

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL PEDRO KOURI
DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGIA



TENDENCIAS Y PRONÓSTICO DE LA SÍFILIS Y LA BLENORRAGIA EN CUBA, 2011 – 2018.

Autor: Lic. Modesto Atencio Morales

Tutoras: Dra. Belkys Galindo Santana. DrC.

Dra. Marta Castro Peraza. DrC.

Asesor: Dr. Waldemar Baldoquín Rodríguez.

Tesis en opción al grado científico de máster en Epidemiología.

Cuba, La Habana 2018

“Lo que ahoga a alguien no es caerse al río, sino mantenerse sumergido en él”

Paulo Coelho.

Mi disertación escrita en opción al Título de Máster en Epidemiología se lo dedico con mucho cariño a mi padre, Modesto Atencio Castillo quién a través de sus sacrificios y esfuerzos fue el impulsor para el crecimiento profesional que hoy día mantengo. Gracias a su apoyo pude desarrollar todas las herramientas que me permiten mantenerme competitivo en el campo laboral. Estimado padre, con todo el cariño del mundo, siempre serás mi luz al final del túnel.

También agradezco a Elizabeth Córdoba y familia, quienes aun sin conocernos de tiempo, me facilitaron su apoyo incondicional para mi extranjería. Han sido y serán personas de bien, con un corazón dispuesto a ayudar, mis bendiciones para con la familia Córdoba Bazán.

Modesto Atencio Morales

Gracias a todos.

ABREVIATURAS

ITS:	Infecciones de transmisión sexual
OMS:	Organización Mundial de la Salud
YLD:	Años con discapacidad por año
DALY:	Años de vida ajustados por discapacidad
APS:	Atención Primaria de Salud
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana
HSH:	Hombres que sostienen relaciones sexuales con otros hombres
GASP:	Programa de vigilancia de la resistencia de los gonococos a los antimicrobianos
PEH:	Laboratorio de referencia de salud pública Inglaterra
CMI:	Concentración inhibidora mínima
HLaZiR:	Cepa de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> con resistencia de alto nivel a la azitromicina
TH1:	Linfocitos T helper 1
VDRL:	Investigaciones de laboratorio para enfermedades venéreas
RPR:	Reagina Plasmática Rápida
TPPA:	Aglutinación de partículas de <i>Treponema Pallidum</i>
MHA-TP:	Microhemaglutinación contra <i>Treponema Pallidum</i>
FTA-ABS:	Absorción de anticuerpos fluorescentes treponémicos
TPHA:	Hemaglutinación contra <i>Treponema pallidum</i>
DNE:	Dirección nacional de estadística
MINSAP:	Ministerio De Salud Pública
EDO:	Enfermedades de declaración obligatoria
ONEI:	Oficina nacional de estadística e información
R²:	Coefficiente de determinación
ARIMA:	Autorregresivos integrados de medias móviles
SIG:	Sistema de información geográfica
CDC:	Centro de control de enfermedades
AR:	Autorregresivo
I:	Integrado
MA:	Medias móviles

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional ecológico de series cronológicas, con el objetivo de determinar la variación, tendencia de las notificaciones de casos nuevos de sífilis y blenorragia en Cuba del 1 de enero de 2011 al 31 de diciembre de 2017 y el pronóstico para el 2018. Se utilizó la metodología diseñada por George Box y Gwilym Jenkins (Box-Jenkins), de modelos autorregresivos integrados de medias móviles (ARIMA), para el tratamiento de series temporales. Se demostró que la sífilis mantuvo un comportamiento creciente y sostenido en el tiempo, con variación estacional poco significativa, la blenorragia mostró una reducción en el número de casos notificados, por ende una tendencia decreciente. Los modelos pronóstico no identificaron cambios en la tendencia de estas infecciones para el año 2018. Se pronostica similar comportamiento al observado en años anteriores, sujeto a la estacionalidad reportada por estas entidades. Se estudiaron las localidades con mayor incidencia de estas patologías a través del análisis temporo espacial por el sistema de información geográfica QGIS, se constató al municipio Bolivia en Ciego de Ávila como el más afectado por el *Treponema pallidum* y en la provincia Mayabeque al municipio Melena del Sur, con respecto a la infección por *Neisseria gonorrhoeae*.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA

ABREVIATURAS

RESUMEN

Pág.

CAPÍTULOS

I	INTRODUCCIÓN	1-4
II	MARCO TEÓRICO	5-23
III	MATERIAL Y MÉTODO	24-31
IV	RESULTADOS y DISCUSIÓN	32-46
V	CONCLUSIONES	47
VI	RECOMENDACIONES	48
VII	BIBLIOGRAFÍA	49-56
VIII	ANEXOS	57-60

INTRODUCCIÓN

Se estima que todos los años se registran 357 millones de casos nuevos de cuatro tipos de infecciones de transmisión sexual (ITS) en personas de entre 15 y 49 años: infección por *Clamidia trachomatis* (131 millones), *Trichomonas vaginalis* (142 millones), *Neisseria gonorrhoeae* (78 millones) y *Treponema pallidum* (6 millones).¹

En todas las sociedades, las infecciones de transmisión sexual forman parte de las enfermedades infecciosas más comunes. En la actualidad, son más 30 las infecciones transmitidas con frecuencia por esta vía. La inmunidad a las ITS es rara, por lo que las reinfecciones son frecuentes, y la elaboración de vacunas ha resultado sumamente difícil; las únicas vacunas disponibles en el mercado se dirigen contra el virus de la hepatitis B y el virus del papiloma humano VPH.²⁻³

En esta investigación abordamos la sífilis y la blenorragia, como ITS con marcadas consecuencias económicas, sociales y sanitarias, cuyos orígenes se discuten desde hace décadas. La sífilis es una enfermedad muy extendida, causada por la bacteria *Treponema pallidum*, la susceptibilidad para el hombre es universal, sin tratamiento presenta graves repercusiones mucocutáneas, óseas, cardiovasculares y en el sistema nervioso. La situación epidemiológica actual a nivel global de la sífilis, suele ser muy variable, su magnitud se está incrementando aún en lugares donde se le consideraba bajo control⁴.

La mayor importancia, que tiene la sífilis para la salud pública es su capacidad de transmisión de una mujer gestante infectada a su hijo, así como el riesgo aumentado de las úlceras genitales para la transmisión y adquisición de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana VIH. En los países en desarrollo, de 3% a 15% de las mujeres en edad reproductiva padecen sífilis. Cerca de 30% de las embarazadas con sífilis darán a luz a un bebé muerto, y otro 30% a un bebé vivo con sífilis congénita, una enfermedad que acarrea una tasa de mortalidad de hasta 50%.⁴⁻⁵

La blenorragia, infección causada por la bacteria *Neisseria gonorrhoeae*, diplococo gram negativo, conocida y diferenciada de la sífilis desde los tiempos de Galeno hoy día es considerada como una de las infecciones de transmisión sexual priorizadas, que requiere una acción global para su control debido a su extraordinaria capacidad para desarrollar resistencia a casi todos los antibióticos que se utilizan para el tratamiento de primera línea.⁶

La blenorragia sigue siendo una de las principales prioridades de salud pública a nivel mundial. En el 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que había 78 millones de casos entre adultos en todo el mundo, incluyendo 35.2 millones en la región de la OMS en el Pacífico Occidental, 11.4 millones en la región de Asia Sudoriental, 11.4 millones en la región de África, 11 millones en la región de las Américas, 4.7 millones en la región de Europa y 4.5 millones en la región del Mediterráneo Oriental. Según el estudio de la carga mundial de la enfermedad del 2013, la gonorrea es responsable de 225,400 años con discapacidad por año (YLD) y 313,900 años de vida ajustados por discapacidad (DALY).⁷

En Cuba, antes de 1962, la atención a las ITS, era brindada principalmente por dermatólogos, en dispensarios existentes para el tratamiento de enfermedades venéreas y lepra. En dicho año, se pone en vigor el primer programa nacional para el control de la sífilis, llevado a cabo por el departamento de dermatología sanitaria, sin embargo, tenía insuficiente cobertura para la atención de la población y no estaba vinculado a la atención primaria de salud. En 1972 se establece un nuevo programa nacional de control de la sífilis, con enfoque diferente y sustentado en las acciones de búsqueda de casos a través de la investigación y el análisis epidemiológico. Para 1981 surge el programa nacional de prevención y control de la gonorrea, con el propósito de mediante el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, disminuir sus complicaciones.⁸

Desde el año 1997 se comenzó a trabajar el plan intersectorial para la educación, prevención y control de las ITS/VIH/Sida lo que ha permitido que los organismos y organizaciones desarrollen de una manera concreta y específica un conjunto de acciones con énfasis en la educación y prevención.⁸

Tomando como referencia los planes estratégicos ITS/VIH/Sida 2001, 2007 y 2014, se rescata que partir del año 2000, se produjo una disminución promedio de 23.7 % en el reporte de casos de sífilis, alcanzando la mayor reducción (40 %) en el año 2005. Por otra parte, la blenorragia desde el año 2000 mantiene un comportamiento promedio descendente de 16.5 % y a partir del 2009 comienza a aumentar ligeramente su reporte.⁸⁻⁹

Actualmente existe una tendencia al aumento de la sífilis desde el año 2012 que se mantiene hasta el 2016, en la cual se reporta una tasa de incidencia de 44,6 por cien mil habitantes. En el caso de la blenorragia este comportamiento decrece al cierre del 2014, para mantener una tasa al 2016 de 31,6 por cien mil habitantes.¹⁰

Justificación

En estos últimos años, los estudios con relación al comportamiento de la sífilis y la blenorragia en Cuba son limitados, por lo que, la presente investigación contribuye a ampliar los conocimientos referentes a estas dos entidades. Se considera de interés por el hecho de que a casi tres décadas de las incidencias más altas reportadas de estas infecciones y la puesta en marcha de planes estratégicos y acciones específicas, todavía continúa siendo un problema de salud pública importante.

Con los elementos antes descritos, que hacen referencia a la situación actual de la sífilis y la blenorragia en la población cubana y en el contexto internacional, se hace necesario profundizar en estas temáticas a fin de seguir aportando elementos cruciales que insten a su control.

Todos estos abordajes nos llevan a plantear la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la variación, tendencia y pronóstico de los reportes de sífilis y blenorragia en Cuba en el periodo de 2011 a 2018?

Objetivos de la investigación

Objetivo general

Determinar la variación, tendencia de las notificaciones de casos nuevos de sífilis y blenorragia en Cuba de 2011 a 2017 y pronóstico para el 2018.

Objetivos específicos

- Determinar las tendencias de la sífilis y la blenorragia en Cuba 2011 – 2017.
- Estimar el pronóstico de la sífilis y la blenorragia en Cuba para el año 2018.
- Analizar la distribución temporo - espacial por provincias y municipios de la sífilis y la blenorragia en Cuba.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes históricos de la sífilis

Desde hace décadas se discuten los orígenes de la sífilis. El estudio de los esqueletos que han aparecido enterrados en América, Europa, Asia y África puede haber resuelto esta discusión. Parece probable que la enfermedad que ahora conocemos como sífilis haya evolucionado a partir de la frambesía y más recientemente del bejel. Cada enfermedad determina alteraciones óseas características. Las primeras evidencias de enfermedad treponémica se han encontrado en África, diseminándose de esta zona hacia América a través de Asia. Cuando Colón navegó hacia América, la sífilis estaba bien establecida en el nuevo mundo. Por el contrario, no existen datos de sífilis en Europa antes de Colón, ni tampoco en África ni Asia. Por tanto es posible que la tripulación de Colón adquiriera esta enfermedad del nuevo mundo y la introdujera en el viejo mundo al regresar a sus hogares. ¹¹

La pandemia de sífilis comienza en Europa, cuando Colón regresase del nuevo mundo. Por aquel entonces, la sífilis era mucho más virulenta y se gana el sobrenombre de "la gran plaga", para distinguirla de otras enfermedades virulentas, con manifestaciones cutáneas como la viruela. Aparte de los nombres morbo gálico y la gran plaga, la enfermedad también se conoce como lúes, la gran imitadora, la gran impostora y el mal napolitano. Schaudinn y Hoffman descubren en 1905 la bacteria *Treponema pallidum*, causante de la sífilis. Se les atribuye a Landsteiner y Wasserman (1906 -1910), la detección de la sífilis bajo microscopia de campo oscuro. Los tratamientos para la sífilis en la era anterior a la penicilina incluían la quema de las llagas con hierros incandescentes, la aplicación de ungüentos con mercurio en las heridas o en otras partes del cuerpo, la administración de mercurio por vía oral y el tratamiento con arsénico, incluyendo la arsfenamina. ¹²

El descubrimiento de que la bacteria *Treponema pallidum* es termolábil, lleva al psiquiatra Vienés Wagner a desarrollar la terapia antipalúdica, la cual implica inocular el agente causal del paludismo a los pacientes con sífilis, lo que les permite experimentar perfectamente entre 10 y 12 paroxismos febriles, y después tratarlos con quinina. La sífilis continua siendo frecuente hasta el advenimiento de la penicilina descubierta en 1928 utilizada por primera vez para tratar la sífilis en 1943, y su empleo se extiende durante la post guerra. La incidencia de sífilis disminuye drásticamente en la década de 1950, seguido de un modesto repunte hacia mediados de la década de 1980. Al final de la década de 1990, la enfermedad vuelve a surgir en las grandes ciudades. ¹²

Sífilis

La sífilis es una infección crónica generalizada causada por el *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*, la cual se transmite por vía sexual y se caracteriza por episodios de actividad separadas por periodos de latencia. ¹³

Microbiología

Treponema pallidum y otros treponemas patógenos relacionados con esta especie son espiroquetas delgadas enroscadas (0,1 a 0,2 μm) con extremos rectos puntiagudos. En cada uno de ellos se insertan tres flagelos periplásmicos. Estas espiroquetas son incapaces de desarrollarse en los cultivos acelulares. Se puede lograr un crecimiento limitado de estos microorganismos en cultivos con células epiteliales de conejo, pero la replicación es lenta. El motivo de esta incapacidad de cultivar *Treponema pallidum* in vitro es que esta bacteria no realiza el ciclo de ácidos tricarboxílicos y dependen de las células hospedadoras para la obtención de todas las purinas, pirimidinas y la mayor parte de los aminoácidos. Además, las espiroquetas son anaerobias y extremadamente sensibles a la toxicidad por el oxígeno. ¹¹

Patogénesis

Las espiroquetas pasan a través de la mucosa indemne y la abrasión microscópica en la piel, entran en los vasos linfáticos y la sangre al cabo de algunas horas y producen una infección generalizada y focos metastásicos antes que se presente una lesión primaria. Las espiroquetas se dividen localmente y dan por resultado una respuesta inflamatoria del huésped y la formación del chancro, sea una sola lesión o, con menos frecuencia, múltiples lesiones. La inmunidad celular tiene gran importancia en la cicatrización de las lesiones iniciales y el control de la infección de tipo TH1 (linfocitos T helper 1). La sífilis primaria es la etapa más contagiosa de la enfermedad. La sífilis tardía básicamente es una enfermedad vascular y las lesiones ocurren secundarias a endarteritis obliterativa de las arteriolas terminales y las arterias pequeñas y por los cambios inflamatorios necróticos resultantes.¹⁴

