

**INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL**

**“PEDRO KOURI”**

**TÍTULO: Epidemiología de la enfermedad  
meningocócica en Cuba, 2007-2018**

**Trabajo para optar por el título de Máster en  
Epidemiología**

**Autora: Ilen Peña Zayas, Dra.**

**Tutor: Dr.C Félix Orlando Dickinson Meneses, Dr.**

**La Habana, 2023**





*Aprendí que la investigación es el fundamento de la ciencia médica y una forma de ser médico es ser investigador.*

*Dr. Gerardo Gamba.*

## **Agradecimientos.**

Al Doctor en Ciencias Félix Orlando Dickinson Meneses por su dedicación y capacidad para transmitirme sus vastos conocimientos y experiencias, lo que me ha permitido la realización de este documento.

A mi hija, esposo y padres por su amor incondicional y por estimularme a elevar mi nivel profesional.

A los profesores de la maestría que contribuyeron a enriquecer mis conocimientos.

Mis compañeros de la maestría y en Especial a la Dra. Yaquelin Sánchez y la Licenciada Norleymis Hernández por su ayuda desmedida.

Al Licenciado Roberto y la Licenciada María Elena del MINSAP por su ayuda desinteresada.

A los Doctores Marilyn Alemán Izquierdo, Iván Comás Corona, Eiglys Argudín Somonte, Yanelis Amador Borrego, Amarilis García Rodríguez y Yuney Lores Palmero por apoyarme durante todo este maravilloso recorrido.

A la Licenciada Daryenis Zayas.

A todos llegan mis más altas estimas de lealtad y gratitud eterna. Gracias.



# **RESUMEN**

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad meningocócica constituye aún un importante problema de salud para muchos países y provoca gran interés entre los profesionales de la salud y en la población general, por afectar fundamentalmente a los niños, por la gravedad de su cuadro clínico, evolución severa, elevado número de muertes y secuelas invalidantes. **Objetivo:** Explorar la epidemiología de la enfermedad meningocócica en Cuba durante 12 años. **Método:** Estudio observacional de cohorte retrospectivo y ecológico. Fueron elegibles 119 casos confirmados de enfermedad meningocócica con fecha de los primeros síntomas entre 1<sup>o</sup> de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2018. Los datos se obtuvieron de los cuestionarios epidemiológicos de la Vigilancia de Síndromes Neurológicos Bacterianos. Para probar la posible asociación de las variables predictoras con la mortalidad, se realizó el análisis multivariado. **Resultados:** La incidencia media del período fue 0,09 por 100 000 habitantes, con la mayor tasa por grupo de edad en los niños menores de un año (1,83 por 100 000 habitantes). La forma grave de la enfermedad y la edad mayor de 50 años mostraron asociación con la muerte por esta enfermedad. VA-MENGOC BC<sup>®</sup> aportó una reducción porcentual de la incidencia de 87,5%, mientras que la mortalidad se redujo al 100% en los grupos de 10-14 años y de 15-19 años. **Conclusiones:** La incidencia de la enfermedad meningocócica mostró una tendencia al descenso y el desenlace fatal se asoció a la edad mayor de 50 años. Luego de 30 años de vacunar a la población cubana con VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> se concluye que, la enfermedad meningocócica no constituye un problema de salud en Cuba.



# ÍNDICE

## Tabla de contenidos

	Páginas
I. Introducción.....	1
1.1 Antecedentes.....	1
1.2 Hipótesis.....	4
1.3 Objetivos.....	5
II. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 Historia de la enfermedad meningocócica.....	6
2.2 Concepto.....	7
2.3 Agente causal.....	7
2.3.1 Estructura de la capa externa de la célula.....	7
2.3.2. Determinantes de patogenicidad.....	7
2.4 Epidemiología .....	10
2.5 Periodo de incubación.....	11
2.6 Periodo de transmisibilidad.....	11
2.7 Factores de riesgo.....	11
2.8 Formas clínicas.....	12
2.9 Complicaciones.....	13
2.10 Secuelas.....	14
2.11 Definición de casos según la Organización Panamericana de la Salud.....	14
2.12 Diagnóstico.....	15

	Página
2.12.1 Cultivo y aislamiento.....	16
2.12.2 Diagnóstico molecular.....	17
2.13 Tratamiento Antibiótico.....	18
2.14 Quimioprofilaxis.....	18
2.15 Incidencia.....	20
2.16 Letalidad.....	24
2.17 Prevención y control.....	24
2.18 Manejo de Brote.....	25
2.19 Enfermedad meningocócica y su vigilancia en Cuba.....	26
III. MÉTODOS.....	29
3.1 Contexto.....	29
3.2 Diseño.....	29
3.3 Horizonte temporal.....	29
3.4 Universo y participantes.....	29
3.5 Fuentes y recogida de datos.....	29
3.6 Definición de conceptos y clasificación de variables.....	30
3.7 Análisis Estadístico.....	31
3.8 Control de sesgos y limitaciones.....	34
3.9 Aspectos éticos.....	34
IV Resultados.....	35
V Discusión.....	44
VI Conclusiones.....	50
VII Recomendaciones.....	51
Referencias Bibliográficas	
Anexos	





# **INTRODUCCIÓN**

## I. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Antecedentes

La enfermedad meningocócica (EM) es una infección bacteriana grave de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal. <sup>(1)</sup> Es causada por *Neisseria meningitidis*, un diplococo aerobio Gram negativo inmóvil y capsulado. Afecta tanto a países desarrollados como en desarrollo y se presenta de forma aguda con manifestaciones clínicas que pueden ser muy variadas, las más comunes son la meningitis y la sepsis. La infección meningocócica puede limitarse a la nasofaringe, produciendo síntomas locales, o puede progresar a enfermedad invasora y producir un cuadro de púrpura fulminante con postración súbita y shock. <sup>(2,3,4)</sup>

