis cerebroespinal epidémica por el de infección meningocócica para incluir a las meningococemias sin manifestaciones meníngeas.

A pesar de estas limitaciones que presentan los datos utilizados y de que al observar las series de enfermedad meningocócica y de gripe no se aprecia a simple vista una relación entre el número de casos de una y otra serie, sin embargo, con la metodología utilizada se ha puesto de manifiesto una clara asociación entre ambas series ($r = 0,941$). Esto se corrobora en estudios previos en los que se ha constatado la capacidad del virus gripal para actuar como coadyuvante de las infecciones meningocócicas a nivel individual^{21,22}, brote en colectivo (residencia de ancianos, autobús escolar)^{9,23}, o bien de comunidades y países^{10,24}. Aunque este es-

tudio se ha realizado para las tasas correspondientes a toda España, no existe ningún motivo para pensar que estos resultados no sean cualitativamente válidos para territorios más pequeños, si bien la disminución en el número de casos llevaría a la utilización de otra metodología (modelos poisson) más indicada a las características de estas series. Podría pensarse que el número de casos de gripe, aun no siendo elevado, si alcanzara un determinado umbral y se asociaran además otros factores, como podrían ser el aumento de portadores recientes o la aparición de un nuevo serogrupo o cepa más virulenta de meningococo, favorecerían la aparición de una epidemia de enfermedad meningocócica en una población bajo unas condiciones determinadas. Sería interesante estudiar si otras variables exógenas (temperatura, pluviosidad, vientos) también influyen y en su caso coadyuvan junto a la gripe en el devenir de la enfermedad meningocócica.

El comportamiento poblacional del virus gripal y el meningococo presenta similitudes y diferencias. Tanto la gripe como la enfermedad meningocócica se transmiten a través de las secreciones respiratorias, aunque en el caso del meningococo la transmisión de portador a portador por vía respiratoria aún es objeto de controversia; sin embargo, mientras la transmisibilidad es alta para la gripe, es reducida para el meningococo. Ambos son procesos endemo-epidémicos, pero mientras que del meningococo existen portadores en nasofaringe todo el año, en cambio del virus gripal, únicamente se registran aislamientos unas pocas semanas cerca del pico epidémico anual y el virus desaparece de la circulación el resto del año en climas templados, si bien puede aislarse todo el año en climas tropicales²⁵.

La edad de presentación en situación de endemia para meningococo es en menores de 5 años^{7,22}, sobre todo entre 6 y 36 meses²². En una comunidad, el primer indicio de enfermedad gripal es un mayor número de niños afectados de un proceso respiratorio febril, luego le siguen los adultos y por fin se produce un incremento de ingresos hospitalarios de pacientes susceptibles de presentar complicaciones postgripales (ancianos, cardíopatas, etc.)¹⁶. En situación de epidemia meningocócica hay un desplazamiento de los casos al grupo etario de 5 a 19 años^{2,26,27}, y con la gripe en el caso de variaciones antigénicas importantes (lo que implica epidemia mayor/pandemia) también se produce un desplazamiento en la edad de presentación de los casos siendo habitualmente el grupo más afectado el comprendido entre 5 y 14 años²⁸. En nuestro medio

ambas enfermedades son de presentación estacional (gripe/invierno; meningococo/fin de invierno-inicio primavera). Ambas enfermedades están sujetas a condiciones climáticas que favorecen o involucionan su desarrollo. Así las epidemias de enfermedad meningocócica en el cinturón de las meningitis («meningitis belt»/África subsahariana) son más frecuentes en las épocas de tiempo seco con vientos y tormentas de arena (Harmattan), mientras que las lluvias ejercen un efecto purificador sobre las epidemias en este medio^{8,26,29}. También las epidemias de gripe parecen seguir cambios de los patrones climáticos, como por ejemplo Monzones de la India²⁵.

Fisiopatológicamente parecen ser alteraciones inmunológicas más que daños directos de la mucosa nasofaríngea los que explicarían la asociación epidemiológica encontrada entre la gripe y la enfermedad meningocócica. Si bien no existe un mecanismo inmunológico claro y entre otros se consideran alteraciones de la fagocitosis y de la quimiotaxis de los neutrófilos³⁰⁻³².

A modo de implicación práctica de este estudio, introducimos o reafirmamos la necesidad de una vigilancia compartida, lo que sería un punto de inflexión en la vigilancia de la enfermedad meningocócica en función de la gripe. Dadas las características de presentación de las epidemias gripales, con un incremento paulatino en el número de casos hasta alcanzar el acmé en 3-4 semanas, y dado que el mayor número de casos de enfermedad meningocócica se puede producir hasta la semana 3 del pico de gripe esto supone que existe un margen de 6-7 semanas entre el inicio de la epidemia gripal y el posible incremento del número de casos de enfermedad meningocócica. Sería pues importante incrementar la información a los médicos de atención primaria y a los responsables de atención directa a colectivos o poblaciones de riesgo respecto a la posibilidad de desarrollar la enfermedad meningocócica consecutivamente a un brote o epidemia gripal. Además se debe insistir en la importancia de la notificación de estas enfermedades a las autoridades sanitarias para tomar las medidas necesarias a nivel de la comunidad así como para adquirir rigurosidad en los registros lo que permitirá avanzar en el estudio y control de las mismas.