Exposición al *Treponema pallidum*

En general, la sífilis se adquiere por vía sexual, cuando una persona entra en contacto con las lesiones sifilíticas de otra persona. En los adultos estas lesiones infecciosas, como chancros, condilomas y placas mucosas, pueden estar presentes en cualquier parte del cuerpo, pero generalmente se encuentran alrededor de las zonas genitales, anales y orales. El contacto directo con las lesiones infecciosas durante el sexo oral, vaginal, anal o durante otras actividades sexuales puede provocar la inoculación y la infección. La sífilis también puede contraerse por contacto no sexual, como por transfusión de sangre, inoculación accidental en el entorno laboral (laboratorio clínico, centro de tatuajes) o por exposición intrauterina.¹²

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la sífilis varían según la fase en la que la enfermedad se encuentre en el cuerpo del paciente. La enfermedad puede tardar años en manifestar síntomas externos, todo depende de la evolución de la infección que pasa a través de etapas:

Fase primaria: generalmente, la primera manifestación clínica de la sífilis es una lesión en el punto de entrada del agente, después de un período de incubación de aproximadamente tres semanas (10-90 días). Dicha lesión (generalmente única) inicia como una mácula rojiza que se transforma rápidamente en pápula y eventualmente se ulcera. En la mayoría de casos, las infecciones primarias se presentan con una úlcera indolora llamada chancro sifilítico; pero también dicha lesión puede encontrarse oculta en el recto, en el canal vaginal, en el cérvix o en la orofaringe; por lo que la persona será asintomática. En este estadio, los ganglios linfáticos son indoloros, su consistencia es gomosa, de tamaños pequeños o levemente agrandados y, no supuran. Si no reciben el tratamiento específico, el chancro desaparece después de cuatro a seis semanas. Durante este estadio primario, el *Treponema pallidum* se disemina, pudiendo presentarse los siguientes síntomas: dolor de garganta, malestar general, cefalea, pérdida de peso, fiebre y dolor musculoesquelético.¹⁵

Fase secundaria: Se produce de tres a doce semanas después de la aparición del chancro. Se caracteriza por la presencia de lesiones cutáneas que aparecen durante este período: la roséola sifilítica y lesiones papulosas. La primera es una erupción cutánea que inicia como una débil erupción macular de color rosado ubicada en tórax, abdomen y en las áreas de flexión de los miembros superiores. Gradualmente, se tornan de color rojo cobrizo y se extienden al resto del cuerpo, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies. No es pruriginosa ni dolorosa, puede acompañarse de linfadenopatía. La duración de las lesiones suele ser desde pocos días hasta semanas y desaparecen espontáneamente, aunque hasta una cuarta parte de los pacientes pueden presentar recurrencias durante el primer año. Pueden aparecer otras manifestaciones de sífilis secundaria como condilomas planos, localizados en la zona perianal, regiones genitales, axilas y otros pliegues corporales; y lesiones en la mucosa oral (manchas rojas u opalinas delimitadas). Con cierta frecuencia se presenta malestar general, mialgias, pérdida de apetito, trastornos gastrointestinales, ronquera, pérdida ligera de peso y leve aumento de la temperatura corporal.¹⁵

Las lesiones desaparecen espontáneamente en dos a seis semanas; pero las espiroquetas persisten si la persona infectada no recibe tratamiento, dando lugar a la fase latente.¹⁵

Fase Latente: se caracteriza por ser un período asintomático, que se produce antes que los pacientes presenten manifestaciones clínicas de sífilis terciaria. Puede durar entre cinco y cincuenta años. Durante esta fase el diagnóstico de sífilis puede realizarse únicamente a través de pruebas serológicas. Teniendo en cuenta el tiempo de duración, este periodo se divide en: sífilis latente temprana (menos de un año de duración); sífilis latente tardía (duración mayor de un año) o; de tiempo indeterminado. En los primeros años de su latencia, pueden reaparecer las lesiones de la piel y mucosas. Sin tratamiento, el 25 a 30% de las personas infectadas desarrollan manifestaciones clínicas de sífilis terciaria. El riesgo de transmitir sexualmente la sífilis durante este estadio es bajo y debe tenerse especialmente en cuenta en las mujeres embarazadas.¹⁵

Fase terciaria: etapa que se desarrolla años después de la infección primaria en pacientes no tratados o tratados inadecuadamente. Las manifestaciones de la sífilis terciaria son cardiovasculares y neurológicas con compromiso de grandes vasos y válvulas cardíacas, lesiones mucocutáneas llamadas gomas sífilíticas que se pueden encontrar en piel, mucosas del paladar, faringe, tabique nasal y lesiones óseas que comprometen principalmente los huesos largos. En esta etapa, la enfermedad no es trasmisible y los test no treponémicos pueden estar no reactivos. Además los treponemas son difíciles de encontrar y se entiende que las lesiones son producto de una reacción de hipersensibilidad¹⁶

Pruebas diagnósticas:

Microscopia: dado que el *Treponema pallidum* es demasiado fino para visualizarlo con microscopia óptica, se debe emplear la microscopía de campo oscuro.¹¹

II. MARCO TEÓRICO

La muestra ideal para la microscopía de campo oscuro es el exudado de las lesiones, como el chancro, condiloma plano y lesiones mucosas, ya que contienen gran cantidad de treponemas; también pueden observarse a partir del material aspirado de los ganglios linfáticos. La muestra debe ser lavada con suero salino sin aditivos bactericidas. El treponema aparecerá moviéndose en espiral con una ondulación característica sobre su punto medio. Es importante señalar que, en las lesiones bucales o anales es difícil diferenciar esta entidad de otros treponemas no patógenos.¹⁷

Dadas las limitaciones de la microscopía de campo oscuro, una prueba de mayor utilidad en la detección de *Treponema pallidum* es la prueba de anticuerpos fluorescentes directos. Se utilizan anticuerpos treponémicos marcados con fluorescencia para teñir bacterias. La sífilis se diagnostica en la mayor parte de los pacientes mediante las pruebas serológicas. Se utilizan generalmente dos tipos de pruebas, las biológicamente inespecíficas (no treponémicas) y las pruebas treponémicas específicas.¹¹

Pruebas no treponémicas: Estas pruebas detectan anticuerpos no treponémicos de tipo inmunoglobulina M (IgM) y anticuerpos IgG contra el material lipídico liberado de la célula huésped. Su principal uso es como pruebas diagnósticas de tamización y seguimiento del tratamiento. Las más usadas son el VDRL por sus siglas traducidas al español; investigaciones de laboratorio para enfermedades venéreas y la reagina plasmática rápida por sus siglas en inglés (RPR).¹⁸

Las pruebas VDRL y RPR empiezan a ser reactivas entre cuatro y cinco semanas tras la infección, con una sensibilidad del 100% en aproximadamente doce semanas y se vuelven no reactivas en 25 a 30% de los casos durante la sífilis latente tardía. En la mayoría de las personas que siguen el tratamiento adecuado, las pruebas no treponémicas se volverán no reactivas.

II. MARCO TEÓRICO

En las personas tratadas debido a sífilis primaria, las pruebas no treponémicas se vuelven no reactivas en el 60% de los pacientes en cuatro meses y en casi todos los pacientes en doce meses. En personas tratadas por sífilis secundaria, los resultados de las pruebas suelen volverse no reactivos entre doce y veinticuatro meses después del tratamiento. En algunos individuos, los anticuerpos no treponémicos pueden persistir en niveles bajos durante largos periodos, en lo que se denomina reacción serorápida, la cual es más común en las personas infectadas por VIH.¹²

Pruebas treponémicas: usan como antígeno *Treponema pallidum* y detectan anticuerpos contra los componentes celulares del treponema; su mayor utilidad es distinguir los falsos positivos y negativos de las pruebas no treponémicas y establecer el diagnóstico. Se usan como pruebas confirmatorias.¹⁷

Pruebas serológicas treponémicas que emplean todo el microorganismo o fragmentos de *T. pallidum*:

- Aglutinación de partículas de *T. Pallidum* (TPPA).
- Microhemaglutinación contra *T. Pallidum* (MHA-TP).
- Absorción de anticuerpos fluorescentes treponémicos (FTA-ABS).
- Hemaglutinación contra *T. Pallidum* (TPHA).
- Inmunoensayo enzimático treponémico (EIA).¹²

En esencia, un resultado reactivo en una prueba treponémica descarta la posibilidad de una reacción biológica falso positiva en una prueba no treponémica. Un resultado reactivo en una prueba no treponémica seguido de un resultado reactivo en una prueba treponémica confirma el diagnóstico de sífilis.¹²

Puesto que el acceso a los laboratorios generalmente no es posible en muchas áreas remotas de los países en desarrollo, debido a la distancia que se debe recorrer para

llegar a ellos y, además, el transporte de la sangre o el suero se hace también difícil, varios estudios demostraron que las pruebas rápidas para el diagnóstico de sífilis se pueden recomendar en caso de que no se cuente con pruebas no treponémicas, como prueba inicial para definir el seguimiento del paciente.¹⁷

Tratamiento

Es necesario lograr un nivel treponémico de los antimicrobianos en el suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR), para brindar un tratamiento efectivo de la sífilis. Un nivel de penicilina mayor que 0,018 miligramos (mg) por litro se considera suficiente, y debe mantenerse por al menos siete a diez días en la sífilis temprana y por un período mayor en la sífilis tardía.¹⁹

Régimen de tratamiento para la sífilis temprana: Sífilis primaria, secundaria, o latente menor de dos años de duración.

Régimen recomendado:

En adultos y adolescentes con sífilis temprana sin tratamiento, la guía de las ITS de la OMS, recomienda penicilina G benzatínica 2.4 millones de unidades, dosis única por vía intramuscular (IM).

Régimen alternativo:

Bencilpenicilina procaína, 1,2 millones de unidades por vía intramuscular, diariamente durante 10 – 14 días consecutivos.

Régimen alternativo para pacientes no gestantes alérgicas a la penicilina:

Doxiciclina, 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 14 días o ceftriaxona por vía intramuscular una vez al día durante 10-14 días, o, en circunstancias especiales, dos gramos de azitromicina vía oral dosis única.

Régimen alternativo para pacientes gestantes alérgicas a la penicilina:

Eritromicina 500 mg por vía oral cuatro veces al día durante 14 días o ceftriaxona por vía intramuscular una vez diariamente durante 10 -14 días o azitromicina dos gramos vía oral dosis única.²⁰

Régimen de tratamiento para la sífilis latente tardía:

Régimen recomendado:

Bencilpenicilina benzatínica, 2,4 millones de unidades por vía intramuscular, una vez por semana por tres semanas consecutivas. El intervalo entre dosis consecutivas de penicilina benzatínica no debería superar los 14 días.

Régimen alternativo:

Bencilpenicilina procaína, 1,2 millones de unidades por vía intramuscular, una vez al día por 20 días consecutivos.

Régimen alternativo para pacientes no gestantes alérgicas a la penicilina:

Doxiciclina, 100 mg por vía oral, dos veces al día durante 30 días.

Régimen alternativo para pacientes gestantes alérgicas a la penicilina:

Eritromicina, 500 mg por vía oral, cuatro veces al día durante 30 días.²⁰

Régimen de tratamiento para la neurosífilis:

Régimen recomendado:

Bencilpenicilina acuosa, 12 a 24 millones de unidades por inyección endovenosa, administrada diariamente en dosis de 2 a 4 millones de unidades, cada cuatro horas durante 14 días.¹⁹

Régimen alternativo:

Bencilpenicilina procaína, 1,2 millones de unidades por vía intramuscular, una vez al día, y probenecid, 500 mg por vía oral, cuatro veces al día, ambos agentes deben administrarse durante 10 a 14 días. Este régimen sólo debe utilizarse en pacientes en quienes se tenga la certeza de que cumplirán con el régimen ambulatorio.

Régimen alternativo para pacientes no gestantes alérgicas a la penicilina:

Doxiciclina, 200 mg por vía oral, dos veces al día durante 30 días o tetraciclina, 500 mg por vía oral, cuatro veces al día durante 30 días.¹⁹

Antecedentes históricos de la blenorragia

La enfermedad gonocócica se conoce desde los tiempos de Galeno (siglo II a. C.), se reconoce como infección de transmisión sexual en el siglo XIII, pero hubo que esperar hasta el siglo XIX para que se diferenciara de la sífilis.²¹

Durante algún tiempo los médicos consideraron la sífilis y la gonorrea como dos manifestaciones de una misma enfermedad. Al refuerzo de esta idea contribuyó John Hunter (1728-1793). El cual se inyectó a sí mismo fluido obtenido de la uretra de afectados de gonorrea. Él observó la formación de un chancro y, semanas después, los síntomas de una sífilis secundaria. Creyó, pues, que había demostrado que se trataba de la misma enfermedad. Sin embargo, el también británico Bell (1728-1793) mantuvo que se trataba de dos enfermedades diferentes cuyo origen estaba en un mismo "virus". En la misma época, el médico francés Jean-François Hernández realiza una serie de inoculaciones de gonorrea a varios prisioneros y no observa la aparición de un solo caso de sífilis. Asimismo, Philippe Ricord en 1883, había inyectado con gonorrea a varios centenares de voluntarios entre los que no se produjo tampoco ni un solo caso de sífilis. Parece que para una mayoría se trataba de dos enfermedades. El problema es que no se habían descubierto los gérmenes responsables de cada una de ellas. El Dr. Albert Ludwig Sigismund Neisser, dermatólogo, sifilólogo y bacteriólogo alemán (1855-1916) aísla en 1879 la causa de la gonorrea al descubrir el gonococo, llamado *Neisseria gonorrhoeae*, en su honor.²²

Blenorragia

Infección bacteriana de transmisión sexual causada por *Neisseria gonorrhoeae*, que infecta principalmente el epitelio cilíndrico de las superficies mucosas causando uretritis en los hombres, endocervicitis y uretritis en las mujeres. Otros sitios de infección primaria incluyen el recto, la faringe y la conjuntiva.³⁻²³

Microbiología

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo gramnegativo, no móvil, que no forma esporas y crece aislado o en pares (es decir, en forma de monococo y diplococo, de manera respectiva). Es un agente patógeno exclusivo de seres humanos y posee en promedio tres copias de genoma por unidad cocica; esta poliploidía permite un alto nivel de variaciones antigénicas y de supervivencia del microorganismo en un hospedador. Los gonococos, como todas las restantes especies de *Neisseria*, son oxidasa positivos. Se diferencian de otras neisserias por su capacidad de crecer en medios selectivos y de utilizar glucosa, pero no maltosa, sacarosa o lactosa.¹³

Patogénesis

Neisseria gonorrhoeae se adhiere a las células epiteliales de las mucosas (uretral, endocervical, conjuntival, faríngea o rectal) mediante los *pili* y la proteína II. Únicamente las bacterias con *pili* son capaces de producir infección. La adhesión puede ser parcialmente bloqueada por la secreción de anticuerpos locales contra los principales epítomos de los *pili* y las otras proteínas de la membrana, mientras que se ve facilitada por la producción de IgA proteasa. Para que el gonococo pueda crecer y reproducirse en las superficies mucosas es necesario que sea capaz de captar el hierro extracelular. Ésta es la función específica de las proteínas fijadoras de hierro. Las cepas de gonococo sin esta capacidad tienden a producir infecciones asintomáticas. Una vez fijado al epitelio, el gonococo penetra hasta el espacio subepitelial mediante un proceso de endocitosis intracelular iniciado por la proteína I y también por paso entre las células epiteliales. Durante este proceso aparecen las bacterias P-, es decir, sin *pili*, que pueden presentar también variaciones antigénicas. Estos cambios condicionan un mejor crecimiento *in vivo* y una mayor capacidad de diseminación, puesto que las células no piliadas tienden a desprenderse con mayor facilidad y las variaciones antigénicas evitan la acción de los anticuerpos neutralizantes específicos.²³