Los casos pueden aparecer de forma esporádica, como brotes epidémicos y grandes epidemias. <sup>(2,3,4)</sup> Los niños menores de cinco años y adolescentes tienen más probabilidades de padecerla. La prevalencia de portadores aumenta durante la infancia desde el 4,50 % en niños hasta un pico de 23,70 % a los 19 años y, posteriormente, disminuye en adultos hasta un 7,8 % a los 50 años. <sup>(5)</sup> La EM puede ser mortal y debe considerarse siempre como una urgencia médica. <sup>(6)</sup>

La proporción de fallecidos entre los casos de EM antes de la llegada de los antibióticos era entre 70 % y 85 % y actualmente, a pesar de los continuos avances, la mortalidad sigue siendo de entre el 10 % y el 15 % durante las primeras 24-48 horas. <sup>(5)</sup> Una de cada cinco personas que sobreviven a la meningitis bacteriana puede tener secuelas de larga duración: pérdida de audición, convulsiones, debilidad de las extremidades, problemas con la vista, el habla, el lenguaje, la memoria y la comunicación, así como deformación cicatrizal y amputaciones de extremidades tras la septicemia. <sup>(7)</sup> La EM está asociada a una tasa elevada de letalidad (5 %-15 %) incluso cuando se dispone de servicios médicos satisfactorios. La quimioprofilaxis es en general insuficiente para luchar contra esta enfermedad. <sup>(8)</sup>

La enfermedad está ampliamente distribuida por todo el mundo, pero con patrones epidemiológicos algo diferentes. <sup>(9)</sup> En África subsahariana (cinturón de la meningitis), se han reportado tasas de incidencia de 1 200 por 100 000 habitantes por el serogrupo A en

periodos epidémicos. <sup>(10,11)</sup> En Europa predominan los serogrupos B y C, con tasas de incidencia promedio de 1 por 100 000 habitantes. <sup>(12)</sup>

En los últimos diez años, en América Latina, la incidencia por serogrupo ha cambiado. En los países de la región del cono sur, la incidencia es baja entre 0,03 y 0,20 por 100 000 habitantes en Argentina y Chile, respectivamente. En ambos países, el serogrupo W es la causa principal de la enfermedad meningocócica. En Brasil y México predomina el serogrupo C, con una incidencia 0,80 y 0,05 casos por 100 000 habitantes, respectivamente. En Colombia se han notificado brotes por distintos serogrupos (B en la ciudad de Cartagena). <sup>(13)</sup>

En Cuba la enfermedad ha cursado de forma endémica con brotes hasta mediados de 1976 en que inició una epidemia de EM y constituyó el principal problema de salud durante la década de los 1980. En 1983 alcanzó la mayor incidencia (14,4 por 100 000 habitantes). Al inicio de la epidemia predominó el serogrupo C, pero a partir de 1979 que se inmunizó con A y C, la incidencia se elevó a expensas del serogrupo B. <sup>(14)</sup> Actualmente, la incidencia general de EM varía entre menos de 0,1 casos por 100 000 habitantes según el Anuario Estadístico de Salud. Similar comportamiento se observa en la mortalidad por EM, con cero defunciones por 100 000 habitantes. <sup>(15,16)</sup>

Para controlar esta enfermedad es importante disponer, en primer lugar, de una rápida y certera capacidad de diagnóstico sobre la base de una identificación primaria del agente causal, medida que permite tomar acciones inmediatas y, en segundo lugar, con la misma prioridad, la caracterización de las cepas sobre la base de sus marcadores epidemiológicos, que resulta imprescindible para trazar una política adecuada de prevención, donde la vacunación ocupa un lugar inaplazable. <sup>(14)</sup>

## Justificación

Por todo lo anterior, la EM constituye aún un importante problema de salud para muchos países y provoca gran interés entre los profesionales de la salud y en la población general, por afectar fundamentalmente a los niños, por la gravedad de su cuadro clínico, evolución severa, elevado número de muertes y secuelas invalidantes. La prevención mediante la vacuna cubana VAMENGOC-BC<sup>®</sup> ha mostrado una elevada eficacia y efectividad contra el serogrupo B-C, gracias a la estrategia de la campaña realizada en 1989-1990, permitiendo

a Cuba alcanzar cifras bajas de incidencia, pero no está exenta de nuevas situaciones por posibles cambios en las cepas circulantes, introducción de otros serogrupos o por acumulación de susceptibles por pérdida de la inmunidad. Teniendo en cuenta que, no se han realizado investigaciones sobre el comportamiento de dicha enfermedad en el período 2007-2018 y que desde 1998 se implementó la Vigilancia de Síndromes Neurológicos Bacterianos (VSNB) en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), como parte del Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos (PNPCSNI) y que dicho sistema de vigilancia incluye información sobre la enfermedad, resulta útil y necesaria esta investigación que explora el comportamiento epidemiológico en Cuba durante un periodo de 12 años, dados los antecedentes epidémicos de la enfermedad.

Un conjunto de interrogantes sobre este tema son esenciales para encausar la presente investigación:

¿Cuál ha sido el comportamiento epidemiológico de la EM en Cuba durante un período de 12 años?

¿Se asocian algunos factores como la edad mayor de 50 años, el antecedente de no estar vacunado, la forma clínica de la enfermedad y la demora en la consulta médica con la mortalidad por EM en Cuba?