Agradecimientos

A M.^a José Valdemoro de la biblioteca de la Facultad de

Bibliografía

1. David S Stephens. Uncloaking the meningococcus dynamics of carriage and disease. *Lancet* 1999;353:941-2.

2. Apicella MA. Neisseria Meningitidis. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE. Enfermedades infecciosas, principios y práctica. 3.^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 1991. p. 1691-1704.

3. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 (supl A):25-34.
4. Benenson AS, editor. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 15.^a ed. Washington, D.C.: OPS; 1992.
5. Steihm ER, Damrosch DS. Factors in the prognosis of meningococcal infection. *J Pediatr* 1966;68:457-67.
6. Barquet N, Domingo P, Caylá JA, González J, Rodrigo C, Fernández Viladrich P. Prognostic factors in meningococcal disease. Development of a bedside predictive model and scoring system. *JAMA* 1997;278:491-6.
7. Guía para la prevención y control de las infecciones que causan meningitis. Madrid: Sociedad madrileña de Microbiología Clínica, Comunidad de Madrid, Insalud; 1997. Documento Técnico de Salud Pública n.º 44.
8. Moore PS, Broome CV. Epidemias de meningitis cerebroespinal. *Investigación y Ciencia* 1995;8-15.
9. Young LS, LaForce FM, Head JJ, Feeley JC, Bennett JV. A simultaneous outbreak of meningococcal and influenza infections. *N Engl J Med* 1972;287:5-9.
10. Cartwright KAV, Jones DM, Smith AJ, Stuart JM, Kaczmarski EB, Palmer SR. Influenza A and meningococcal disease. *Lancet* 1991;338:554-7.
11. Pether JVS. Bacterial meningitis after influenza. *Lancet* 1982; i:804.
12. Jenkins GM, Wats DG. Spectral analysis and its applications. San Francisco: Holden-Day; 1968.
13. Box GEP, Jenkins GM. Time series analysis: forecasting and control. San Francisco: Holden-Day; 1976.
14. Makridakis S, Wheelwright SC, Mc Gee VE. Forecasting methods and applications. San Francisco: Wiley and Sons; 1983.
15. Norusis MJ. SPSS para Windows. Versión 7.5. Guía del usuario. Chicago; SPSS inc, 1993.
16. Dolin R. Gripe. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 13.^a ed. Madrid: Interamericana, Mc Graw-Hill; 1994. p. 946-51.
17. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eurosurveillance* 1997; 2:71-4.
18. Ladrero Blasco O, Martínez Navarro JF. Evaluación de la vigilancia epidemiológica de infección meningocócica en Aragón. Año 1994. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1995;3:189-91.
19. Segura del Pozo J, Martínez Navarro JF. Evaluación del sistema de vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica en las Áreas III y V de la Comunidad de Madrid durante el periodo 1994-1996. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1997;5: 225-8.
20. Tello O. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Medicina Preventiva* 1997;3:3-5.
21. Infecciones meningocócicas. En: Nelson. *Tratado de Pediatría*. 9.^a ed. Madrid: Interamericana; 1985. p. 674-76.
22. Griffiss JM. Infecciones meningocócicas. En: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. *Harrison, Principios de Medicina Interna*. 13.^a ed. Madrid: Interamericana, Mc Graw-Hill; 1994. p. 747-51.
23. Harrison LH, Armstrong CW, Jenkins SR, Harmon MW, Ajello GW, Miller GB Jr et al. A cluster of meningococcal disease on a school bus following epidemic influenza. *Arch Intern Med* 1991;151:1005-9.
24. Huber B, Watier L, Garnerin P and Richardson S. Meningococcal disease and influenza-like syndrome: A new approach to an old question. *J Infect Dis* 1992;166:542-5.
25. Betts RF, Gordon Douglas R. Virus de la influenza. En: Mandell GI, Douglas RG, Bennett JE. *Enfermedades infecciosas, principios y práctica*. 3.^a ed. Buenos Aires: Panamericana; 1991. p.1377-98.
26. Peltola H. Meningococcal disease: still with us. *Rev Infect Dis* 1983;5:71-91.
27. Peltola H, Kataja JM, Makela PH. Shift in the age distribution on meningococcal disease as predictor of an epidemic. *Lancet* 1982;2:595-7.
28. Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE. Infecciones por el virus de la gripe. En: Nelson. *Tratado de Pediatría*. 9.^a ed. Madrid: Interamericana; 1985. p. 798-802.
29. Jones D. Epidemiology of meningococcal disease in Europe and the USA. En: Cartwright, editor. *Meningococcal Disease*. Gloucester, UK: Public Health Laboratory; 1995. p. 147-57.
30. Read RC, Goodwin L, Parsons MA, Silcocks P, Kaczmarski EB, Pauker A et al. Coinfection with influenza B virus does not affect association of *Neisseria meningitidis* with human nasopharyngeal mucosa in organ culture. *Infect Immun* 1999;67:3082-6.
31. Hartshorn KL, Liou LS, White MR, Kazhdan MM, Tauber JL, Tauber AI. Neutrophil deactivation by influenza A virus. Role of haemagglutinin in binding to specific sialic acid-bearing cellular proteins. *J Immunol* 1995;154:3952-60.
32. Hofmann P, Sprenger H, Kaufmann A, Bender A, Hasse C, Nain M et al. Susceptibility of mononuclear phagocytes to influenza A virus infection and possible role in the antiviral response. *J Leukoc Biol* 1997;65:408-14.