Los componentes del peptidoglicano de la pared bacteriana poseen una función citotóxica, con activación de la cascada del complemento y liberación de TNF- α (factor de necrosis tumoral), contribuyendo a la reacción inflamatoria característica de la enfermedad gonocócica.²³

Manifestaciones clínicas

Las infecciones gonocócicas pueden dar lugar a numerosos síndromes clínicos específicos y cada uno de ellos tiene sus propias manifestaciones, diagnóstico diferencial y evaluación recomendada. Las principales manifestaciones clínicas de la infección gonocócica se comentan de modo separado:

Gonorrea urogenital en hombres

La uretritis gonocócica en hombres se caracteriza típicamente por un exudado uretral purulento y disuria. El periodo de incubación usual es de dos a seis días. Una pequeña minoría de hombres que contraen la infección uretral, generalmente estimada en el 1 al 10% y que varía con el auxotipo o serotipo de la cepa infecciosa, permanecen asintomáticos. La exploración física revela típicamente un exudado uretral purulento, generalmente manifiesto de modo espontáneo, pero en ocasiones se requiere comprimir la uretra para obtenerlo. En ocasiones hay eritema del meato.³

Gonorrea del tracto inferior de las mujeres

El sitio de infección primaria en las mujeres es el canal endocervical. No se conoce de modo preciso la proporción de mujeres infectadas que llegan a tener síntomas, sin embargo, es más común que la infección de desarrolle de forma asintomática. La gonorrea del tracto genital inferior en las mujeres puede asociarse con un sangrado vaginal anormal, que se manifiesta típicamente en forma de metrorragia, escaso sangrado intermenstrual o manchado poscoital. *Neisseria gonorrhoeae* causa en ocasiones disuria, y puede aislarse en hasta el 80% de las mujeres con gonorrea; sin

embargo la uretra es rara vez la única localización infectada, excepto en mujeres que han sido sometidas a histerectomía. En una minoría de mujeres, la exploración física es llamativa por un exudado cervical purulento o mucopurulento, edema cervical o un sangrado vaginal fácilmente inducido, signos de cervicitis mucopurulenta. En las infecciones no complicadas se puede en ocasiones exprimir un exudado purulento a partir del conducto de una glándula de bartolino, cerca del introito vaginal en la pared externa, o de las glándulas de skene, adyacentes al meato uretral.³

Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la gonorrea se establece mediante la detección de *Neisseria gonorrhoeae* en las secreciones.

Gonorrea en hombres sintomáticos con secreción uretral: tinción de gram del frotis, seguida de examen microscópico en busca de diplococos intracelulares gramnegativos en los leucocitos polimorfonucleares. En las mujeres, sin embargo, el examen del frotis de la secreción cervicouterina solo detecta 40% a 60% de las muestras con cultivo positivo, lo que podría ser una indicación del menor número de gonococos en las mujeres. Además, pueden presentarse resultados falsos positivos y la especificidad (80% a 95%) dependerá de la experiencia del microscopista. El examen microscópico directo no se recomienda para el diagnóstico de las infecciones rectales y faríngeas, debido a la gran concentración de otros microorganismos en la muestra y a la escasa sensibilidad. Durante decenios, el cultivo de *Neisseria gonorrhoeae* se ha considerado el método de referencia para el diagnóstico tanto de la gonorrea genital como de la extragenital. El cultivo es sensible y sumamente específico en circunstancias optimizadas. A lo largo de los dos últimos decenios, se han desarrollado e introducido las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN o PCR) para la detección específica de ácido desoxirribonucleico (DNA) o ácido ribonucleico (RNA) de *Neisseria gonorrhoeae*.²⁴

Estas determinaciones son, en general, más sensibles que el cultivo para el diagnóstico de la gonorrea, especialmente en el caso de las muestras faríngeas y rectales.²⁴

Tratamiento

Infecciones gonocócicas genitales y anorrectales:

Las guías de las ITS de la OMS recomiendan que los datos de resistencia local determinen la elección del tratamiento (tanto para la terapia dual como para la terapia única). En entornos donde los datos de resistencia local no están disponibles, se sugiere la terapia dual sobre terapia individual para personas con infecciones gonocócicas genitales y anorrectales.²⁵

Terapia dual

Uno de los siguientes:

- Ceftriaxona 250 mg por vía IM, como dosis única, más azitromicina un gramo por vía oral como dosis única.
- Cefixima 400 mg por vía oral como dosis única más, azitromicina un gramo por vía oral como dosis única.²⁵

Terapia individual

Uno de los siguientes, según datos recientes de resistencia local que confirman susceptibilidad al antimicrobiano:

Ceftriaxona 250 mg IM como dosis única

- Cefixima 400 mg por vía oral como dosis única
- Espectinomomicina dos gramos IM como dosis única.

Infecciones gonocócicas orofaríngeas

En adultos y adolescentes con infecciones gonocócicas orofaríngeas, las guías de las ITS de la OMS sugiere una terapia dual sobre la terapia individual.

Terapia dual

Uno de los siguientes:

- Ceftriaxona 250 mg por vía intramuscular como dosis única, más azitromicina un gramo por vía oral como dosis única.
- Cefixima 400 mg por vía oral como dosis única más, azitromicina un gramo por vía oral como dosis única.

Terapia individual

Basado en datos recientes de resistencia local que confirmen la susceptibilidad al antimicrobiano:

- Ceftriaxona 250 mg IM en dosis única.

Observaciones: Se han observado fracasos después del tratamiento único para gonococo en infecciones orofaríngeas y, por lo tanto, se sugiere la terapia dual en lugar de la terapia única.²⁵

Retratamiento de infecciones gonocócicas después del fracaso del tratamiento

Si se produjo un fracaso del tratamiento y hay datos de resistencia disponibles, vuelva a tratarlo de acuerdo a la susceptibilidad. Si la falla del tratamiento ocurrió después de una terapia dual recomendada por la OMS, vuelva a tratar con una de las siguientes terapias duales:

- Ceftriaxona 500 mg IM en una dosis única más, azitromicina dos gramos por vía oral como una sola dosis.
- Cefixima 800 mg por vía oral como dosis única más, azitromicina dos gramos por vía oral como una sola dosis.
- Gentamicina 240 mg IM en una dosis única más, azitromicina dos gramos por vía oral una sola dosis.
- Espectinomicina dos gramos IM como dosis única (si no es una infección orofaríngea) más, azitromicina dos gramos por vía oral como dosis única.²⁵

Panorama actual de la sífilis

Actualmente la situación epidemiológica mundial de la sífilis es muy variable, su magnitud se está incrementando aún en lugares donde se le consideraba bajo control, como son algunas regiones de Europa oriental y occidental, en los que ha producido un incremento de la incidencia en los últimos años.¹⁵

La sífilis ha resurgido en Europa, América del Norte y China. En los países europeos, se han notificado brotes de sífilis en poblaciones con comportamientos sexuales de alto riesgo, en particular en hombres que sostienen relaciones sexuales con otros hombres (HSH), profesionales del sexo y consumidores de drogas. En el Reino Unido, los diagnósticos de sífilis infecciosa (primaria, secundaria y temprana latente) en las clínicas de medicina genitourinaria aumentaron notablemente al pasar de menos de 200 en 1996 a más de 1 400 en 2005. Una serie de brotes ocurridos en el Reino Unido acentuaron este aumento; el mayor de ellos surge en Londres en 2001, y desde entonces continúan aumentando las tasas de infección, en particular entre los varones jóvenes. En América del Norte el número de casos infecciosos de sífilis notificados desciende, en el año 2000, a su tasa más baja desde que comienza la notificación nacional, en 1941. No obstante, en 2001 la situación cambia drásticamente, el número de casos comienza a elevarse y desde entonces ha seguido aumentando cada año.²⁶

La mayor importancia que tiene la sífilis para la salud pública sigue siendo su capacidad de transmisión de una mujer gestante infectada a su hijo, durante cualquier momento de la gravidez, lo que puede originar elevadas tasas de mortalidad perinatal e infantil. Si bien las Américas como región no ha eliminado aún la transmisión materno infantil de la sífilis como problema de salud pública, se advierte que los nuevos casos de sífilis congénita se duplicaron desde el 2010, cuando se reportaron 10.850 casos, y muestran un aumento sostenido desde entonces. En 2015, se estima que nacieron 22.400 niños con sífilis congénita.²⁷

Panorama actual de la blenorragia

La resistencia del microorganismo *Neisseria gonorrhoeae* a los antibióticos, ha aumentado rápidamente en los últimos años y ha limitado las opciones de tratamiento. El desarrollo de una menor sensibilidad de la gonorrea a la opción terapéutica de “última línea” (cefalosporinas), junto con la resistencia a los antimicrobianos revelada anteriormente con respecto a las penicilinas, sulfamidas, tetraciclinas, quinolonas y macrólidos convierten a la gonorrea hoy día en un organismo polifarmacorresistente, detectado en 77 países.^{7- 28 -29}

Son varios los países que han declarado casos de gonorrea que no responden a las recomendaciones terapéuticas actuales entre los que destacan Australia, Francia, Japón, Noruega, el Reino Unido y Suecia.^{29 -30}

En algunos países, sobre todo en los de ingresos altos, donde la vigilancia es mejor, se están detectando casos intratables con todos los antibióticos conocidos. El boletín nacional de salud pública para Inglaterra y Gales, emite a fecha de 12 de marzo, 2018 un caso de infección por *Neisseria gonorrhoeae* en el Reino Unido adquirida en el extranjero con resistencia de alto nivel a la azitromicina y resistencia a la ceftriaxona. Este es el primer informe global de *Neisseria gonorrhoeae* con resistencia de alto nivel a la azitromicina y resistencia a la ceftriaxona.⁷⁻³¹

De acuerdo a los datos de la red de vigilancia de antimicrobianos de América Latina, entre el 2005 y 2015 se notifican altos niveles de resistencia a la tetraciclina, penicilina y ciprofloxacina en países de América Latina. En las Américas, los primeros casos de infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* resistente a la ceftriaxona se notificaron en el 2007. Desde entonces y hasta octubre de 2017, Argentina, Brasil, Canadá y los Estados Unidos identificaron infecciones multirresistentes por este microorganismo.⁶

II. MARCO TEÓRICO

En Cuba durante la década de los 80 se informó la presencia de aislamientos gonocócicos con susceptibilidad disminuida a las penicilinas. Actualmente se informa el aumento de aislamientos de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a la penicilina y / o tetraciclina (ya sea plásmido mediado o cromosómicamente mediada). Un reciente reporte de caso demostró el aislamiento de una cepa gonocócica resistente a la ciprofloxacina en Holguín. Del mismo modo, cuatro cepas aisladas en la ciudad de Morón mostraron menor susceptibilidad a la ciprofloxacina (dato no oficial).³²

La OMS está profundamente preocupada por la gonorrea resistente a los antibióticos desde hace más de dos décadas. En 1992 dicha organización establece el programa de vigilancia de la resistencia de los gonococos a los antimicrobianos (GASP), con objeto de efectuar un seguimiento de la resistencia a los tratamientos contra la gonorrea, y vuelve a activarlo en 2008.²⁹

Actualmente, las cefalosporinas de amplio espectro son en la mayoría de los países los únicos antibióticos que siguen siendo eficaces para tratar la gonorrea, pero ya son más de 50 los países en los que se ha notificado resistencia a la cefixima. El desarrollo de nuevos antibióticos no resulta muy atractivo para la industria farmacéutica; sin embargo solo hay tres nuevos fármacos en diferentes fases de desarrollo clínico: la solitromicina, con la que se ha completado recientemente un ensayo clínico de fase III, la zoliflodacina y la gepotidacina, con las que se han completado ensayos clínicos de fase II.⁷

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, ecológico, de series cronológicas, para determinar la variación, tendencia de las notificaciones de casos nuevos de sífilis y blenorragia en Cuba.

Horizonte temporal

Las series temporales provienen de los casos notificados de sífilis y blenorragia en Cuba desde el primero de enero de 2011, hasta el 31 de diciembre de 2017.

Para dar salida a los objetivos 1 y 2: Se crearon dos series temporales partiendo de los datos retrospectivos obtenidos entre los años 2011 y 2017 con frecuencia mensual; los cuales fueron facilitados por el Ministerio de Salud Pública (Minsap), a través del registro de enfermedades de declaración obligatoria (EDO), de la Dirección Nacional de Estadísticas; previa carta de solicitud del director del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.

Se fijó como año base el 2011, ya que al partir del 2010 Cuba adopta una nueva división política administrativa, con 15 provincias y un municipio especial.

Durante el periodo analizado no se realizaron grandes cambios ni modificaciones operacionales al programa, que mantiene la vigilancia de estas infecciones. Nos encontrábamos finalizando el plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH / SIDA 2014 – 2018, aunado a la estrategia mundial del sector de la salud contra las infecciones de transmisión sexual 2016 – 2021 de la OMS.

Tratamiento de las series / análisis estadístico

Técnica utilizada: Modelos autorregresivos integrados de medias móviles (ARIMA), según la metodología propuesta por Box-Jenkins.

El primer paso consistió en depurar la base de datos ofrecida por el Minsap. La digitalización consistió en; tabular un consolidado del total de casos reportados para cada entidad por mes y por año, definiendo 3 variables: 1. Años; 2. Meses; 3. Número de casos de cada patología, para su ingreso en el gestor estadístico SPSS.

Para la serie de sífilis, se incluyeron 26,320 casos, mientras que para la serie de blenorragia 29,845. Estos casos quedaron agrupados en un total de 84 observaciones para cada serie. Se garantizó que las series cumplieran con los requisitos básicos para su estudio, mediante la evaluación de su consistencia, estabilidad, periodicidad y comparabilidad de los valores.

Definiciones operacionales:

- Alisamiento exponencial: Técnica que consiste en reemplazar la serie original por una nueva que presente oscilaciones menos pronunciadas. Alisando un conjunto de datos se puede apreciar el comportamiento normal de la serie y su tendencia, minimizando la influencia de outliers (valores aberrantes).³³
- Correlogramas: Herramienta comúnmente utilizada para el control de la aleatoriedad en un conjunto de datos. La aleatoriedad se determina calculando las correlaciones. Si es al azar, tales autocorrelaciones deben estar cerca de cero. Si no es aleatoria una o más de las autocorrelaciones serán significativamente diferentes de cero.³⁴
- Estacionalidad: Característica de una serie temporal en el que los datos experimentan variaciones regulares y previsibles que se repiten cada año.³⁵
- Estacionaridad: Característica de una serie temporal donde sus propiedades estadísticas permanecen constantes a lo largo del tiempo.³⁶
- Coeficiente de determinación R^2 : Se define como la proporción de la varianza total de la variable explicada por la regresión, refleja la bondad del ajuste de un modelo a la variable que pretender explicar. El resultado del R Cuadrado oscila entre 0 y 1. Cuanto más cerca de 1 se sitúe su valor, mayor será el ajuste del modelo a la variable que estamos intentando explicar. De forma inversa, cuanto más cerca de cero, menos ajustado estará el modelo y, por tanto, menos fiable.³⁷

- Ruido blanco: Es una señal no correlativa, es decir, en el eje del tiempo la señal toma valores sin ninguna relación unos con otros. Es una serie donde la media es cero, la varianza es constante y es incorrelacionada.³⁸
- Dicky Fuller aumentada: Prueba que confirma si una raíz unitaria está presente en un modelo autorregresivo, cuanto más negativo es, más fuerte es el rechazo de la hipótesis nula de que existe raíz unitaria.³⁸
- Media móvil: Es la media aritmética de los datos anteriores, representa una técnica elemental de predicción, cuanto más grande sea, mayor será la influencia de los datos antiguos.³⁹
- Error porcentual absoluto medio (MAPE): Es un tipo de error utilizado para saber si un pronóstico dará buenos resultados. Se espera que el error MAPE sea menor al 20%.³⁹
- Criterio de información de Akaike (AIC): Es una medida de la bondad de ajuste de un modelo estadístico. El AIC no es una prueba del modelo en el sentido de prueba de hipótesis, más bien, proporciona un medio para la comparación entre los modelos.³⁹

Para corregir las posibles variaciones extremas del sistema de reporte de la vigilancia de estas afecciones, se realizó un alisamiento mediante media móvil centrada de orden tres, dicho orden parte del análisis primario de los autocorrelogramas de las series originales.