¿Cuál ha sido el efecto de la vacunación específica contra la *N. meningitidis* B y C en la incidencia y mortalidad por EM?

## **1.2 Hipótesis**

La incidencia y mortalidad de EM tienen una tendencia al descenso. Tener más de 50 años, el antecedente de no estar vacunado, la forma clínica de meningococemia y la demora en la consulta médica se relacionan con la mortalidad.

## **1.3 Objetivos**

### **General**

Explorar la epidemiología de la enfermedad meningocócica en Cuba durante 2007-2018.

### **Específicos**

1. Caracterizar el comportamiento epidemiológico de la EM en Cuba durante un período de 12 años.
2. Identificar la asociación de la edad mayor de 50 años, el antecedente de no estar vacunado, la forma clínica más grave de la enfermedad y la demora en la consulta médica con la mortalidad por EM en Cuba.
3. Estimar el efecto de la vacunación específica contra la *N. meningitidis* B y C en la incidencia y mortalidad por EM.



# **MARCO TEÓRICO**

## II. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Historia de la enfermedad meningocócica

La primera vez que se describe la "meningitis epidémica" es en el año 1805, cuando el Dr. Gaspard Vieusseux describe el cuadro clínico de meningitis durante una epidemia, en Ginebra, Suiza. El microorganismo causal logra ser cultivado e identificado en 1887 por el Dr. Anton Weichselbaum, en Viena. Weichselbaum identifica diplococos gram negativos, con forma de "granos de café", al interior de pirocitos obtenidos desde el líquido céfalo-raquídeo (LCR) de un paciente con meningitis, bautizándolos como *Diplococcus intracellularis meningitidis*. Posteriormente se descubrió que la bacteria puede encontrarse en la faringe de personas sanas y que existen distintos serogrupos de meningococo. El microorganismo fue re-clasificado como *Neisseria meningitidis*.<sup>(17)</sup>

En 1911 el Dr. Rupert Waterhouse, y posteriormente el Dr. Carl Friderichsen en una revisión más amplia, describe la necrosis hemorrágica de las glándulas suprarrenales en el curso de una enfermedad infecciosa grave. *Neisseria meningitidis* es el agente etiológico más frecuentemente involucrado en el desarrollo de este síndrome, aunque otros agentes pueden también provocarlo. En la primera guerra mundial se reportó que el porcentaje de reclutas "portadores" de la bacteria aumentó significativamente en períodos de mayor hacinamiento.<sup>(17)</sup>

Entre 1928 y 1945 se produjeron numerosas epidemias (Detroit 1928-1929, Milwaukee 1927-1929, Chile 1941-1943), con tasas de letalidad que alcanzan el 50%. A comienzo de los años 30 un médico alemán, Gerhard Domagk, descubre las sulfas. Hacia el final de esa década se publican los primeros resultados del tratamiento de la meningitis aguda con sulfonamidas, intervención que logra disminuir la letalidad a 15%. Además, las sulfonamidas comienzan a ser utilizadas con éxito para prevenir la enfermedad en contactos de personas con meningitis.<sup>(17)</sup>

Lamentablemente, en menos de 5 años surge resistencia a sulfonamidas. En 1943 el Dr. Alexander Fleming, inglés, publica el descubrimiento de la penicilina, por el cual recibe en 1945 el premio Nobel. Sin embargo, prontamente se constata que los antibióticos (sulfonamidas o penicilina) no son suficientes para controlar el problema en la población, con lo cual surge una nueva estrategia: el desarrollo de vacunas contra el meningococo.



Habrá que esperar hasta 1970 para que se inicie exitosamente el uso de la primera vacuna contra *Neisseria meningitidis* serogrupo C.<sup>(17)</sup>

## **2.2. Concepto**

La meningitis es una inflamaci3n de las meninges, membranas que envuelven el enc3falo y la m3dula espinal. En general, son procesos inflamatorios de las cubiertas encefalomedulares que afectan fundamentalmente a las meninges blandas (piamadre y aracnoides) y respetan la duramadre, es decir, son leptomeningitis. <sup>(18,19)</sup>

## **2.3 Agente causal**

El g3nero *Neisseria* pertenece a la familia *Neisseriaceae*, la cual est3 constituida por bacterias aer3bicas Gram negativas. Los miembros del g3nero *Neisseria* son cocos Gram negativos, dispuestos de a pares, que en los exudados purulentos aparecen como intracelulares. Son nutricionalmente exigentes y muy sensibles a los cambios de temperatura y pH. <sup>(20)</sup>

Algunas especies forman parte de la flora normal y pueden actuar como pat3genos oportunistas, y en otras ocasiones, son pat3genos estrictos. <sup>(20)</sup>

En el caso de *Neisseria meningitidis*, la bacteria se comporta como comensal del tracto superior respiratorio, dando lugar a la enfermedad en individuos susceptibles. <sup>(20)</sup>

### **2.3.1 Estructura de la capa externa de la c3lula**

*Neisseria meningitidis* es una bacteria Gram negativa encapsulada. Su envuelta celular est3 constituida del exterior al interior por la c3psula polisacar3dica, pared celular (membrana externa, lipoprote3nas y capa de peptidoglicano) y membrana citoplasm3tica. <sup>(20)</sup>

### **2.3.2. Determinantes de patogenicidad**

Los principales determinantes de patogenicidad espec3ficos de *Neisseria meningitidis* son:

