

# La estacionalidad y los recientes cambios de la enfermedad meningocócica en España

J.A. Sánchez / L. Cano / M. Ríos

Departamento de Estadística. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona.

*Correspondencia:* Dr. Martín Ríos. Departamento de Estadística. Facultad de Biología. Universidad de Barcelona. Avda. Diagonal, 645. 08028 Barcelona.  
Correo electrónico: rios@bio.ub.es

*Recibido:* 5 de febrero de 2001.  
*Aceptado:* 2 de mayo de 2001.

## Resumen

**Fundamento:** En este trabajo se formula un modelo de serie temporal en el dominio del tiempo, a partir de los casos de enfermedad meningocócica declarados cada 4 semanas en España entre los años 1972 y 1998. Con el modelo obtenido se analiza el comportamiento de la incidencia de la enfermedad durante este período de tiempo y se estudia si a comienzos de 1997, cuando hubo una gran alarma social en España, a causa de la meningitis, se produjo realmente una epidemia o si, por el contrario, los valores observados correspondían al comportamiento de la enfermedad en los años precedentes. Asimismo, se analiza si disminuyó la incidencia de la enfermedad a partir de las medidas llevadas a cabo por la Comisión Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

**Método:** Los datos sobre la incidencia de la enfermedad meningocócica en España se han obtenido del Boletín Epidemiológico Semanal, publicado por el Instituto de Salud Carlos III, declarados desde 1972 hasta 1998 y agrupados cada 4 semanas. La metodología utilizada en este trabajo es la correspondiente a la de las series temporales, en el dominio del tiempo, mediante el método de Box-Jenkins.

**Resultados:** Para explicar el comportamiento de la enfermedad durante los años del estudio se eligió un modelo  $ARIMA(0, 1, 1)(0, 1, 1)_{13}$  que muestra un comportamiento estacional anual, con una mayor incidencia de la enfermedad en los meses de invierno y principio de la primavera, y un menor número de casos declarados en los meses de verano. También se realizó un análisis de intervención que puso de manifiesto que en el tercer mes de 1996 se produjo un cambio de nivel en la incidencia, o sea, un aumento sostenido de los casos declarados que duró hasta el noveno mes de 1997, fecha en la que se volvió a los niveles de los años anteriores a 1996.

**Conclusiones:** Se deberían intensificar las medidas de vigilancia sanitaria contra la meningitis en los períodos de mayor incidencia: invierno y principio de primavera. Desde la primavera de 1996 hasta el otoño de 1997 se produjo un aumento en la incidencia de la meningitis. A partir de esta última fecha y hasta final de 1998, período estudiado, se ha observado un descenso significativo de la incidencia de la enfermedad debido a la actuación de las autoridades sanitarias.

**Palabras clave:** Meningitis. Epidemiología. Series temporales. Análisis de intervenciones.

## Summary

**Background:** In this study we built a time series model in the time domain based on the cases of meningococcal disease declared every four weeks in Spain between 1972 and 1998. With the model we analyzed the incidence of the disease and examined whether an epidemic really took place at the beginning of 1997, or whether the values were in the range of expectations. At this time there was widespread social alarm in Spain, because there was considered to be an outbreak of meningitis. We also examined whether the incidence of the disease diminished during 1997 following the measures introduced by the Comisión Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

**Method:** The data on the incidence of the meningococcal disease in Spain were obtained from the Boletín Epidemiológico Semanal, published by the Instituto de Salud Carlos III, declared from 1972 to 1998 and grouped every four weeks. The method corresponds to the time series model in the domain of time: the Box-Jenkins method.

**Results:** In order to explain the behaviour of the disease during the years of the study we chose a model  $ARIMA(0, 1, 1)(0, 1, 1)_{13}$  that shows annual seasonal behaviour, with higher incidence in the winter and the beginning of spring, and lower incidence in summer. An intervention analysis showed that in March 1996 there was a level shift in the incidence of the illness. This lasted until September 1997, at which time the incidence returned to pre-1996.