Se utilizó un modelo autorregresivo e integrado de promedio móvil (ARIMA), según la metodología de Box-Jenkins, la cual se basa en el análisis del cumplimiento de la estacionaridad, y su inducción en caso de no cumplirse.⁴⁰

La estacionaridad de la serie se exploró mediante:

- Raíz unitaria o prueba de Dicky Fuller aumentada, realizada en el módulo de integración del software estadístico R en SPSS.

Para dicha prueba se utilizó como hipótesis nula H_0 : la serie estudiada tiene raíz unitaria, por tanto no es estacionaria y como hipótesis alternativa H_1 : la serie

estudiada no tiene raíz unitaria, por lo tanto es estacionaria. Inicialmente no se rechaza la hipótesis nula dado que $p > 0,05$.

- Función de autocorrelación simple (FSA); como instrumento para detectar la falta de estacionaridad, estimando la fuerza de correlación entre los valores en la serie, separados por unidades de tiempo o periodos iguales a los retardos solicitados en su estimación.

Inducción de estacionaridad

Se indujo estacionaridad mediante diferenciación, corroborada mediante raíz unitaria con $p < 0,05$, y función de autocorrelación. Se utilizó el estadístico de Levene como prueba de homogeneidad de varianza.

La estimación de los valores de los parámetros AR (p), MA (q), para identificar modelos mixtos con estructura ARIMA, se realizó primeramente con el modelizador experto del software estadístico SPSS, las que después fueron ajustadas con el módulo ARIMA definido por el usuario, en función de los requerimientos de esta metodología y la validación teórica de los modelos.

Validación de los modelos

Para validar ambos modelos, se utilizaron los correlogramas de los residuales, los cuales deben constituir un ruido blanco con media cero. Para comprobar que los residuos estaban intercorrelacionados, acudimos a la función de autocorrelación simple y la función de autocorrelación parcial del error, que para este caso, la literatura sugiere que entre más picos queden dentro de los intervalos de confianza, mayor es la inrcorrelación de estos errores.

Predicción

Se generaron pronósticos para ambas series, en base a doce meses, desde enero hasta diciembre del 2018. Para dichas proyecciones se tomó como partida el ajuste del modelo mediante el coeficiente de determinación (R^2), la significación de los parámetros AR y MA, y los correlogramas de los residuales descritos en la

validación del modelo. Además de lo mencionado en cada modelo procesado, se tomó en cuenta el menor valor en el error porcentual absoluto medio (MAPE) y el criterio de Información de Akaike (AIC).⁴¹

Programas y gestores utilizados

Procesamiento de texto:

- Microsoft Word, version: 14.0.4760.1000, Copyright 2010 (32 bits).

Procesamiento estadístico:

- IBM SPSS Statistics, version: 21, Copyright 2007 (32 bits).
- Microsoft Excel, version: 14.0.4760.1000, Copyright 2010 (32 bits).
- R, version: 3.4.0, Copyright 2017 (64 bits).

Los resultados se mostraron en tablas y figuras.

Para dar salida al objetivo 3: Se elaboró una base de datos con la incidencia de sífilis y blenorragia por provincias y municipios, por cada 100,000 habitantes, para su introducción en el sistema de información geográfica.

Fuentes de información:

El número de casos para la sífilis y la blenorragia, se extrajo del registro de EDO del Minsap. Los datos poblacionales se obtuvieron de la información pública del sitio de internet de la oficina nacional de estadística e información (ONEI), anuario estadístico de Cuba 2017, referido a salud y población.

Sistema de información geográfica:

Para esta investigación, se utilizó el software QGIS 3.2.3, como sistema de información geográfica (SIG) por los beneficios que ofrece, al ser un medio capaz de unir volúmenes de información y útil en la representación gráfica y análisis de enfermedades infecciosas a través de mapas temáticos.⁴²

Bases cartográficas:

La bases cartográficas de Cuba, georreferenciadas por provincias y municipios, se obtuvieron del mapa planimétrico de Cuba, escala 1:250 000, de la agencia de cartografía digital (Geocuba).

Operacionalización de variables:

Variables	Tipo de Variable	Definición conceptual	Definición operacional
N° de casos reportados de sífilis	Cuantitativa discreta	Número de casos nuevos de sífilis en un determinado periodo y lugar.	Casos nuevos reportados por Sífilis, por municipio y por meses. Indicador estimado: No. <u>De casos nuevos de sífilis</u> X N ¹⁰ Población de riesgo
N° de casos reportados de blenorragia	Cuantitativa discreta	Número de casos nuevos de blenorragia en un determinado periodo y lugar. Recogida por municipio y por meses.	Casos nuevos reportados por Sífilis, por municipio y por meses. Indicador estimado: No. <u>De casos nuevos de blenorragia</u> X N ¹⁰ Población de riesgo
Población (por provincia y por Municipio)	Cuantitativa discreta	Número de habitantes en la provincia / municipio de estudio.	Población estimada a mitad de período (1 de junio) de cada año de estudio por municipio / provincia

Para analizar la distribución temporo espacial de la sífilis y la blenorragia en esta investigación, se crearon cuatro mapas temáticos del año 2017:

- Mapa de morbilidad (incidencia) de sífilis, por provincias y por municipios.
- Mapa de morbilidad (incidencia) de blenorragia, por provincias y por municipios.

La metodología para la creación de estos mapas fue la siguiente:

- Importación de la base cartográfica digital en el software QGIS y la adición de la columna incidencia para crear una nueva capa en la tabla de atributos.
- Preparación de la base de datos en Microsoft Excel, referente a las tasas de incidencia por provincias y municipios, para completar los datos en las tablas de atributos de QGIS.
- Con la base importada para edición y georreferenciada por provincia y por municipio, utilizamos las opciones de estilos de capas que incorpora el software QGIS por defecto ajustando de manera interactiva la simbología para que nos permitiese referenciar los datos de la capa incidencia.⁴³

Tipo de estratificación:

Se utilizó la estratificación epidemiológica establecida por la Unidad de Análisis y Tendencias en Salud (UATS), para la cual, las tasas de incidencia constituyen el indicador primario que identifica los riesgos atribuibles a los daños a que está sometida la población. El método utilizado para ponderar los estratos fue el riesgo absoluto. Para delimitar los rangos se utilizó una medida de tendencia central (media aritmética), los rangos de distribución de la incidencia de sífilis y blenorragia se establecieron en cuatro grupos calificados como de bajo, mediano, alto y muy alto riesgo sobre la base de la magnitud de ese indicador.⁴⁴

- Bajo riesgo: Provincias y municipios con tasas inferiores a la media nacional
- Mediano riesgo: Provincias y municipios con tasa similar y el doble a la media nacional.
- Alto riesgo: Provincias y municipios con tasas tres veces superiores a la media nacional.
- Muy alto riesgo: Provincias y municipios con tasas 4 veces superiores a la media nacional.

Programas y gestores utilizados

Procesamiento estadístico:

- Microsoft Excel, version: 14.0.4760.1000, Copyright 2010 (32 bits)

Procesamiento geográfico:

- QGIS, version: 3.2.2, Bonn Copyright 2018 (64 bits).

Los resultados se mostraron en figuras.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO 1: Determinar las tendencias del comportamiento de la sífilis y la blenorragia en Cuba 2011 – 2017.

De forma general, la sífilis mantuvo un comportamiento irregular, al mostrar gran variabilidad de casos reportados a través del tiempo. Durante el 2011, conservó una tendencia indiferenciada, cuyos casos reportados fluctuaron en el eje central. A partir del año 2012 desarrolla una tendencia creciente mantenida hasta el 2017. Al observar la (figura 1); se denota que a partir del cuarto trimestre del 2016, la notificación de casos alcanza el valor más alto antecediendo los primeros 5 años que contempla la serie con 526 casos para el mes noviembre, de igual forma sucede en el cuarto trimestre del 2017 para dicho mes, con 539 casos reportados.

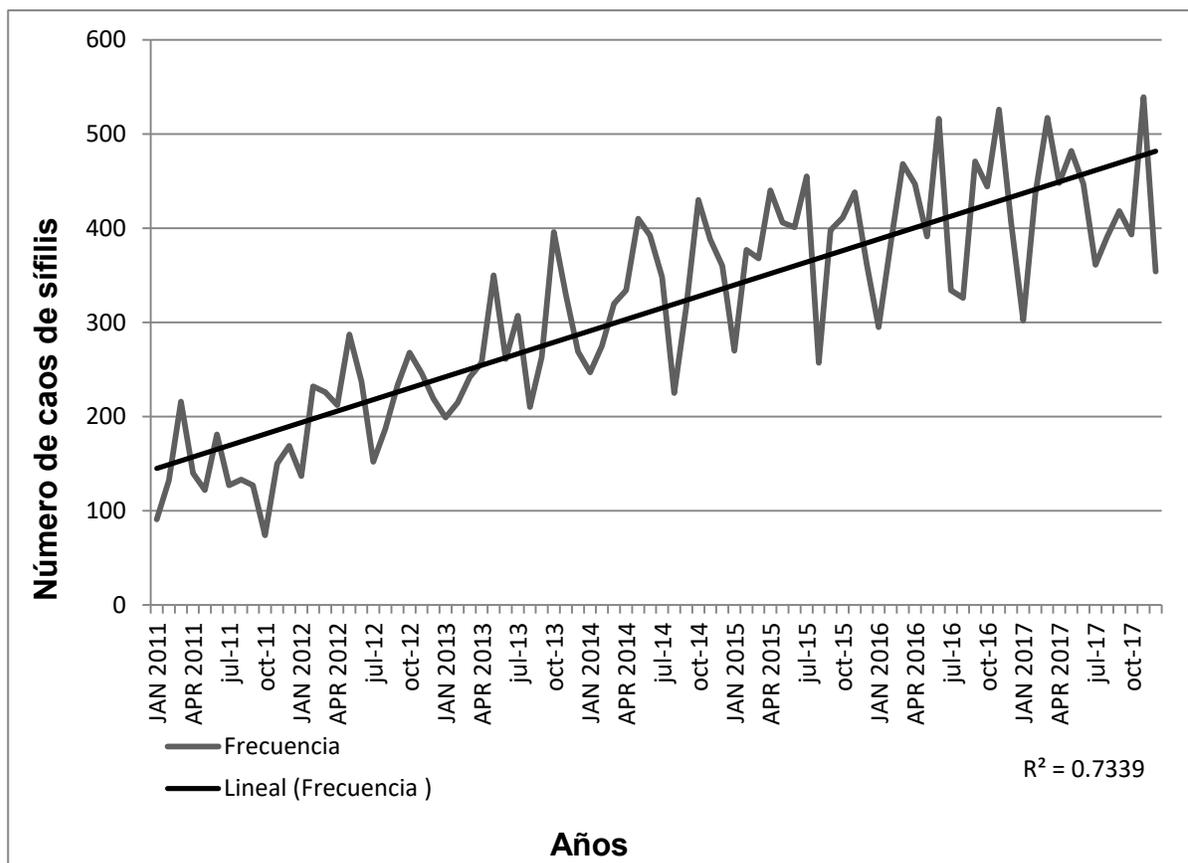


Figura 1. Tendencia de los casos reportados de sífilis, Cuba. 2011-2017

* Datos presentados de manera trimestral en el eje tiempo.

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de (EDO).

La tendencia creciente en el reporte de casos para la sífilis, fue similar a la obtenida por Ortiz Antonia y cols,⁴⁵ en su estudio sobre el análisis de la tendencia de sífilis adquirida en México durante el periodo 2003-2013. En una investigación posterior efectuada por Bolomo Gimena y cols,⁴⁶ sobre sífilis adquirida y congénita, San Martín de La Plata del 2011 - 2015, se observó también, un aumento en los casos nuevos de sífilis por año en todas sus formas clínicas. En Cuba, diversos autores hacen referencia al aumento de los casos de sífilis, muchos de ellos trabajan con datos provinciales, más no el contexto nacional. Sin embargo, en un trabajo de Cabrales Odalis y cols,⁴⁷ sobre la Incidencia de la sífilis en la provincia Las Tunas del 2009 – 2015, se refiere que el comportamiento de la sífilis en la provincia tiene tendencia al incremento, con predominio en edades sexualmente activas y las formas clínicas recientes.

Como se puede observar en la (figura 2), el comportamiento de la sífilis mostró estacionalidad, con incremento del reporte de casos durante el primer semestre en todos los años de estudio, disminución en julio y agosto, seguido de un aumento sostenido al fin de cada año. Xingyu Zhang y cols,⁴⁸ en su estudio sobre modelos de series temporales de la incidencia de sífilis en China 2005 - 2012, encuentran estacionalidad para los meses de verano y decremento en invierno, estos resultados concuerdan con los nuestros, demostrando estacionalidad en el comportamiento de esta infección.

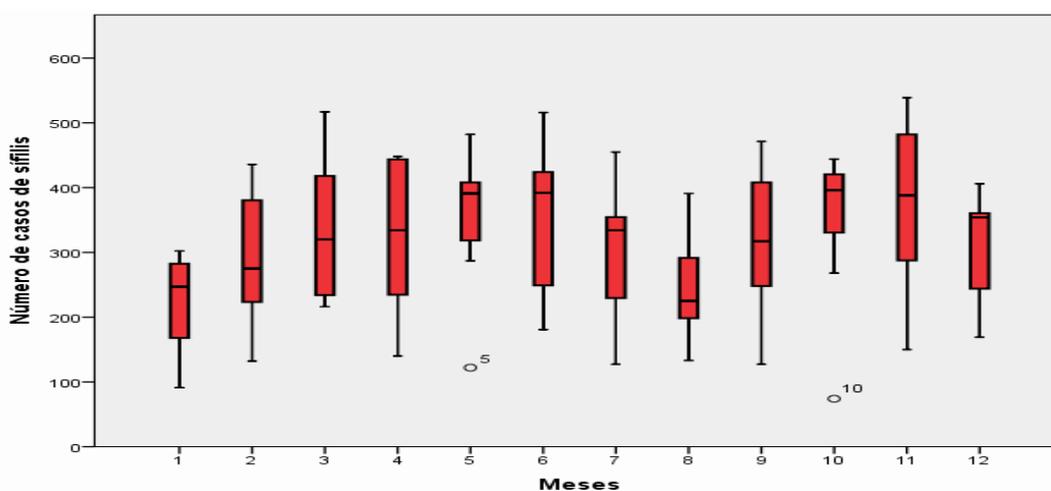


Figura 2. Estacionalidad en el reporte de sífilis, Cuba. 2011 – 2017

* Datos presentados de manera mensual en el eje tiempo.

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de (EDO).