**C3psula:** Adicionalmente a las estructuras de una bacteria Gram negativa, este microorganismo posee una c3psula polisacar3dica que recubre la bacteria y las estructuras de la pared celular, a excepci3n de las fimbrias/pili, que son las 3nicas estructuras que sobresalen. La c3psula es el principal determinante de patogenicidad y, junto con las fimbrias/pili, establece los contactos iniciales de la bacteria con el hospedador. Es adem3s

una estructura muy hidratada que protege a la bacteria durante la transmisión aérea persona-persona. <sup>(20)</sup> También participa en proteger al meningococo de la acción de los fagocitos y aumenta la supervivencia del microorganismo durante la invasión del torrente sanguíneo y del Sistema Nervioso Central (SNC). Los polisacáridos cápsulares no median en la unión a células epiteliales y las bacterias encapsuladas se unen peor a células de la mucosa que las no encapsuladas. El polisacárido capsular define los serogrupos, ya que esta bacteria carece de antígeno O en el lipopolisacárido. En total se conocen 13 serogrupos (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W135, X, Y, Z), aunque solo seis de ellos causan casi el 100 % de los casos en humanos: A, B, C, W-135, X e Y.<sup>(21)</sup>

Cuatro de los serogrupos tienen cápsulas de ácidos siálicos (B, C, W e Y) lo que es importante para lograr la evasión del sistema inmune. Las estructuras de la cápsula al ser la capa más externa de la bacteria han sido las primeras candidatas para el desarrollo de vacunas específicas para los serogrupos (En particular las de los serogrupos A, C, W e Y). Sin embargo, la cápsula del meningococo serogrupo B no se ha podido utilizar, debido a que su estructura de ácido N-acetilneuramínico es similar a la de las moléculas de adhesión de las neuronas humanas. El meningococo es capaz de pasar de forma encapsulada a forma no encapsulada, como veremos a posteriori para facilitar su difusión a través del organismo. <sup>(22)</sup>

Adhesinas: son el factor principal necesario para la colonización de la mucosa del aparato respiratorio superior. De forma característica el meningococo es capaz de modular la expresión y la estructura de las adhesinas y mantener su capacidad de unión a las células epiteliales de la mucosa, lo que sugiere un cierto grado de conservación estructural. Esto permitiría usarlas para la prevención de la enfermedad. Las principales adhesinas son el pili (o también denominadas fimbrias) y las proteínas de opacidad (Opa y Opc). Aunque se han identificado otras adhesinas menores que están implicadas en el proceso de unión a las células epiteliales: <sup>(22)</sup>

Fimbrias/pili: Debido a que la cápsula protege de la desecación durante la transmisión entre hospedadores, el primer contacto con el hospedador se establece en esa forma encapsulada ocultando todas las adhesinas y volviéndolas inefectivas, a excepción de las fimbrias/pili. Por ello, se piensa que el pili debe tener un papel crucial en el primer contacto con la mucosa humana. El pili interviene en la adherencia al epitelio respiratorio de forma específica, uniéndose a las células no ciliadas del epitelio respiratorio. Adicionalmente,

estudios realizados muestran poca adherencia del pili de *N. meningitidis* a células no humanas por lo que se piensa que es el primer determinante de especificidad para las células epiteliales, endoteliales y células meníngeas. También se ha demostrado su unión a otras células corporales como las del colón y a los eritrocitos (este último mediante la unión al Pili E).<sup>(22)</sup>

Proteínas de opacidad (Opa y Opc): Son proteínas de membrana de la membrana externa, que facilitan la adherencia de la bacteria a las células epiteliales y a los neutrófilos. Se cree que las Opa y Opc ayudan al pili en la unión a las células. Las bacterias que las expresan aparecen opacas con iluminación oblicua en el microscopio. Se expresan diferentes tipos de Opa dependiendo de la cepa y de los sitios anatómicos donde se encuentre la cepa. Las proteínas Opc ayudan a la adherencia en mucosas y a la invasión de células endoteliales. Las proteínas Opc son también objetivo de anticuerpos bactericidas.<sup>(22)</sup>

Lipopolisacárido: La membrana externa solo aparece en bacterias Gram negativas. Se compone de una bicapa lipídica, donde los fosfolípidos son sustituidos por lipopolisacárido (LPS). El LPS se compone del Lípido A, núcleo (Core) y antígeno O (codifica el serogrupo), normalmente, aunque *Neisseria meningitidis* carece de antígeno O y sus serogrupos se codifican en función de la cápsula polisacáridica, como se ha descrito anteriormente. El lípido A está formado por un disacárido de dos unidades de glucosamina fosforilada unidas por enlace  $\beta$  (1→6) esterificado con ácidos grasos; los más comunes son el ácido caproico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico.<sup>(22)</sup>

El lípido A es la endotoxina bacteriana y es el responsable del desencadenamiento de la respuesta inmunitaria en el sujeto infectado y, por tanto, de la fiebre, el malestar y en altas concentraciones de la coagulación intra-vascular y el shock.<sup>(22)</sup>

El núcleo o Core es un oligosacárido que se puede dividir en una región interna, compuesta por ácido 3-desoxi-D-manoctulosónico y L-glicero-D-manoheptosa, y una externa, formada por hexosas (glucosa, galactosa y N-acetilglucosamina). El lipopolisacárido, como conjunto, es una toxina termoestable, resistente incluso a la esterilización con autoclave, liberada por las bacterias Gram negativas al lisarse. Su antígeno provoca un amplio espectro de efectos fisiopatológicos, desde la fiebre y el malestar hasta la muerte en una o dos horas debido a shock irreversible y colapso cardiovascular, cuando la cantidad en sangre es suficiente. Es responsable de la acción

endotóxica y de la coagulación intra-vascular diseminada en el caso de infección generalizada. <sup>(22)</sup>