**Conclusions:** The measures of sanitary monitoring against the meningitis in the months of greater incidence, winter and beginning of spring must be intensified. Between spring 1996 and autumn 1997 the incidence of meningitis increased. Thereafter, until the end of 1998, there was a significant decrease in incidence, attributable to the performance of the health authorities.

**Key words:** Meningitis. Epidemiology. Time series. Intervention analysis.

## Introducción

Entre las enfermedades infecciosas que continúan siendo un importante problema de salud por su morbilidad y mortalidad, incluso en los países industrializados, está la enfermedad meningocócica. Además, el hecho de que ciertas formas clínicas puedan matar a niños sanos en pocas horas y que aparezcan informaciones alarmistas de profesionales —propiciadas, en parte, por el hecho de que las autoridades sanitarias no utilizan en algunos casos métodos probabilísticos muy rigurosos para afirmar si los casos de meningitis declarados en un período de tiempo determinado son o no superiores a los esperados— hace que esta enfermedad provoque incertidumbre y gran alarma social cuando la población tiene noticia de casos de infección meningocócica en su entorno.

Por ello, consideramos importante tener un patrón del comportamiento de la enfermedad, para intensificar la vigilancia en los períodos de más incidencia y disponer de un criterio objetivo que nos permita afirmar si, en un período de tiempo determinado, los valores de incidencia de la enfermedad observados corresponden a los esperados o si, por el contrario, se está observando una incidencia no esperada. Más propiamente dicho, es importante tener un criterio objetivo que nos permita afirmar si hay o no hay razones para considerar que la incidencia de la meningitis, en un período de tiempo determinado, se aparta del patrón epidemiológico establecido para esta enfermedad.

Los modelos biomatemáticos, de tipo determinista, y los modelos estocásticos, en general, se construyen a partir del conocimiento previo de unas leyes, cuya formulación da lugar a ecuaciones diferenciales que, en la mayoría de los casos, son de muy complicada integración y donde aparecen parámetros que son de difícil interpretación. Además, el fenómeno que observamos y que queremos describir está compuesto de otros procesos diferentes, que interactúan entre sí de forma muy compleja. Todo esto dificulta la utilización de los modelos clásicos y el hecho de que los datos, usualmente, corresponden a medidas repetidas, o están muy correlacionados, hace que la metodología correspondiente a las series temporales sea muy apropiada para este tipo de estudios.

Una serie temporal es un conjunto de medidas de variables observadas a diferentes tiempos, igual o casi igualmente espaciadas, y que son utilizadas de forma amplia en la predicción en problemas aplicados, específicamente en las ciencias médicas. Esta metodología se puede abordar de dos formas diferentes, una es la metodología *ARIMA* (*AutoRegressive Integrated Moving Average*) o análisis en el dominio del tiempo<sup>1-9</sup>, que fue desarrollada por Box y Jenkins<sup>10</sup>, y otra el análisis espectral o análisis en el dominio de fre-

cuencias<sup>11-15</sup>. Ambos son métodos para obtener modelos flexibles, lo que nos permite asociarlos a una gran variedad de tipos de datos.

En este trabajo se formula un modelo de serie temporal en el dominio del tiempo, a partir de los casos de enfermedad meningocócica declarados cada 4 semanas en España, entre los años 1972 y 1998. Con el modelo obtenido analizamos el comportamiento de la incidencia de la enfermedad meningocócica. Incorporando el análisis de intervención de forma automática, estudiamos si existe algún comportamiento atípico en los años 1996-1997, cuando se produjo una gran alarma social en España, a causa de la detección de algunos casos de meningitis.