En el 2015, Cuba se convirtió en el primer país del mundo en recibir la validación por parte de la OMS, de la eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y la sífilis, según los indicadores establecidos; sin embargo para el mismo año, se registraron 22,800 casos de sífilis congénita en la región (37 países y territorios presentaron informes), con una tasa en aumento de 1,7 casos por 1 000 nacidos vivos.²⁷ Estos datos muestran la notable preocupación por el aumento de los casos de sífilis adquirida, cuyo mayor problema en la salud pública lo representa la alta mortalidad de la sífilis congénita.

Existen suficientes reportes que señalan que la sífilis ha resurgido en diversos países y regiones alrededor del mundo, como por ejemplo: en el Reino Unido, de 293 casos reportados, aumentó a 2,226 entre 1998 y 2003;⁴⁹ en Estados Unidos la tasa de sífilis por 100,000 habitantes incrementó de 2.9 casos en 2005 a 5.3 en 2013;⁵⁰ en España se registró, en 1999, una tasa de 1.73 casos por 100, 000, y para 2012, se elevó a 7.89 casos;⁵¹ , Canadá reportó de 2001 a 2010 un aumento de 0.9 a 5.2 casos por 100, 000 habitantes.⁵²

Dentro de la literatura consultada la condición epidemiológica de la sífilis en Chile difiere de la reportada en Cuba. En Chile A partir del año 2000, se observó una tendencia a la baja de la tasa de notificación hasta el año 2007 donde alcanzó una tasa de 17,9 casos por cien mil habitantes, luego comenzó un aumento paulatino, que en los últimos cinco años se mantuvo relativamente estable. En el año 2016 se notificaron 4.147 casos, lo que representó 5% menos de casos con respecto a la mediana del quinquenio anterior (4.340 casos), mostrando una tasa de 22,8 por cien mil habitantes.⁵³

En esta investigación, la blenorragia mantuvo un comportamiento irregular, del 2011 a mediados del 2013, se observa una fase indiferenciada, sus mínimos y máximos no respetan tendencia al alza o a la baja, sin embargo a finales del 2013 existe una tendencia decreciente. Al observar la (figura 3), se denota que a partir del cuarto trimestre del 2016, la notificación de casos alcanza el valor más bajo antecediendo

los primeros 5 años que contempla la serie, este valor lo refleja el mes de diciembre con 200 casos, situación sostenida hacia el cuarto trimestre del 2017, con 183 casos reportados al cierre del año.

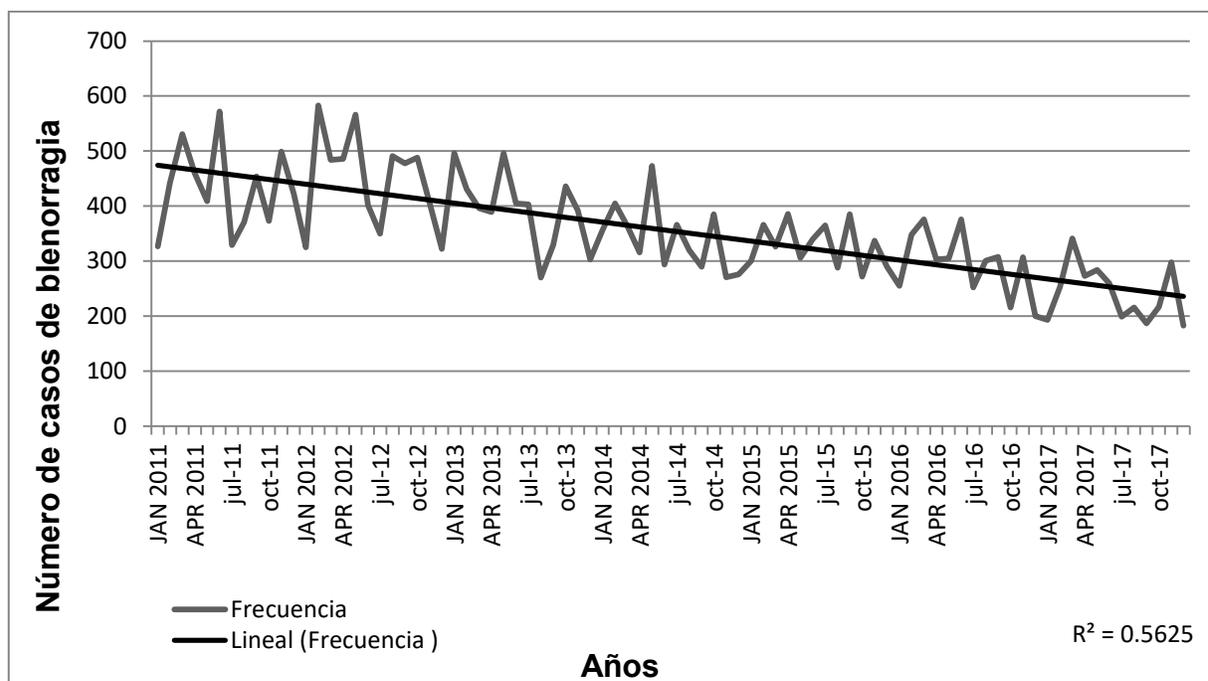


Figura 3. Tendencia de los casos reportados de blenorragia, Cuba. 2011-2017

* Datos presentados de manera trimestral en el eje tiempo.

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de (EDO).

Una de las principales limitaciones en los reportes de blenorragia es el subregistro de los casos, por tratarse de un sistema de notificación pasiva, por lo que, la tendencia manifestada en esta vigilancia puede infraestimar las verdaderas cifras. Ricardo Figueroa en su artículo de revisión sobre uretritis gonocócica en el 2013⁵⁴ infiere que la blenorragia, es uno de los síndromes más comunes relacionados con la transmisión sexual y que hay diversos factores que influyen en que no se conozca su cifra real de ocurrencia; en primer lugar, el estigma social que representan esta infección, y en segundo, la automedicación, por lo que la cifra de casos puede ser más del doble de lo reportado en las estadísticas oficiales. El plan regional de VIH /ITS para el sector salud del 2006 – 2015 de la OPS;⁵⁵ muestra la situación epidemiológica de Barbados en el año 2004, a través de una encuesta basada en la población, donde se encontró que el 14,3% de esa urbe estaba infectada de

gonorrea o clamidia. No se encontraron diferencias en términos de prevalencia entre hombres y mujeres, pero se halló que el 25% de las mujeres más jóvenes (de 18 a 20 años) estaban infectadas.

Los resultados de esta investigación en relación al comportamiento de la blenorragia en Cuba, difieren de los reportados en España, a través de los datos del sistema de información de EDO,⁵⁶ los cuales muestran ascensos continuos en la incidencia de blenorragia, reportando para el año 2009 una tasa de 4,3/100.000 habitantes. Ana Ramalho y cols,⁵⁷ en su artículo resistencia antimicrobiana de *Neisseria gonorrhoeae*, expone la situación epidemiológica de Estados Unidos, donde al 2014, la región sur de ese país reportó la tasa más alta de gonorrea, alcanzando una tasa de 131.4 casos por 100,000 habitantes. El Centro de Control de Enfermedades, por sus siglas en inglés (CDC), estima 820,000 casos nuevos de gonorrea por año en todo el país. El instituto de salud pública de Chile, a través del boletín de vigilancia de *Neisseria gonorrhoeae*, 2010 - 2016.⁵⁸ reportó para el año 2015, una tasa de 10 casos de gonorrea por 100,000 habitantes, lo que representa un aumento del 20% respecto a años anteriores.

El Plan Estratégico para ITS/VIH/SIDA 2001-2006 de Cuba,⁵⁹ ha identificado dificultades operacionales para el diagnóstico de laboratorio de la gonorrea, así como irregularidades en el manejo de la enfermedad Inflamatoria pélvica, razón por la que expertos del Minsap han recomendado el manejo sintomático del flujo vaginal y dolor abdominal bajo en mujeres y la secreción uretral en hombres.

Con relación al dato casuístico de estacionalidad en la serie de blenorragia, (figura 4); dada por la estabilidad en el reporte de casos durante el primer semestre del año, seguido por la disminución de dicho reporte para los meses de julio, agosto y septiembre con repunte en el mes de octubre y decrecimiento al fin de año, Claudio Zotta y cols,⁶⁰ en su estudio Infección por *Neisseria gonorrhoeae* y fenotipos de resistencia antimicrobiana, Mar del Plata, 2005-2010, muestran la distribución de la infección gonocócica de acuerdo a los meses del año, en base a 5 años. Los resultados de este estudio son ajustados al contexto de resistencia antimicrobiana,

sin embargo logran rescatar un componente estacional, lo cual armoniza con nuestros hallazgos.

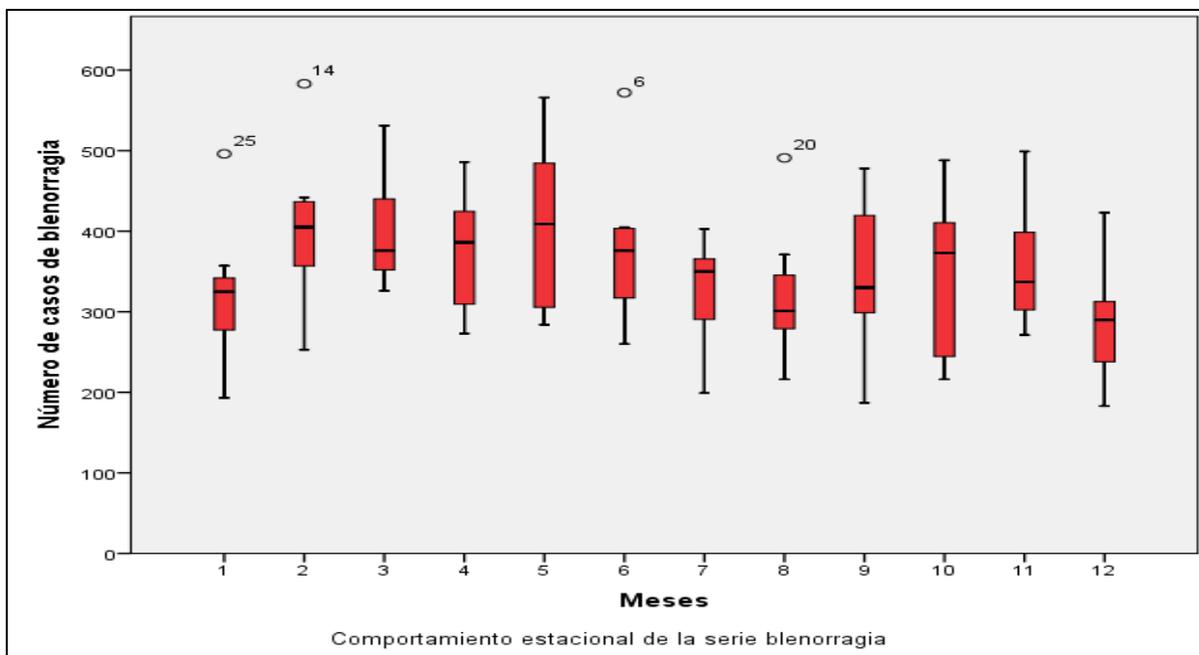


Figura 4. Estacionalidad en el reporte de blenorragia, Cuba. 2011 - 2017

* Datos presentados de manera mensual en el eje tiempo.

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de (EDO).

**Tabla 1. Pronósticos de sífilis, según el modelo ARIMA (3, 1, 3) (0, 1, 1) [12].
Cuba, enero – diciembre de 2018.**

Meses	Límite superior	Pronósticos	Límite inferior
ENERO	421	378	335
FEBRERO	479	427	376
MARZO	526	474	423
ABRIL	535	484	432
MAYO	522	470	419
JUNIO	493	441	389
JULIO	461	409	358
AGOSTO	449	397	346
SEPTIEMBRE	463	411	359
OCTUBRE	515	463	412
NOVIEMBRE	493	442	390
DICIEMBRE	465	407	350

En la tabla 1, podemos observar que el modelo ARIMA (3, 1, 3) (0, 1, 1) [12], realiza estimaciones puntuales e intervalos de predicción estrechos. Este modelo se ajusta con un coeficiente de determinación $R^2 = 0.957$ (anexo 1), y no muestra violaciones significativas en los correlogramas de los residuos, lo cual sugiere que el modelo es adecuado, (anexo 2).

El pronóstico para la blenorragia, refleja una tendencia a la disminución de los casos, mostrando variaciones por el componente estacional inmerso en la serie, donde la mayor disminución se observa para el último trimestre del año 2018. Los parámetros ARIMA ajustados para este pronóstico fueron: $(0 -1 - 3) (1 - 0 - 0)$ [12].

Figura 6

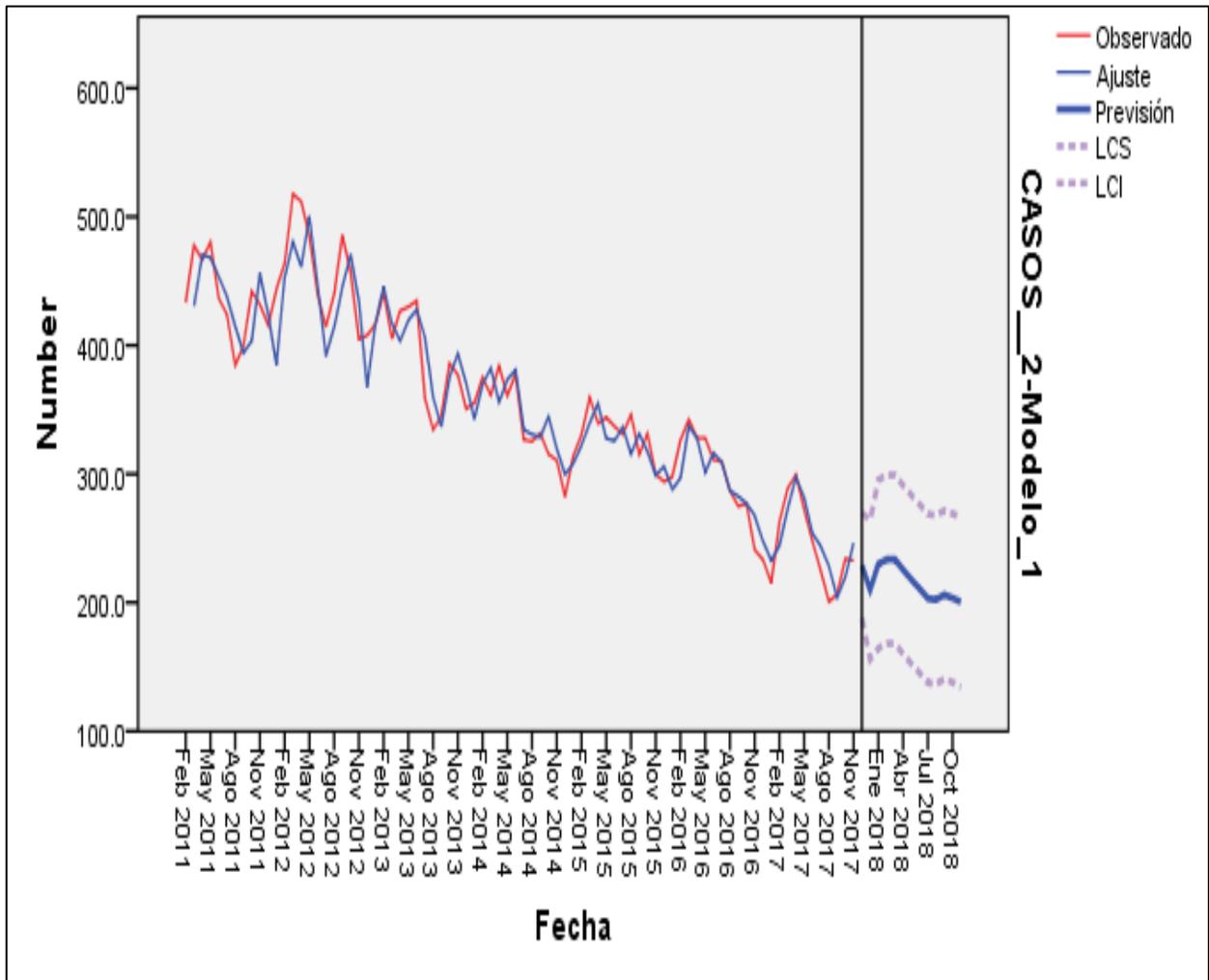


Figura 6. Secuencia en el tiempo para el pronóstico de la blenorragia, Cuba. 2018.