También se ha encontrado ácido siálico en el lipopolisacárido de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, que hace a la bacteria más resistente a los anticuerpos y a la muerte celular mediada por el complemento. La presencia de ácido siálico unida en uniones ( $\alpha$ 2-3) al lipopolisacárido, sin embargo, es capaz de ser reconocido por lecitinas que están presentes en algunos fagocitos. Por lo tanto, la presencia de ácido siálico en uniones ( $\alpha$ 2-3) haría a la bacteria más susceptible de ser fagocitada, algo que veremos a posteriori es relevante para el mecanismo de invasión. <sup>(22)</sup>

Porinas (PorA y PorB): En la membrana externa, además de las proteínas constituyentes, existen proteínas de transporte denominadas “porinas”, que permiten el intercambio de sustancias de la bacteria con el medio externo. Son proteínas de membrana externa, muy inmunogénicas, por lo que son de interés como marcadores serológicos y antígenos potenciales para medidas preventivas. Se ha probado que las PorB pueden insertarse en la membrana de otras células y fago lisosomas y modular la apoptosis, facilitando así la infección e invasión del hospedador. <sup>(22)</sup>

## 2.4 Epidemiología

La fuente de infección son los enfermos no tratados y los portadores sanos. Entre el 5% y el 24% de los niños/jóvenes, aproximadamente, son portadores nasofaríngeos. <sup>(22)</sup>

La bacteria podría adquirirse a través de la inhalación de gotas de secreciones respiratorias o cualquier contacto íntimo con un portador. En una primera fase el microorganismo establecería contacto con las células no ciliadas de la mucosa epitelial del tracto respiratorio superior, donde podrían entrar en su forma encapsulada de forma temporal en las células, antes de volver a migrar a la superficie apical de la célula y transmitirse a un nuevo hospedador. El estado de portador es común en adultos sanos y cualquier bacteria que logra traspasar la barrera epitelial es eliminada por el organismo. <sup>(22)</sup>

La pérdida de la cápsula y de los ácidos siálicos en los lipopolisacárido de la capa externa ayudaría colonizar al hospedador durante periodos más largos de tiempo, al permitir a la bacteria sobrevivir a nivel intracelular. <sup>(22)</sup>

Otro de los mecanismos de entrada sería la presencia de ácidos siálicos en unión ( $\alpha$ 2-3), que serían reconocidos por los fagocitos. Estos introducirían la bacteria a modo de un caballo de Troya en el organismo. <sup>(22)</sup>

Finalmente, daños serios en el endotelio y la ruptura de su integridad favorecerían el paso de la bacteria al interior. <sup>(22)</sup>

Una vez en la cara interna, los mecanismos regulatorios de la bacteria harían que la cápsula polisacáridica fuera secretada de nuevo, ya que las formas no capsuladas no sobrevivirían en la sangre al ser detectadas por el sistema inmune. No se conoce del todo por qué en una pequeña proporción de portadores el meningococo pasa a ser invasivo. Sin embargo, el meningococo serogrupo W o algunas de las cepas, como meningococo serogrupo C complejo ST-11 son conocidas como hiper-invasivas. <sup>(22)</sup>

## **2.5 Periodo de incubación**

Varía entre 2 y 10 días, pero habitualmente es de 3-4 días. <sup>(23)</sup>

## **2.6 Periodo de transmisibilidad**

El riesgo de transmisión persiste mientras permanezcan los meningococos en la nasofaringe. Éstos desaparecen en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento antibiótico adecuado. El estado de portador puede prolongarse durante semanas o meses y presentarse de forma intermitente. La transmisión se produce con el contacto cercano y prolongado con personas infectadas, los portadores asintomáticos, y con personas enfermas. <sup>(3, 24,25,26)</sup>

## **2.7 Factores de riesgo**

Los principales factores de riesgo de padecer una enfermedad meningocócica incluyen, entre otros, los siguientes:

La corta edad: por la inmadurez del sistema inmunitario, lactantes menores de 1 año tienen mayor riesgo de verse infectados, por ejemplo durante un ingreso hospitalario o por contagio de otros niños. <sup>(18,27)</sup>

El entorno comunitario y el contacto estrecho con portadores: los niños que van a escuelas infantiles o tienen hermanos mayores presentan mayor probabilidad de contraer infecciones por contagio. Situaciones de hacinamiento, la convivencia en campamentos o

residencias universitarias, o la reclusión en centros de internamiento también contribuyen a un mayor contagio. <sup>(18)</sup>

Los viajes: especialmente a zonas de importante presencia del meningococo (como regiones epidémicas de África subsahariana o de peregrinación a la Meca), y durante la adolescencia. <sup>(18)</sup>

Época estacional: la enfermedad se produce durante todo el año, si bien la incidencia aumenta a finales de invierno e inicio de la primavera. <sup>(18)</sup>

Patologías de base que afecten al SNC o que debiliten las defensas del organismo. Entre los mecanismos generales de defensa del huésped (que puede ser portador nasofaríngeo) frente al meningococo, se encuentran la producción de moco y barrido ciliar en las vías respiratorias, la activación del complemento y los niveles de inmunoglobulina (Ig) A secretora. <sup>(18)</sup>

Procedimientos quirúrgicos: se ha descrito que el meningococo puede alcanzar directamente el SNC tras fístulas, traumatismos o lesiones neuroquirúrgicas. <sup>(18)</sup>