Asimismo, se estudia si se controló la enfermedad a partir de la vacunación masiva llevada a cabo por la Comisión Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en el otoño de 1997, en la que se procedió a vacunar con vacunas bivalentes de polisacáridos frente a los serogrupos A y C a la población de edades comprendidas entre 18 meses y 19 años<sup>16</sup>. Se ha llevado a cabo un análisis más descriptivo que analítico de la enfermedad durante estos períodos<sup>16-18</sup>.

## Método

Los datos sobre la incidencia de la enfermedad meningocócica en España se han obtenido del Boletín Epidemiológico Semanal, publicado por el Instituto de Salud Carlos III, declarados desde 1972 hasta 1998, dentro del programa de vigilancia de enfermedades de declaración obligatoria (EDO) y agrupados cada 4 semanas. Todos los casos declarados antes de 1997 eran notificados en función de la clínica. Desde 1997, se notifican los casos en los que se ha aislado *Neisseria meningitidis* en una persona con clínica compatible<sup>17</sup>.

La metodología utilizada en este trabajo es la correspondiente a la de las series temporales, en el dominio del tiempo, método desarrollado por Box y Jenkins<sup>10</sup>. Los cálculos fueron realizados utilizando el programa TRAMO<sup>19</sup>.

La construcción del modelo a partir de la serie observada desde 1972 hasta 1998 permite estudiar la evolución y los patrones de comportamiento de la serie temporal asociada a la muestra, hacer predicciones sobre su futuro comportamiento y completar el estudio incorporando un análisis de intervenciones para medir el efecto que tiene en la serie un determinado acontecimiento<sup>19</sup>. En nuestro caso, más que utilizar un análisis de intervención, hemos realizado la detección automática y el análisis de datos atípicos, es decir, no hemos introducido una fecha de intervención, sino que hemos obtenido instantes en los cuales se ha pro-

ducido un cambio de nivel en la incidencia, interpretando y justificando a continuación las fechas obtenidas.

## Resultados

Los casos de meningitis en España,  $x_t$ , desde 1972 hasta 1998, declarados cada 4 semanas, están representados en la figura 1. En ella pueden observarse los picos de incidencia a principios y finales de los años setenta. El pico máximo se observó en 1979, año en que se declararon 885 casos. A partir de ese momento se produce un prolongado descenso que se extiende hasta el tercer mes de 1996, donde la incidencia de la enfermedad meningocócica vuelve a aumentar.

Analizando los datos, se observa que los casos de meningitis no tienen variancias homogéneas como se refleja en el hecho de que el cociente desviación estándar/media, tomando como submuestras las 13 observaciones de cada año, es aproximadamente constante. Puesto que la relación es aproximadamente lineal, parece adecuado aplicar una transformación logarítmica para homogeneizar las variancias:

$$z_t = \log(x_t)$$

La función de autocorrelación simple (FAS) de la serie transformada decrece lentamente con picos cada 13 cuatrismanas, lo que sugiere que los datos no son estacionarios, por lo que parece conveniente tomar una diferencia de orden 1 para obtener la serie estacionaria:

$$u_t = z_t - z_{t-1}$$

En la FAS para la serie transformada y diferenciada se puede observar una serie de picos para los retardos 13, 26, 39 y 52, es decir, un pico cada 13 cuatrismanas o, lo que es lo mismo, uno cada año, lo que sugiere también una componente estacional de período 13. Por tanto, podemos eliminar la componente estacional haciendo una diferencia de orden 13:

$$w_t = u_t - u_{t-13}$$

Finalmente, en las figuras 2 y 3 están representadas la función de autocorrelación simple y la función de autocorrelación parcial, respectivamente, de la serie transformada por completo, es decir, la de los logaritmos de los datos a la que se le ha aplicado una diferencia de primer orden y una estacional de orden 13. En la figura 2 se observan coeficientes significativamente distintos de cero en los retardos 1, 11, 12, 13 y 14, lo cual confirma un patrón de estacionalidad en la incidencia de la enfermedad meningocócica en España.