* Pronóstico autorregresivo e integrado de promedio móvil (ARIMA), con parámetros $(0, 1, 3) (1, 0, 0)$ [12].

* Datos presentados de manera trimestral en el eje tiempo.

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de (EDO).

Tabla 2. Pronósticos de blenorragia, según el modelo ARIMA (0, 1, 3) (1, 0, 0) [12]. Cuba, enero – diciembre 2018.

Meses	Límite superior	Pronósticos	Límite inferior
ENERO	264	210	155
FEBRERO	295	230	164
MARZO	299	233	168
ABRIL	299	233	168
MAYO	291	225	160
JUNIO	283	217	152
JULIO	276	210	145
AGOSTO	268	203	137
SEPTIEMBRE	267	202	136
OCTUBRE	271	206	140
NOVIEMBRE	269	203	138
DICIEMBRE	266	200	134

En la tabla 2, podemos observar que el modelo ARIMA (0, 1, 3) (1, 0, 0) [12], realiza estimaciones puntuales e intervalos de predicción estrechos. Este modelo se ajusta con un coeficiente de determinación $R^2 = 0.99$ (anexo 3), y no muestra violaciones significativas en los correlogramas de los residuos, lo cual sugiere que el modelo es adecuado, (anexo 4).

Estos modelos reflejan la dinámica del comportamiento epidémico con bastante precisión, aunque usualmente se cometan errores de notificación, reportes excesivos

o incompletos. La modelación ARIMA es uno de los métodos modernos de predicción más sofisticados para series temporales con tendencia y estacionalidad. Resulta muy útil para elaborar modelos que describan adecuadamente el comportamiento de las enfermedades transmisibles y garanticen la obtención de predicciones válidas y oportunas.⁶¹

La modelación efectuada en ambas series (sífilis y blenorragia), nos proporcionó un modelo ARIMA, para cada patología, muy ajustado al comportamiento histórico y con intervalos de confianza muy cercanos a las previsiones establecidas. En Cuba existen las condiciones para que esta técnica se convierta en una de las herramientas principales para la vigilancia de infecciones de transmisión sexual, ya que la literatura revisada, no ofreció aportes de esta técnica aplicadas a las ITS en el territorio cubano; sin embargo se rescata la contribución de Gisele Coutin,⁶² donde presenta una revisión metodológica y ejemplos prácticos de la utilización de la modelación ARIMA para la generación de pronósticos en la vigilancia de enfermedades transmisibles en Cuba.

RESULTADOS DEL OBJETIVO ESPECÍFICO 3: Analizar la distribución temporo - espacial por provincias del comportamiento de la sífilis y la blenorragia en Cuba.

Los resultados de la distribución temporo - espacial por provincias (figura 7), referente a la infección por *Treponema pallidum* muestran que la distribución geográfica de los casos no es uniforme en el país, existen 9 provincias que rebasan la tasa de incidencia nacional, tres provincias de la zona occidental (Pinar del Río, Artemisa, La Habana), dos provincias centrales (Sancti espíritus y Ciego de Ávila) y 4 provincias al oriente del País (Las Tunas, Holguín, Santiago de Cuba y Guantánamo).

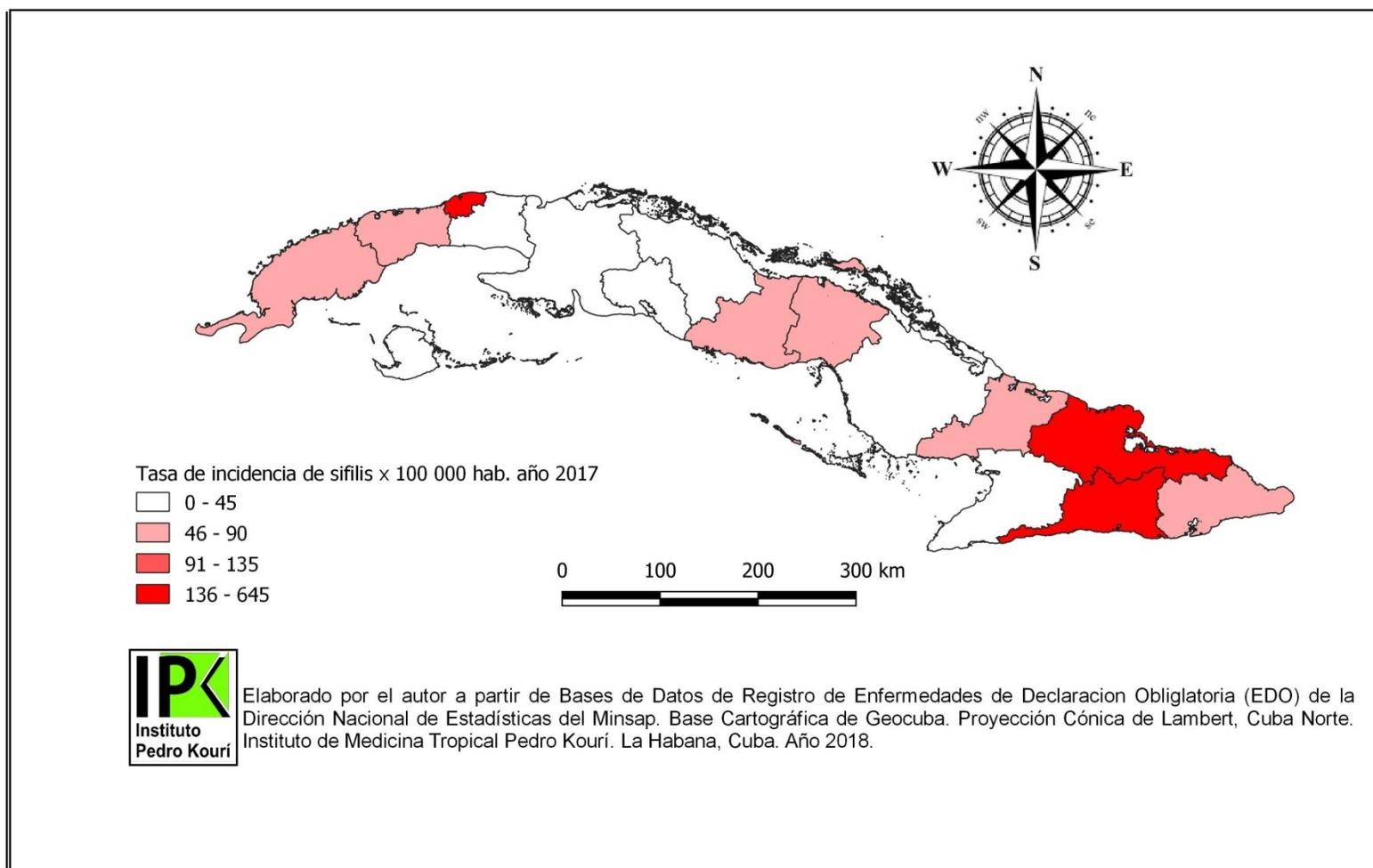


Figura 7. Tasa de incidencia de sífilis, según provincias y estratificada por nivel de incidencia, Cuba. 2017

* Tasa de incidencia nacional: 45.2 x 100, 000 habitantes

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de enfermedades de declaración obligatoria (EDO).

Para la blenorragia, el mayor reporte de casos se ubica en las zonas con mayor población en el país (figura 8), donde provincias como La Habana, Holguín, Santiago de Cuba y Las Tunas (que no rebasa el millón de habitantes) superan la tasa de incidencia nacional.

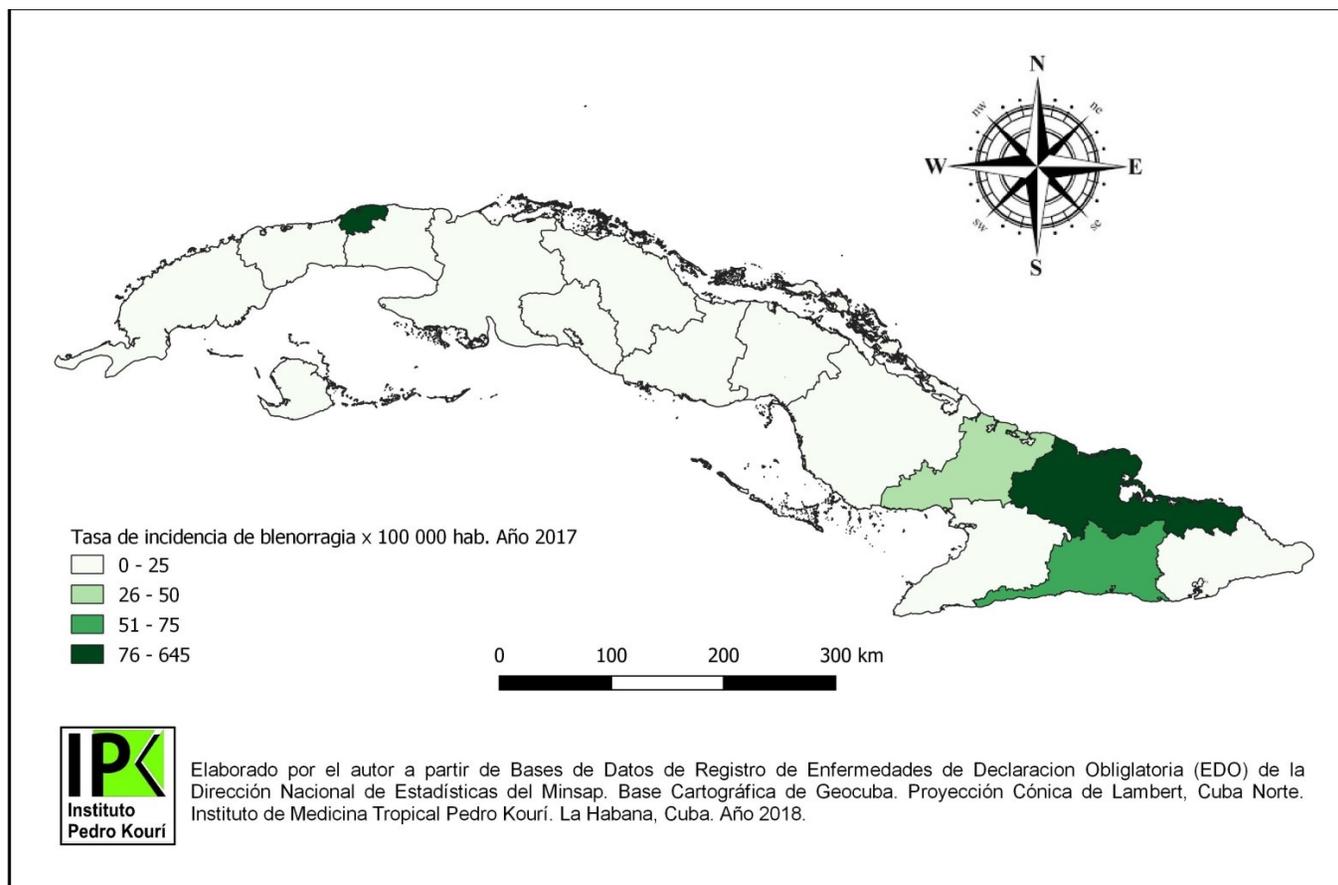


Figura 8. Tasa de incidencia de blenorragia, según provincias y estratificada por nivel de incidencia, Cuba. 2017

* Tasa de incidencia nacional: 25.8 x 100 000 habitantes

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de (EDO).

Como muestra la (figura 9), en la estratificación por municipios, para la sífilis, se observan 27 municipios con tasas superiores a la nacional y un valor extremo perteneciente al municipio Bolivia en Ciego de Ávila. Dicho municipio se mantuvo al 2017 con una tasa de 19 casos por cada 10,000 habitantes, un aumento 3 veces superior a la tasa nacional.

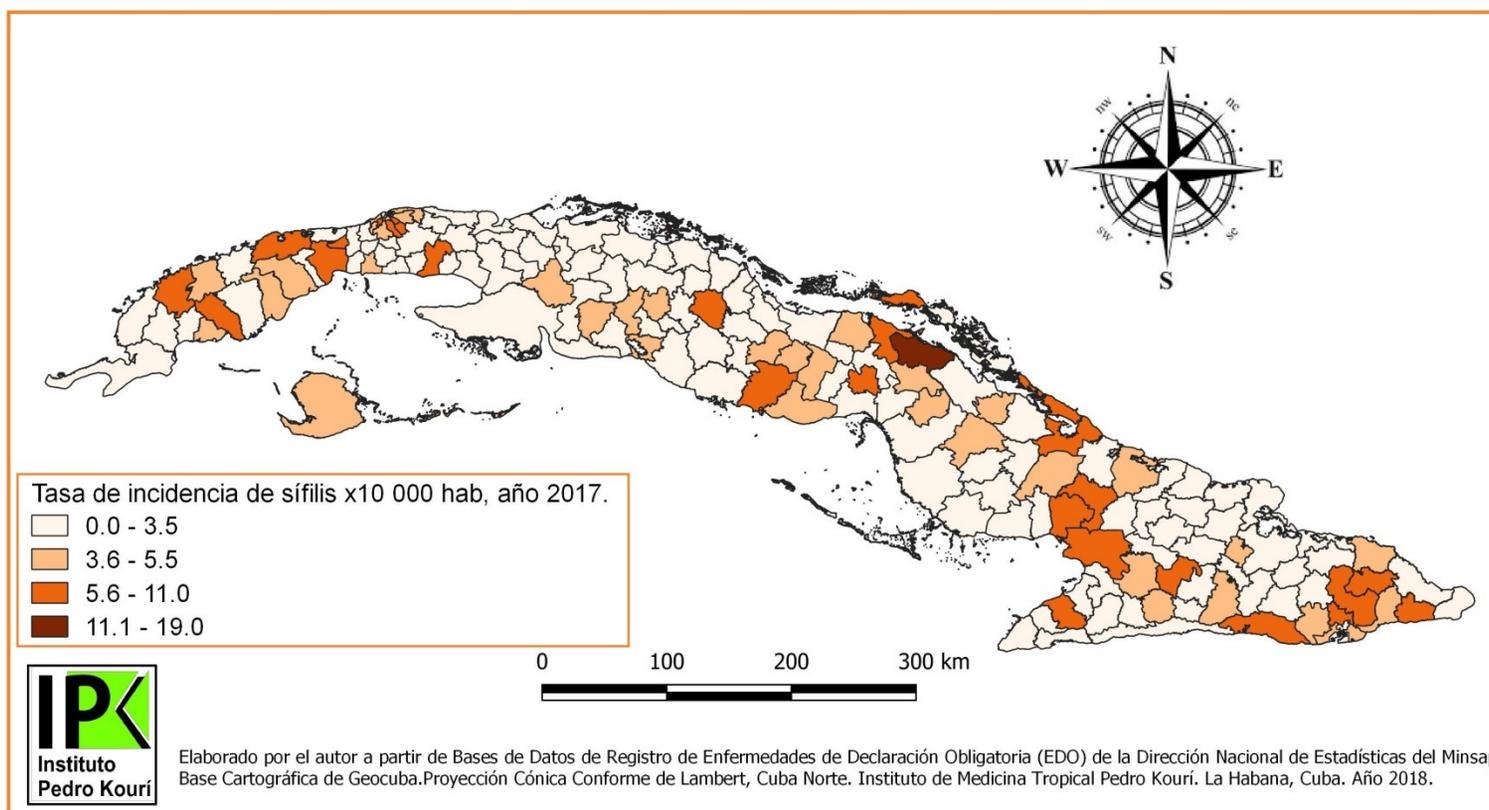


Figura 9. Tasa de incidencia de sífilis, según municipios y estratificada por nivel de incidencia, Cuba. 2017

* Tasa de incidencia nacional: 4.5 x 10 000 habitantes

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de (EDO).