Personas tratadas con eculizumab o ravulizumab. <sup>(28)</sup>

Microbiólogos que trabajan con cepas de *N. meningitidis*. <sup>(28,29)</sup>

Enfermedad de Hodgkin y otras neoplasias hematológicas. Inmunodeficiencias primarias de tipo humoral o combinada. Pacientes con VIH asintomáticos o sintomáticos, SIDA. <sup>(30)</sup>

## **2.8 Formas clínicas**

Las formas clínicas invasivas más frecuentes de la EM son la meningitis y la septicemia (meningococcemia). Clásicamente, sin embargo, se describen hasta cuatro formas de presentación clínica: <sup>(31)</sup>

1. Bacteriemia sin sepsis: que presenta síntomas respiratorios altos o exantema tipo viral y es de muy buen pronóstico. <sup>(31)</sup>
2. Meningococcemia sin meningitis: evoluciona rápidamente hacia un cuadro clínico de shock séptico y fallo multiorgánico de altísima mortalidad. <sup>(31)</sup>
3. Meningitis con o sin meningococcemia: hay preponderancia del cuadro meníngeo y de una forma meningoencefálica con un profundo compromiso del sistema nervioso. <sup>(31)</sup>

4. Meningitis: profunda disminución de conciencia, con signos meníngeos y líquido cefalorraquídeo séptico. Existe alteración de los reflejos osteotendinosos (tanto ausentes como rara vez hiperactivos) y aparición de reflejos patológicos. <sup>(31)</sup>

Además de estas tres formas clásicas, otras manifestaciones muy infrecuentes de presentar son: neumonía, endocarditis, pericarditis, endoftalmítis, uretritis, osteomielitis, celulitis, sinusitis, conjuntivitis y otitis media. Más raramente aún puede mostrar un cuadro de bacteriemia persistente (meningococemia crónica) con manifestaciones intermitentes similares a la gonococemia. Dado este amplio rango de manifestaciones clínicas y puesto que los pacientes pueden progresar de una a otra, es necesario un alto grado de sospecha clínica y un laboratorio capaz de confirmar el agente etiológico. La EM se presenta como meningitis en el 50% o más de los casos. <sup>(31,32)</sup>

- Meningitis meningocócica (MM): Se caracteriza por un inicio repentino de cefalea, fiebre y rigidez del cuello, a veces acompañado de náuseas, vómitos, fotofobia, con o sin alteración del estado mental. Hasta el 20% de las personas con enfermedad meningocócica presentan sepsis. <sup>(31)</sup>

- Sepsis meningocócica: Se caracteriza por un comienzo brusco de fiebre y una erupción petequeal o purpúrica. La erupción puede progresar a púrpura fulminante. La sepsis meningocócica a menudo puede incluir hipotensión, hemorragia suprarrenal aguda y fallo multiorgánico. Entre los lactantes y niños menores de 2 años de edad, la enfermedad meningocócica puede tener síntomas no específicos y los clásicos signos de meningitis como la rigidez de cuello frecuentemente están ausentes, siendo un signo importante a esta edad el abultamiento de la fontanela. <sup>(31)</sup>

## 2.9 Complicaciones

Las complicaciones se pueden dividir en tempranas (ocurren en las primeras 24 horas y suelen ser causa inmediata de mortalidad) y tardías (usualmente reconocidas después de varios días a varias semanas). <sup>(33)</sup>

Complicaciones tempranas:

Edema Cerebral, Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SSIHA), convulsiones, pérdida auditiva neurosensorial, hemiparesia, shock séptico, coagulación intravascular diseminada, Insuficiencia suprarrenal aguda primaria (Síndrome de

Waterhouse-Friderichsen), trombosis séptica, Isquemia de extremidades. <sup>(33)</sup>

Complicaciones Tardías:

Efusión subdural, empiema subdural, hidrocéfalos, daño cerebral con discapacidad intelectual, hemiplejía, cicatrización, amputaciones. Síndrome inflamatorio post infeccioso.

Miocarditis/pericarditis/endocarditis/endoftalmitis, Artritis. <sup>(33)</sup>

## **2.10 Secuelas**

Daño neurológico: 7-10 % de pacientes con MM. Parálisis de los nervios craneales VI, VII, y VIII (3 % adultos). Pérdida auditiva unilateral o bilateral en 2-15 % Pérdida drástica en 2 % de los afectados con necesidad de implantes cocleares en 0,4 %. Trastornos del neurodesarrollo: 10-20 %. Problemas de comportamiento, psicosocial, dificultad de aprendizaje, déficit de memoria, convulsiones. Deterioro cognitivo en 28 % de adultos. <sup>(33,34)</sup>

## **2.11 Definición de casos según la Organización Panamericana de la Salud <sup>(31)</sup>**

Portador: Persona asintomática en cuyas secreciones nasofaríngeas se aísla *N. meningitidis*.

Contacto: Persona que en relación al caso índice:

Ha mantenido al menos 4 horas de contacto en la semana previa al comienzo de su enfermedad.

Quién habita en la misma vivienda por al menos 10 días antes de la aparición de los síntomas.

Que ha mantenido contacto íntimo con secreciones respiratorias (intubación, aspirado de secreción nasofaríngea o respiración boca a boca).