En la figura 3 pueden observarse los coeficientes para el retardo 1 y para los retardos adyacentes al 13, que decaen lentamente; además, los coeficientes para los retardos 1 y 13 son significativamente diferentes de cero y también decrecen lentamente.

Por todo esto, se elige un modelo  $ARIMA(0,1,1)_{13}$  como modelo provisional. Para la estimación de sus parámetros se ha utilizado el método de estimación máximo-verosímil. Los valores resultantes, junto con sus errores estándares, están expresados en la tabla 1. El error estándar indica que ambas estimaciones son consistentes en relación a los datos observados. Este hecho fue validado, utilizando el test de Ljung-Box para comprobar que los residuos para los di-

Figura 1. Casos de meningitis en España.

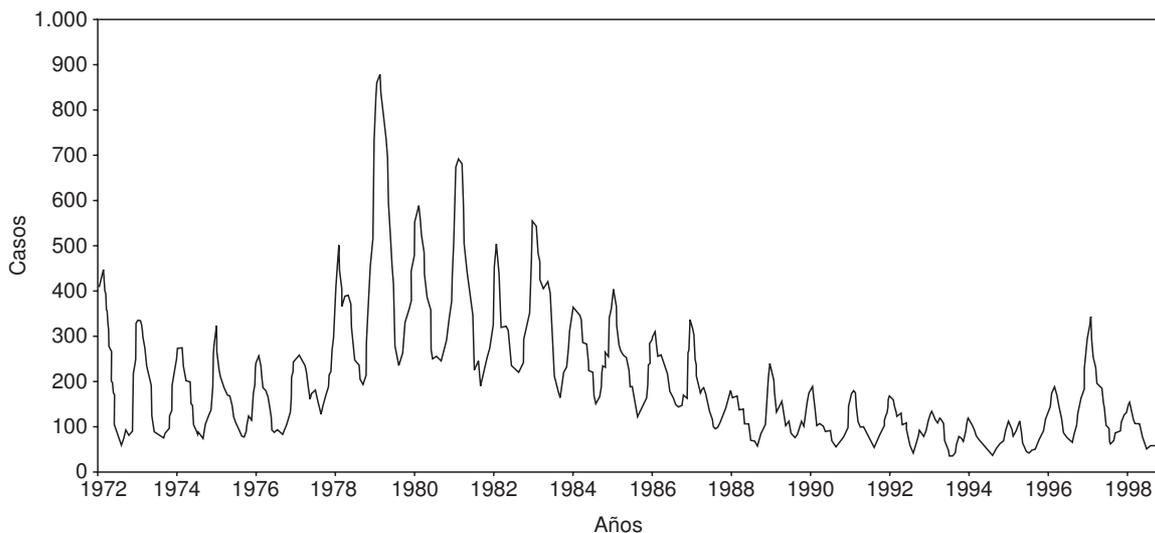


Figura 2. Función de autocorrelación simple (FAS) de la serie completamente transformada.

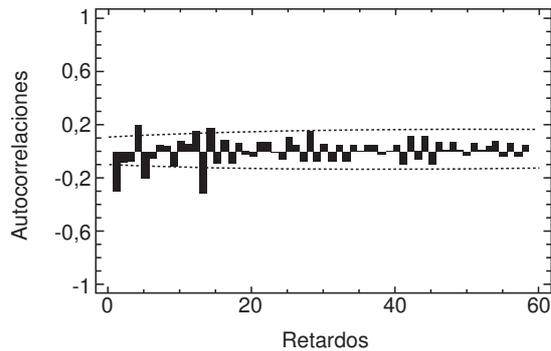


Figura 3. Función de autocorrelación parcial (FAP) de la serie completamente transformada.