La estratificación por municipios, para la blenorragia (figura 10), muestra una distribución más homogénea, 28 municipios con tasas superiores a la nacional y valores extremos en 4 municipios: Cerró, Regla, Habana del Este en la Habana y Melena del Sur en Mayabeque, este último con la mayor tasa registrada en el país, 16 casos por cada 10,000 habitantes.

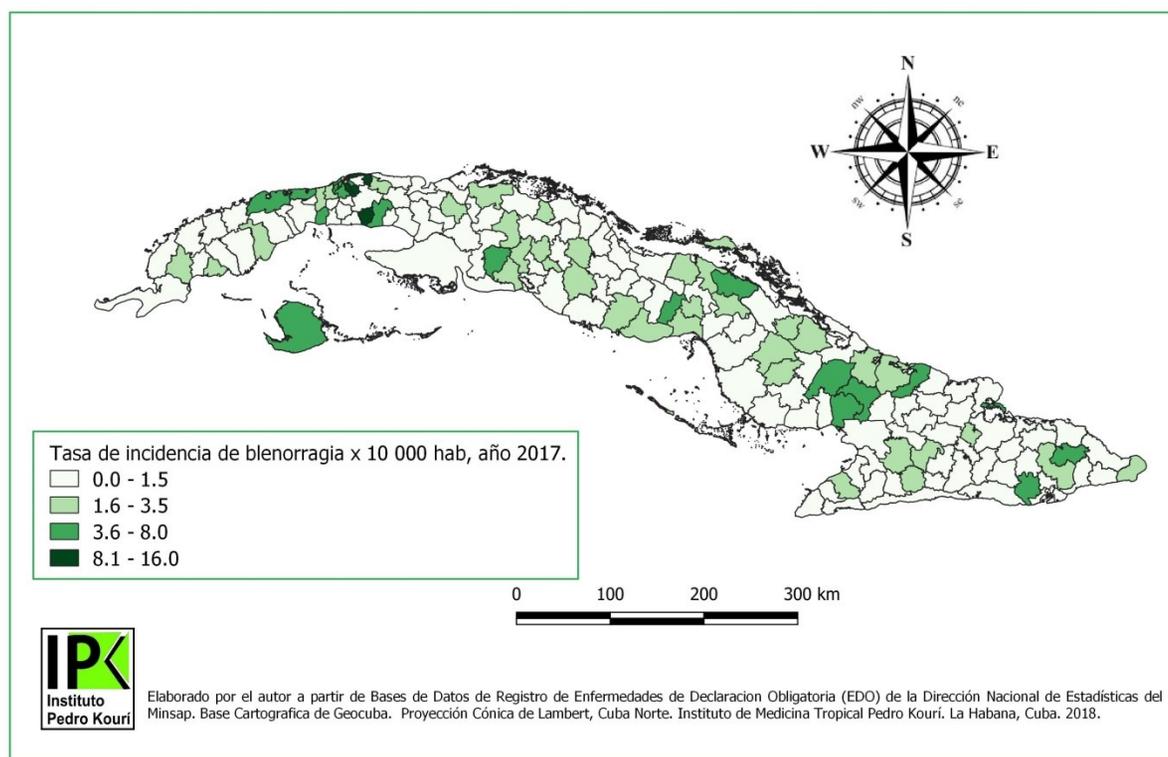


Figura 10. Tasa de incidencia de casos de blenorragia según, municipios y estratificada por nivel de incidencia, Cuba.

2017

* Tasa de incidencia nacional: 2.5 x 10 000 habitantes

Fuente: Elaboración propia en base a datos del registro de (EDO).

CONCLUSIONES

- Los indicadores para la vigilancia de las ITS, evidencian el aumento de la sífilis en los últimos años, lo que sugiere la importancia de la notificación de casos, para mantener eliminada la sífilis congénita como problema de salud pública; sin embargo, el bajo reporte y el manejo sintomático del flujo uretral, pudieran estar marcando la tendencia decreciente que mantiene la blenorragia a partir del año 2013.
- Los modelos pronósticos no identifican cambios en la tendencia para el año 2018, por lo que se pronostica similar comportamiento, sujeto a la estacionalidad reportada por estas dos entidades.
- El análisis temporo-espacial, mostró que las ITS estudiadas, se concentraron en la capital y en tres provincias de la región oriental del país.

RECOMENDACIONES

RECOMENDACIONES

- Comunicar los resultados obtenidos en esta investigación a la Dirección Provincial de Epidemiología y al Jefe del Departamento de ITS/VIH/SIDA del Ministerio de Salud Pública, con la finalidad de profundizar en futuras investigaciones sobre estas dos entidades.
- Trazar estrategias de formación de recursos humanos para perfeccionar y continuar la aplicación de herramientas estadísticas, a la vigilancia de ITS y generalizar su uso por diferentes actores salubristas.
- Realizar intervenciones clínico – epidemiológicas en las zonas afectadas (estratos que triplican la tasa de incidencia nacional), con el objetivo de realizar un análisis integral para incorporar nuevas acciones que insten a su disminución.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategia mundial del sector de la salud contra las infecciones de transmisión sexual 2016–2021[Internet]. Ginebra; 2016 [citado 7 de jul. 2018]: 60p. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/ghss-stis/es/>
2. King K. Holmes. Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol. 1. 18.ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 821-835.
3. Myron S. Cohen. Actitud ante el paciente con una enfermedad de transmisión sexual. En: Goldman L, Schafer IA. Tratado de medicina interna. Vol. 2. 24.ª ed. España: Elsevier; 2013. p. 1974-1814.
4. Galban E, Benzaken AS. Situación de la Sífilis en 20 países de Latinoamérica y el Caribe: Año 2006. J bras Doenças Sex Transm. 2007;19(3-4):166-72. [citado 7 de jul. 2018]. Disponible en: <http://www.dst.uff.br/revista19-3-2007/9.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). El uso de las pruebas rápidas para sífilis [Internet]. Ginebra; 2007:28. [citado 8 de jul. 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43711/TDR_SD1_06.1_spa.pdf?sequence=1
6. OPS/OMS. Alerta epidemiológica Neisseria gonorrhoeae con resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido [Internet]. Washington, D.C: OPS/OMS. 2018:6p. [citado 8 de jul. 2018]. Disponible en: <https://www.paho.org>
7. Who.int [Internet]. El aumento de la gonorrea resistente a los antibióticos hace necesarios nuevos fármacos. Ginebra; 2017 [citado 10 de jul. 2018] [aprox.5 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/detail/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed>
8. MINSAP. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/Sida 2007-2011. La Habana: MINSAP; 2006.
9. MINSAP. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/Sida 2014-2018. La Habana: MINSAP; 2013:87. [citado 7 de jul. 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/sida/files/2014/03/pen-primera-parte.pdf>

BIBLIOGRAFÍA

10. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud. 2017; 46:191. [citado 12 de jul. 2018]. Disponible en:
<http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>
11. Murray RP, Rosenthal SK, Pfaller AM. Treponema, borrelia y leptospira. En: Microbiología médica. 7.ª ed. España: Elsevier; 2013. p. 339-362.
12. Kenneth A. Katz. Sífilis. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick Dermatología en medicina general. Vol. 2. 8.ª ed. México: Panamericana; 2014. p. 2471-2492.
13. Sheila A. Lukehart. Sífilis. En: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison principios de medicina interna. Vol. 2. 19.ª ed. México: McGraw-Hill; 2016. p. 1132-1140.
14. Wolff K, Johnson AR, Saavedra PA. Enfermedades de transmisión sexual. En: Fitzpatrick Atlas de dermatología clínica. 7 a ed. México: McGraw-Hill; 2013.p. 744 – 747.
15. OPS. Diagnóstico situacional de sífilis materna y sífilis congénita en las 28 maternidades de la red de establecimientos del Ministerio de Salud durante el año 2009. El Salvador: OPS; 2010. [citado 13 de jul. 2018]. Disponible en:
https://www.paho.org/els/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=publicaciones&alias=599-diagnostico-situacional-de-sifilis-materna-y-sifilis-congenita-en-las-28-maternidades-de-la-red-de-establecimientos-del-ministerio-de-salud-en-el-salvador-durante-el-periodo-de-enero-a-diciembre-de-2009-segun-sistema-informatico-perinatalinatal&Itemid=364
16. Díaz J. Vigilancia epidemiológica de sífilis y gonorrea. Revista chilena de infectología. 2013;30:303-10.[citado 20 de jul. 2018]. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000300005&nrm=iso
17. Estrada S. Las pruebas rápidas en la promoción, prevención y diagnóstico de la sífilis. Infectio. 2008; 12:287-96. [citado 25 de jul. 2018]. Disponible en:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922008000400007&nrm=iso
18. Contreras E, Zuluaga S, Ocampo V. Sífilis: La gran imitadora. Asociación Colombiana de Infectología [Internet]. 2008. [citado 27 de jul. 2018]. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v12n2/v12n2a06.pdf>

BIBLIOGRAFÍA

19. Organización Mundial de la Salud (OMS). Infecciones de transmisión y otras infecciones del tracto reproductivo: una guía para la práctica básica. Ginebra; 2005. 214 p. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/96349/9243592653_spa.pdf?sequence=1
20. World Health Organization (WHO). Guidelines for the treatment of *Treponema pallidum* (syphilis). Ginebra; 2016. [citado 26 de jul. 2018]. Disponible en:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf?sequence=1>
21. Matas LA, Alsina MG. Enfermedad gonocócica. En: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. Vol. 2. 17.ª ed. España: Elsevier; 2012. p. 2019-2021.
22. [Internet]: Albert Ludwig Neisser; 2015 [citado 27 de jul. 2018]. Disponible en:
<https://www.historiadelamedicina.org/neisser.html>
23. Matas LA, Domingo AA. Infecciones gonocócicas. De: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. Vol 1. 14a ed. España: Harcourt Brace; 2000. cap. 275.
24. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Diagnóstico de las infecciones de transmisión sexual, incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Ginebra; 2014. [citado 27 de jul. 2018]. Disponible en:
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2014-cha-diagnostico-lab-its-vih.pdf>
25. World health organization (WHO). Guidelines for the treatment of neisseria gonorrhoeae. Geneva; 2016. [citado 29 de jul. 2018].Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379221/>
26. Organización Mundial de la Salud (OMS). Estrategias y métodos de laboratorio para reforzar la vigilancia de las infecciones de transmisión sexual 2012. Ginebra; 2014 [citado 29 de jul. 2018]. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112857/9789243504476_spa.pdf;jsessionid=B1059445C9AA87B75F1CB978F5497AE5?sequence=1
27. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Eliminación de la transmisión materno infantil del VIH y la sífilis en las Américas. Washington; 2015 [citado 29 de jul. 2018]. Disponible en:
http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/18373/9789275318706_esp.pdf

BIBLIOGRAFÍA

28. Who.int [Internet]. Infecciones de transmisión sexual. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 2 de agt. 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
29. Who.int [Internet]. Lucha contra la gonorrea resistente a los antibióticos en Tailandia. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 2 de agt. 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/features/2015/thailand-gonorrhoea/es/>
30. Who.int [Internet]. La OMS aconseja actuar urgentemente contra la propagación de la gonorrea resistente a los antibióticos. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2012 [citado 2 de agt. 2018]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/gonorrhoea_20120606/es/
31. Microbiologiaysalud.or [Internet]. Gonococo multirresistente en el Reino Unido Inglaterra: Asociación de Microbiología y Salud; 2018 [citado 5 de agt. 2018]. Disponible en: <http://www.microbiologiaysalud.org/noticias/gonococo-multirresistente-en-el-reino-unido/>
32. Sosa PJ. Estudio de la resistencia a los antimicrobianos y caracterización molecular en cepas de Neisseria gonorrhoeae aisladas en Cuba. La Habana: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri; 2002.
33. Mallo, Paulino E. Conceptos preliminares de suavizado y pronóstico de series cronológicas con herramientas difusas [Internet]. Documento de Conferencia presentado en: XXXIII Coloquio Argentino de Estadística; 2015 oct [citado 10 de agt. 2018]; Argentina: Facultad de Cs. Económicas y Sociales. Universidad Nacional de Mar del Plata. Disponible en: <http://nulan.mdp.edu.ar/id/eprint/941>
34. Hamilton JD. Time series análisis. Estados Unidos: Princeton University Press; 1994.
35. Bello P, León D, Martínez CS. Una metodología de series de tiempo para el área de la salud; caso práctico. Revista Facultad Nacional de Salud Pública. Vol. 25. Colombia: Universidad de Antioquia; 2007.
36. [Internet]: Notas sobre análisis de series de tiempo: Estacionariedad, integración y cointegración; 2016 [citado 5 de agt. 2018]. Disponible en: <http://www.personal.rdg.ac.uk/~less00da/lecture3.htm>

BIBLIOGRAFÍA

37. Martínez RE. Errores frecuentes en la interpretación del coeficiente de determinación lineal. Anuario Jurídico y Económico Escorialense; 2005. [citado 10 de agt. 2018]. Disponible en:
<https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/1143023.pdf>
38. Novales A. Series temporales: Estacionariedad, raíces unitarias. Departamento de Economía Cuantitativa. España: Universidad Complutense; 2015.
39. Aguirre AJ. Modelación ARIMA En: Introducción al tratamiento de series temporales: aplicación a las ciencias de la salud. España: Díaz de santos; 2004. p. 191-214.
40. Fernandez FS, Series temporales: modelo ARIMA. España: Universidad autonoma de Madrid; 2012.
41. Montesinos López, Abelardo. Estudio del AIC y BIC en la selección de modelos de vida con datos censurados [Internet] [Tesis de maestría]. [México]: Centro de investigación en matemáticas, A. C. CIMAT; 2011 [citado 12 de agt. de 2018]. Disponible en:
<https://ciimat.repositorioinstitucional.mx/jspui/handle/1008/293>
42. Betancourt PG, Polanco GL, Pérez MR, Vega TY. Estratificación de territorios basada en indicadores de salud sobre el Sistema de Información Geográfica QGIS. Rev cuba cienc informat. [Internet]. 2016, vol.10, suppl.2 [citado 16 de agt. De 2018], pp.163-175. Disponible en:
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-18992016000600013&lng=es&tlng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2227-18992016000600013&lng=es&tlng=es)
43. Ruiz AE et al .Salud y territorio: Aplicaciones prácticas de los sistemas de información geográfica para la salud ambiental. España: Sociedad Española de Sanidad Ambiental; [Internet]. 2012. [citado 16 de agt. de 2018]. Disponible en:
http://sanidadambiental.com/wp-content/uploads/2012/10/LIBRO_SESA_21.pdf
44. Pérez GC, Aguilar PA. Estratificación epidemiológica de riesgo. AMC [internet]. 2013 [citado 20 de agt. de 2018]; 17(6): 121-128. Disponible en:
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-0255201300600012&lng=es.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-0255201300600012&lng=es)