Caso sospechoso: Cualquier persona con fiebre de aparición súbita (Temperatura rectal >38,5 °C o temperatura axilar >38,0 °C, dolor de cabeza y al menos uno de los siguientes síntomas o signos:

Rigidez de nuca

Alteración del estado de conciencia

Otro signo de irritación meníngea



## Erupción cutánea petequeial o purpúrica

En menores de 1 año de edad, se considerarán sospechosos aquellos casos en los que la fiebre esté acompañada de abombamiento de la fontanela, vómitos, somnolencia, irritabilidad y/o convulsiones, con o sin erupción cutánea petequeial. <sup>(31)</sup>

Caso probable: Caso sospechoso cuyo líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta al menos una de las siguientes alteraciones:

Aspecto turbio

Leucocitosis (> 100 células/mm<sup>3</sup>)

Leucocitosis (10-100 células/ mm<sup>3</sup>) y presencia de proteínas (> 100mg/dl) y/o glucosa disminuida (< 40mg/dl)

Nexo epidemiológico con caso confirmado durante una epidemia

Caso confirmado: Caso sospechoso o probable con aislamiento por cultivo e identificación en el laboratorio de *N. meningitidis* en sangre, LCR u otro fluido corporal estéril. El aislamiento de *N. meningitidis* por cultivo bacteriano sigue siendo considerado el “Gold Standard”, pero se aceptan confirmados aquellos que detecten de forma indirecta la presencia de antígenos bacterianos:

Detección, mediante tinción de Gram de diplococos Gram-negativos compatibles con la presencia de *N. meningitidis*.

Detección de antígenos meningocócicos (e. g: mediante kits de aglutinación de látex o contraelectroforesis).

Detección de la presencia de la bacteria mediante técnicas de biología molecular (e. g. PCR, qPCR).

## 2.12 Diagnóstico

Ante la gravedad (letalidad entre un 10 % y 20 %) y las secuelas asociadas con la enfermedad Meningocócica, el diagnóstico oportuno y la confirmación del caso por el laboratorio y la atención clínica adecuada revierten una importancia crucial. Especialmente, la intervención del laboratorio es fundamental para el diagnóstico *N. meningitidis*. <sup>(10)</sup>

También importantes son la investigación de los brotes con el soporte del laboratorio y la caracterización fenotípica y molecular de las cepas, para orientar al clínico en el tratamiento apropiado, promover el uso racional de los antibióticos, reducir las infecciones asociadas con la atención en salud y apoyar a las autoridades en la toma de decisiones sobre los esquemas profilácticos y vacunales asociados con los factores de virulencia y blancos antigénicos (targets) de las vacunas. <sup>(10)</sup>

### **2.12.1 Cultivo y aislamiento**

Ante un caso sospechoso de enfermedad meningocócica, la toma de la muestra con guantes sin talco (punción lumbar basada en juicio clínico y cultivo) debe preferencialmente efectuarse por personal capacitado y antes de la administración del tratamiento antibiótico empírico. Cuando esto no sea posible, considerando que dada la gravedad y rápida evolución de la enfermedad el tratamiento antibiótico debe comenzar de inmediato, también debe realizarse la toma de muestra dado que ésta podrá ser utilizada, en caso de que no se obtenga un aislamiento, para llevar a cabo un diagnóstico mediante técnicas moleculares que no se ven afectadas por un tratamiento antibiótico previo. <sup>(10)</sup>

El transporte de la muestra al laboratorio del hospital debe realizarse lo más pronto posible, a temperatura ambiental o conservada a 35-37°C. <sup>(10)</sup>

En el laboratorio del hospital, se realizarán las pruebas rápidas de aglutinación de antígenos en partículas de látex (permiten la detección de *N. meningitidis* A, B, C, Y y W), la tinción de Gram y el cultivo de la muestra directamente a partir del LCR. Se informa al médico tratante lo más pronto sobre los resultados presuntivos que orienten al médico en la atención temprana del paciente, el tratamiento antimicrobiano y las medidas profilácticas. <sup>(10)</sup>

Cuando el paciente cumpla con definición de caso, sea notificado y el cultivo sea negativo, se prepara una alícuota de 200 µL (extracción automática) o 500uL de LCR (100uL como mínimo), para el envío de la muestra por personal capacitado en la categoría B de riesgo al Laboratorio de Referencia Nacional de *Neisserias* del IPK (LNR-*Neisserias* del IPK) para diagnóstico por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RCP-RT) en aquellos casos en los que el laboratorio del hospital no lo realice. <sup>(10)</sup>

En el laboratorio del hospital se procede al cultivo de la muestra, la determinación presuntiva del agente patógeno por aglutinación de antígenos en partículas de látex y el examen citológico y bioquímico del LCR. <sup>(10,35)</sup>

Sobre una colonia del aislamiento se realiza un frotis para la tinción de Gram que permite diferenciar al microscopio los agentes bacterianos Gram-positivo y Gram-negativo, así como su morfología. <sup>(10)</sup>

Tratándose de un diplococo Gram-negativo, se procede con las pruebas bioquímicas de identificación: oxidasa, catalasa, utilización de carbohidratos y se realiza la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos por microdilución en caldo o dilución en agar o se determina la concentración mínima inhibitoria mediante la técnica de gradiente de difusión. Se informa al médico tratante sobre los resultados. <sup>(10)</sup>

La logística de los envíos de las muestras y cepas en un triple empaque está pre-establecida. <sup>(10)</sup>

Personal capacitado envía la cepa en la categoría B de riesgo al Laboratorio de Referencia Nacional para control de calidad, determinación del serogrupo, serotipo y sero-subtipo mediante la técnica de Dot-Blot y se procede a la caracterización molecular de la misma. Se notifica el resultado a las autoridades sanitarias. OPS/OMS, en la medida de los recursos disponibles, aprovisionará al laboratorio de referencia nacional antisueros para *N. meningitidis* (A, B, C, W, X, Y y Z). <sup>(10)</sup>