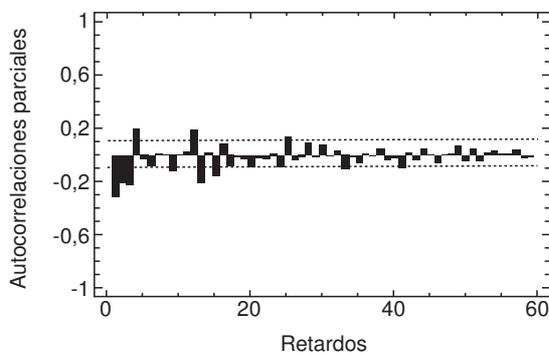


Tabla 1. Estimación máximo-verosímil de los parámetros del modelo

Parámetros	Estimación	Error estándar	p
MA(1)	0,52650	0,047055	< 0,0001
SMA(1)	0,72226	0,045617	< 0,0001

Tabla 2. Estimación de los parámetros de la función de transferencia

Parámetros	Estimación	Error estándar	p
$\omega_1$	0,43534	0,14072	< 0,0001
$\omega_2$	-0,41823	0,14333	< 0,0001

ferentes retardos no estaban correlacionados, el valor de la  $\chi^2$  obtenido para el retardo de orden 18 fue de 22,97, con 16 grados de libertad que corresponde a un nivel de significación de 0,11, y comprobando la nor-

malidad de los residuos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, con nivel de significación de 0,136.

El análisis de intervenciones nos da un cambio de nivel en la observación 315, que corresponde a la tercera cuatrimestre de 1996, y otro en la observación 334, que corresponde a la novena cuatrimestre de 1997. La estimación de los coeficientes de la función de transferencia obtenidos del análisis de intervención se recoge en la tabla 2. Como puede observarse, las estimaciones son en valor absoluto casi iguales pero de signo opuesto.

## Discusión

Mediante un modelo de serie temporal, se ha confirmado que la incidencia de la meningitis en España tiene un comportamiento estacional con una incidencia mayor en los meses de invierno y principio de la primavera, y con un descenso de la incidencia en los meses de verano, tal y como ya había sido observado de forma empírica<sup>17</sup>. Esto se podría interpretar por el hecho de que en invierno las personas, y en especial los niños, conviven más tiempo en recintos cerrados, y esto facilitaría el contagio. También al ser el invierno y el principio de la primavera una época donde las afecciones virales son más frecuentes, éstas harían bajar las defensas del organismo y, por tanto, sería una causa más para desarrollar la enfermedad.

Utilizando un análisis de intervención, aunque en nuestro caso fue más un análisis de datos atípicos, se observa que el primer coeficiente de la función de transferencia es positivo, lo que se interpreta como un incremento de la incidencia en la tercera cuatrimestre de 1996, debido fundamentalmente al aumento de casos declarados en el noroeste de España, que en el año 1997 se extendió a otras comunidades autónomas. Este escalón positivo de incidencia, o aumento prolongado, duró hasta la novena cuatrimestre de 1997. El segundo coeficiente de la función de transferencia es negativo y, aproximadamente, con el mismo valor absoluto que el primero, lo que nos indica que la incidencia volvió a los valores anteriores a 1996. Esto se puede interpretar como que la campaña de inmunización realizada en España contra la meningitis, a partir del otoño de 1997, ha sido efectiva, llegando a restablecer el comportamiento que tenía la incidencia de la enfermedad antes de la primavera de 1996.

Esta afirmación vendría reforzada por el hecho de que el aumento en la declaración de casos de meningitis que se observó al final de 1996, y sobre todo a principios de 1997, coincidió con un predominio de aislamientos de *N. Meningitidis* del serogrupo C. La vacunación masiva que siguió a este acontecimiento en casi todas las comunidades autónomas se realizó con

vacunas bivalentes A+C, y el descenso en la incidencia que siguió tras la intervención se debió fundamentalmente al menor número de casos ocasionados por el serogrupo C.