BIBLIOGRAFÍA

45. Ortiz HA, Uribe SF, Leonidez OP, García SC, Conde GC, Sanchez AM. Análisis de la tendencia de sífilis adquirida en México durante el periodo 2003-2013. Salud pública de México. [Internet]. 2015 [citado 23 de ago. de 2018]; 57:335-342. Disponible en:
https://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0036-36342015000400012&script=sci_arttext&lng=en#
46. Bolomo G, et al. Sífilis adquirida y congénita: nuestra experiencia en el Consultorio de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) del HIGA, San Martín de La Plata (2011-2015). Med Cutan Iber Lat Am. [Internet]. 2016 [citado 23 de ago. de 2018]; 44 (3). Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=70630>
47. Cabrales L O, Bárzaga GE, Leyva LI, Ramírez OR, Pérez OD. Incidencia de la Sífilis en la provincia Las Tunas. 2009 - 2015. Cuba Salud 2018. [Internet]. 2018 [citado 26 de ago. de 2018]. Disponible en:
<http://www.convencionsalud2017.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/viewPaper/1419>
48. Zhang X, Zhang T, Pei J, Liu Y, Li X, Medrano G P. Time series modelling of syphilis incidence in China from 2005 to 2012. PLoS ONE. [Internet]. 2016. [citado 26 de ago. de 2018]. 11(2): e0149401. Disponible en:
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0149401>
49. Righarts AA, Simms I, Wallace L, Solomou M, Fenton KA. Syphilis surveillance and epidemiology in the United Kingdom. Euro Surveill. [Internet]. 2004 [citado 29 de ago. de 2018]; 9:21-25. Disponible en:
https://www.researchgate.net/publication/8053969_Syphilis_surveillance_and_epidemiology_in_the_United_Kingdom
50. Patton ME, Su JR, Nelson R, Weinstock H. Primary and secondary Syphilis-United States, MMWR Morb Mortal Wkly Rep. [Internet]. 2014 [citado 30 de ago. de 2018]; 63: 402–406. Disponible en:
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6318a4.htm>
51. Área de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 1995-2012. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida, 2014. Disponible en:
<http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-sida/Vigilancia ITS 1995 2015 def.pdf>

BIBLIOGRAFÍA

52. Public Health Agency of Canada. Report on Sexually Transmitted Infections in Canada: 2010. Canada: Centre for Communicable Diseases and Infection Control, Infectious Disease Prevention and Control Branch, Public Health Agency of Canada, 2012. Disponible en:
http://publications.gc.ca/collections/collection_2013/aspc-phac/HP37-10-2010-eng.pdf
53. Cáceres Karen. Situación epidemiológica de sífilis (CIE 10: A50-A53.9). Chile, 2016. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2018 [citado 31 de ago. 2018]; 35(3): 284-296. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000300284&lng=es.
54. Figueroa RD. Urethritis gonocócica. Rev. Perinatol. Reprod. Hum. [Internet]. 2013 [citado 3 de sept. 2018]; 27 (2): 113-122. Disponible en:
<http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=43044>
55. Organización Panamericana de la Salud. Plan regional de VIH/ITS para el sector salud 2006-2015. Washington: OPS; 2005. [citado 6 de sept. 2018]. Disponible en:
www.paho.org/sida
56. Díez M., Díaz A. Infecciones de transmisión sexual: epidemiología y control. Rev. esp. sanid. penit. [Internet]. 2011 [citado 6 de sept. 2018]; 13(2): 58-66. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202011000200005&lng=es.
57. Ramalho LA, Santos BK, Moreira MB, Fracalanza LS, Bonelli RR. Antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: history, molecular mechanisms and epidemiological aspects of an emerging global threat. Braz. J. Microbiol. [Internet]. 2017 [citado 14 de sept. 2018]; 48(4): 617-628. Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822017000400617&lng=en.
58. Cáceres K. Informe Anual 2016 Situación epidemiológica de gonorrea (CIE 10:A54). Rev. chil. infectol. [Internet].2018 Ago [citado 18de sept. 2018]; 35 (4):403-412. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000400403&lng=es.

BIBLIOGRAFÍA

59. MINSAP. Plan estratégico nacional para la prevención y el control de las ITS y el VIH/Sida 2001-2006. La Habana: MINSAP; 2001. [citado 19 de sept. 2018]. Disponible en:
<http://www.sld.cu/galerias/pdf/estrategia.pdf>
60. Zotta CM, Lavayén S, Galeano G, Gianecini R, Oviedo C, Galarza P. Infección por *Neisseria gonorrhoeae* y fenotipos de resistencia antimicrobiana, Mar del Plata, 2005-2010. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Internet]. 2014 Dic [citado 22 de sept. 2018]; 48 (4): 475-483. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572014000400010&Ing=es.
61. Betancourt JA. Caracterización y análisis de series de tiempo de enfermedades respiratorias agudas en la provincia de Camagüey. [citado 26 de sept. 2018]. Disponible en:
www.sld.cu/sitios/complexidad
62. Coutin MG. Utilización de modelos ARIMA para la vigilancia de enfermedades transmisibles. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 2007 [citado 28 de sept. 2018]; 33(2). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000200012&Ing=es.

ANEXOS

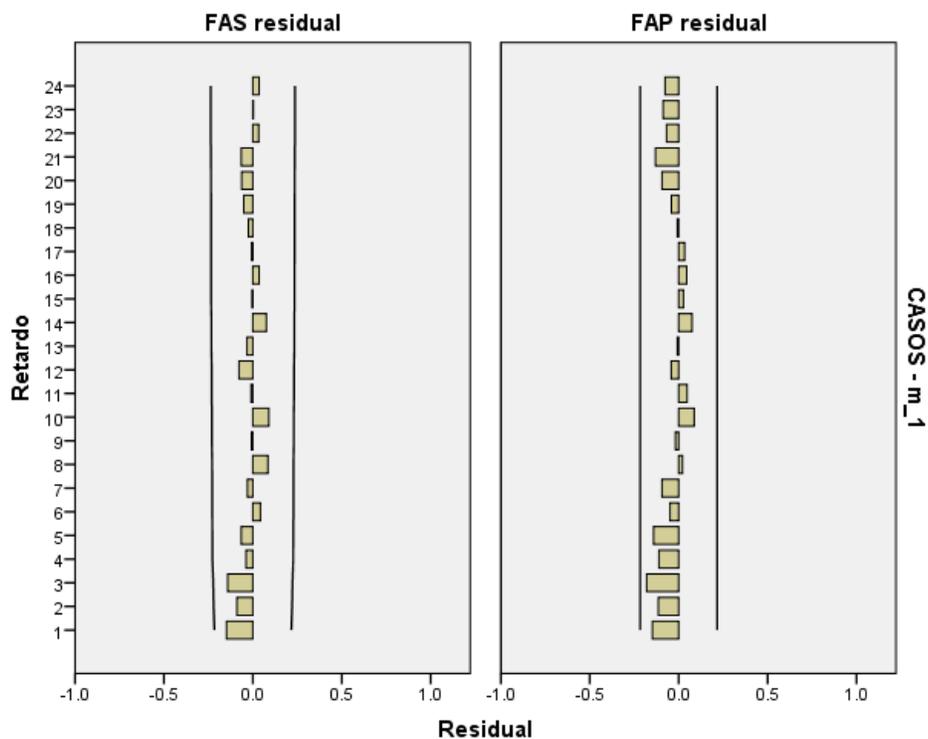
ANEXOS

Anexo 1. Estadísticos de ajuste para el modelo ARIMA (3, 1, 3) (0, 1, 1) [12], referente a la serie sífilis.

Ajuste del modelo

Estadístico de ajuste	Media	ET	Mínimo	Máximo	Percentil						
					5	10	25	50	75	90	95
R-cuadrado estacionaria	.405	.	.405	.405	.405	.405	.405	.405	.405	.405	.405
→ R-cuadrado	.957	.	.957	.957	.957	.957	.957	.957	.957	.957	.957
RMSE	17.490	.	17.490	17.490	17.490	17.490	17.490	17.490	17.490	17.490	17.490
MAPE	4.088	.	4.088	4.088	4.088	4.088	4.088	4.088	4.088	4.088	4.088
MaxAPE	22.323	.	22.323	22.323	22.323	22.323	22.323	22.323	22.323	22.323	22.323
MAE	12.777	.	12.777	12.777	12.777	12.777	12.777	12.777	12.777	12.777	12.777
MaxAE	51.193	.	51.193	51.193	51.193	51.193	51.193	51.193	51.193	51.193	51.193
BIC normalizado	6.214	.	6.214	6.214	6.214	6.214	6.214	6.214	6.214	6.214	6.214

Anexo 2. Validación del modelo, correlogramas de los residuos, serie sífilis



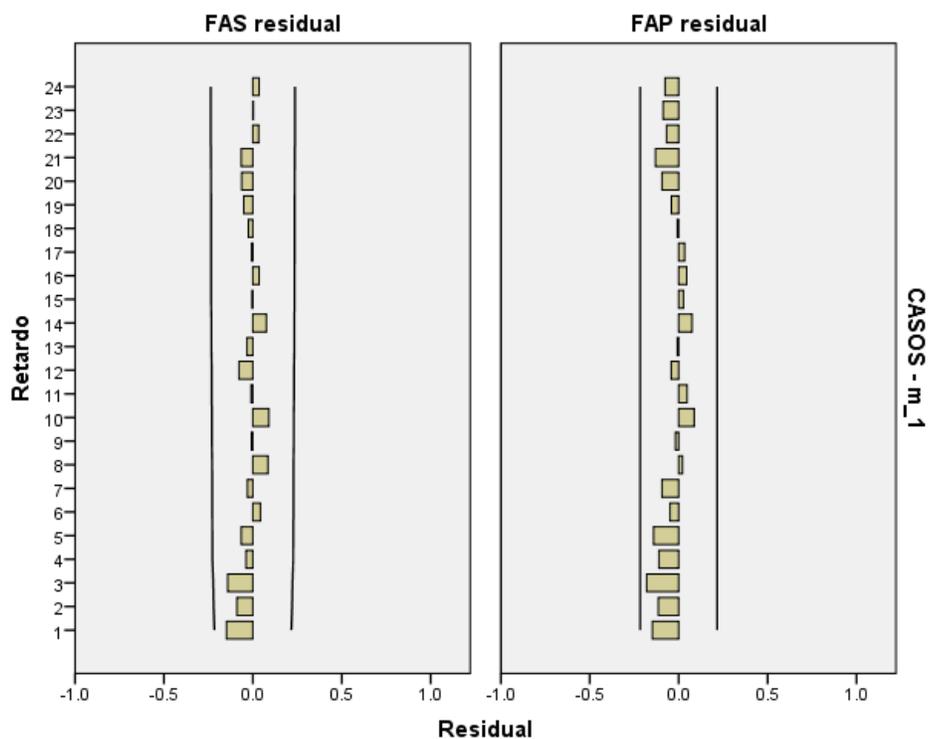
ANEXOS

Anexo 3. Estadísticos de ajuste para el modelo ARIMA (0, 1, 3) (1, 0, 0) [12], referente a la serie blenorragia.

Ajuste del modelo

Estadístico de ajuste	Media	ET	Mínimo	Máximo	Percentil						
					5	10	25	50	75	90	95
R-cuadrado estacionaria	.690	.	.690	.690	.690	.690	.690	.690	.690	.690	.690
R-cuadrado	.991	.	.991	.991	.991	.991	.991	.991	.991	.991	.991
RMSE	7.362	.	7.362	7.362	7.362	7.362	7.362	7.362	7.362	7.362	7.362
MAPE	1.269	.	1.269	1.269	1.269	1.269	1.269	1.269	1.269	1.269	1.269
MaxAPE	8.852	.	8.852	8.852	8.852	8.852	8.852	8.852	8.852	8.852	8.852
MAE	4.288	.	4.288	4.288	4.288	4.288	4.288	4.288	4.288	4.288	4.288
MaxAE	40.690	.	40.690	40.690	40.690	40.690	40.690	40.690	40.690	40.690	40.690
BIC normalizado	4.261	.	4.261	4.261	4.261	4.261	4.261	4.261	4.261	4.261	4.261

Anexo 4. Validación del modelo, correlogramas de los residuos, serie blenorragia





COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURÍ"

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CEI-IPK 45-18

"Tendencias y pronóstico de la sífilis y la blenorragia en Cuba, 2011-2018"

INVESTIGADOR PRINCIPAL
Lic. Modesto Atencio Morales

Después de realizada la valoración y análisis correspondiente al presente documento por los integrantes del Comité de Ética de la institución, siguiendo las guías internacionales de trabajo de estas comisiones de la Organización Mundial de la Salud, emitimos el siguiente:

DICTAMEN

1. El documento presentado se ajusta a los principios establecidos por la Declaración de Helsinki así como a las normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y regulaciones legales vigentes en Cuba.
2. En el protocolo aparecen reflejados de forma clara los aspectos éticos que se ajustan al tipo de investigación propuesta.
3. APROBADO SIN MODIFICACIONES, el protocolo presentado.

Dado, en el IPK, La Habana, a los 14 días del mes de marzo de 2018

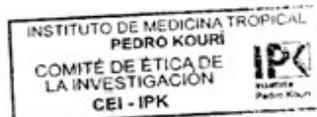
DrCs. Eric Martínez Torres
Presidente

DrC. María Caridad Montalvo Villalva
Miembro

DrC. Daniel González Rubio
Vicepresidente

Dr. René Gato Armas
Miembro

DrC. Iliana Valdés Hernández
Secretaria



Solicitud de información a la Dirección Nacional de Estadísticas del Minsap



La Habana, 6 de marzo de 2018
"Año 60 de la Revolución"

Dra. Sonia Bess Constantin
Directora de Registros Médicos y Estadísticas de Salud
Ministerio de Salud Pública

Estimada compañera:

La maestría en Epidemiología del IPK, tiene como ejercicio final, la culminación con una tesis. Se está desarrollando un protocolo denominado "Tendencias y pronóstico de la sífilis y la blenorragia en Cuba, 2011 – 2018", presentada por el Lic. Modesto Atencio Morales, alumno de dicha maestría, cuyas tutoras son la DrC. Belkys Galindo Santana y la DrC. Marta Castro Peraza, profesoras de la maestría de Epidemiología.

Los objetivos del estudio serán: determinar las tendencias del comportamiento de la sífilis y la blenorragia en Cuba, durante 2011 – 2017, analizar la distribución témporo-espacial por provincias del comportamiento de la sífilis y la blenorragia en Cuba y estimar el pronóstico de la sífilis y la blenorragia en Cuba 2018.

Por este medio estamos solicitando su anuencia, para obtener los datos notificados a la Dirección Nacional de Estadísticas (DNE) del Ministerio De Salud Pública, de sífilis y gonorrea por semanas estadísticas, por grupos de edades, por provincias, durante el periodo de estudio, para poder estandarizar las tasas.

La investigación no conllevará datos personales de ningún paciente; puesto que los datos son de naturaleza numérica; sin embargo, se garantizará la confidencialidad de los mismos, sólo con fines docentes, partiendo de la formalidad institucional a la que pertenecen estos datos.

Esta investigación será conducida según las normas internacionales de ética y los estándares científicos de calidad.

Fraternalmente,

DrC. Manuel Romero Placeres
Director del Instituto Pedro Kourí (IPK)