A pesar de que las vacunas contra los serogrupos A y C desarrollan una inmunidad de corta duración, ésta es al menos de 2 años y, por tanto, su efecto se ve reflejado en el estudio. Por otra parte, se podría argumentar que la disminución de la incidencia podría ser debida a que la definición de caso de meningitis ha sido más restrictiva a partir de 1997, pero esto sería compensado

por el hecho de que a causa de la alarma social que se produjo, la administración, y en general todos los profesionales de la sanidad, intensificaron los sistemas de vigilancia de la enfermedad, lo que contribuyó a una mejora en su declaración.

Los buenos resultados que se alcanzaron y el hecho de que la situación epidemiológica de esta enfermedad se puede calificar de emergente en Europa Occidental<sup>21</sup> y los Estados Unidos<sup>18</sup>, países de nuestro entorno geográfico y social, hace aconsejable seguir con la política de vacunación y no bajar la vigilancia.

---

## Bibliografía

1. Catalano R, Serxner S. Time series designs of potential interest to epidemiologists. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 724-731.
  2. Crabtree B, Ray S, Schmidt P, O'Connor P, Schmidt D. The individual over time: time series applications in health care research. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 241-260.
  3. Diggle PJ. Time series, a biostatistical introduction. Oxford: Clarendon Press, 1990.
  4. Helfenstein U. Box-Jenkins modelling of some viral infections diseases. *Stat Med* 1986; 5: 37-47.
  5. López del Val JA, Calvete HI, Carreter CA, Abaurrea J, Muniesa MP, García JR et al. Análisis de series temporales aplicado a la infección nosocomial. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 52-56.
  6. Murillo C. Métodos estadísticos de series temporales. Barcelona: SG Editores, 1994.
  7. Ríos M, García JM, Cubedo M, Pérez D. Análisis de series temporales en la epidemiología de la fiebre tifoidea en España. *Med Clín (Barc)* 1996; 106: 686-689.
  8. Ríos M, García JM, Sánchez JA, Pérez D. A statistical analysis of the seasonality in pulmonary tuberculosis. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 483-488.
  9. Zaidi A, Schnell D, Reynolds G. Time Series Analysis of syphilis surveillance data. *Stat Med* 1989; 8: 353-362.
  10. Box G, Jenkins G. Time series analysis forecasting and control. San Francisco: Holden Day, 1976.
  11. McLeod BJ, Craigon J. Time series analysis of plasma LH and FSH concentration as a method of assessing episodic secretion. *J Reprod Fert* 1985; 74: 575-587.
  12. Genazzani AD, Rodbard D, Forti G, Petraglia F, Baraghini GF, Genazzani AR. Estimation of instantaneous secretory rate of luteinizing hormone in women during the menstrual cycle and in men. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 573-581.
  13. Campbell MJ. Spectral analysis of clinical signals: an interface between medical statisticians and medical engineers. *Stat Meth Med Res* 1996; 5: 51-66.
  14. Murdoch AP, Diggle PJ, Dunlop W, Kendall-Taylor P. Determination of the frequency of pulsatile luteinizing hormone secretion by time series analysis. *Clin Endocrinol* 1985; 22: 341-346.
  15. Diggle PJ, Donnelly JB. A selected bibliography on the analysis of repeated measurements and related areas. *Austr J Stat* 1989; 31: 183-193.
  16. Cano R, García C, De Mateo S. Enfermedad Meningocócica. Situación en la temporada 1998-1999. *Bo Epidemiol* 1999; 17.
  17. Mateo S, Cano R, García C. Changing epidemiology of meningococcal disease in Spain, 1989-1997. *Eurosurveillance* 1997; 10: 71-74.
  18. 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).
  19. Gómez V, Maravall A. Estimation, prediction and interpolation for nonstationary series with the kalman filter. *J Am Stat Ass* 1994; 89: 611-624.
  20. Box G, Tiao G. Intervention analysis with applications to economic and environmental problems. *J Am Stat Ass* 1975; 70: 70-79.
  21. Hubert B, Caugant DA. Recent changes in meningococcal disease in Europe. *Eurosurveillance* 1997; 10: 69-71.
-