### **2.12.2 Diagnóstico molecular**

La muestra de LCR del paciente sospechoso EM debe llegar al LNR-*Neisserias* del IPK de ser posible en menos de 24 horas y puede enviarse de las siguientes maneras:

El transporte de la muestra debe realizarse rápidamente en un tubo de tapa rosca, en un embalaje triple correctamente marcado y etiquetado (PI650 si se transporta por vía aérea), preferiblemente este congelado a -20°C, o en hielo seco, o al menos aproximadamente a 4°C con bolsas de hielo. <sup>(10)</sup>

Si la muestra no se procesa dentro de un plazo de 24 horas después de su recepción en el laboratorio de referencia, se debe conservar congelada a -20°C (+ 5°C). <sup>(10)</sup>

El envío de la muestra del laboratorio del hospital al LNR-*Neisserias* del IPK se efectuará a través de los laboratorios de Salud Pública en la Categoría B de riesgo.

### 2.13 Tratamiento antibiótico

Si se sospecha una infección meningocócica, el paciente debe ser trasladado a un hospital de mayor complejidad inmediatamente, los antibióticos parenterales deben administrarse en forma urgente. No debe postergarse su inicio bajo ningún concepto, ya que el retraso condiciona el pronóstico de esta enfermedad. Se comenzará como tratamiento antibiótico empírico inicial (inmediatamente a la realización de punción lumbar o incluso antes de esta de ser necesario postergar su realización). Se deberá seleccionar un antibiótico bactericida, con buena penetración de la barrera hematoencefálica, y teniendo en cuenta la sensibilidad a los agentes causales según la edad y la epidemiología local. Identificado el agente patógeno, la terapia antibiótica será dirigida a este. Los antibióticos se pueden administrar IV (intravenosa) o IM (intramuscular). Los antibióticos de aplicación IM deben administrarse lo más pronto posible, en una parte de la extremidad (muslo) que aún esté con buena perfusión sanguínea. Tabla 1. <sup>(10)</sup>

Tabla 1. Tratamiento antibiótico dirigido contra meningococo.

Microorganismo meningococo	Tratamiento de primera línea	Tratamiento alternativo	Duración
Susceptibilidad a Penicilina (CIM <0,1 mcg/mL)  Penicilina	Penicilina o amoxicilina/ampicilina  Ceftriaxona	Ceftriaxona, Cefotaxime, Cloranfenicol	7 días
Resistencia a Penicilina (CIM > 0,1mcg/mL)	Ceftriaxona o Cefotaxime	Cefepime, Meropenen Ciprofloxacin o Cloranfenicol	7 días

Fuente: Lineamientos para la atención clínica integral de pacientes con enfermedad meningocócica en Colombia. <sup>(10)</sup>

## 2.14 Quimioprofilaxis

La quimioprofilaxis debe ser administrada a los contactos estrechos por tener alto riesgo de enfermedad meningocócica (Tabla 2). <sup>(10)</sup>

Alto riesgo: quimioprofilaxis recomendada (contactos estrechos) <sup>(10)</sup>

Contactos familiares, especialmente niños menores de 2 años. <sup>(10)</sup>

Contactos de guardería o escuela en cualquier momento en los últimos 7 días antes del inicio de la enfermedad. <sup>(10)</sup>

Exposición directa a las secreciones del paciente índice a través de besos, compartiendo cepillos de dientes o utensilios de alimentos, en cualquier momento durante los 7 días previos al inicio de la enfermedad. <sup>(10)</sup>

Reanimación boca a boca, contacto sin protección durante intubación endotraqueal. <sup>(10)</sup>

Pasajeros sentados directamente al lado del caso índice durante un vuelo de más de 8 horas de duración. <sup>(10)</sup>

No se recomienda profilaxis a:

Contacto casual sin exposición directa a secreciones orales del enfermo (compañeros de escuela o trabajo). <sup>(10)</sup>

Contacto indirecto: contacto con el contacto de un “caso”. <sup>(10)</sup>

Personal de salud sin exposición directa a secreciones del paciente. <sup>(10)</sup>

Tabla 2. Medicamentos para quimioprofilaxis .

Antibiótico y edad	Dosis y vía de administración	Duración
Rifampicina <1 mes > 1 mes	5mg/kg, vía oral cada 12 horas 10mg/kg (máximo 600mg), vía oral cada 12 horas	2 días

Ceftriaxona <15 años > 15 años	125mg Intramuscular 250mg intramuscular	Dosis única
Azitromicina Ciprofloxacina* > 1 mes	10 mg/kg vía oral (máximo 500 mg) 20mg/kg (máximo 500mg)	Dosis única Dosis única

Fuente: Lineamientos para la atención clínica integral de pacientes con enfermedad meningocócica en Colombia. <sup>(10)</sup>

## 2.15 Incidencia

La epidemiología de la EM presenta un comportamiento específico de acuerdo con las regiones involucradas; pero existen variaciones en los serogrupos circulantes, la época del año más afectada y la tasa de incidencia, que puede oscilar desde 0,30 hasta 1 000 casos por 100 000 habitantes. <sup>(36)</sup> Los serogrupos varían en relación con la ubicación geográfica de los países debido a diferencias en la inmunidad de la población y a los factores ambientales. Los más frecuentes en el mundo son el A, B y C. Sin embargo, en el ámbito mundial el serogrupo A es el principal agente causal de casos de EM en los niños menores de un año, con una alta incidencia en regiones del África subsahariana. Los serogrupos B y C producen la mayoría de los casos notificados en Europa y el continente americano; mientras que los serogrupos A y C son la causa más frecuente de enfermedad invasiva en Asia y África. Desde mediados de la década de 1990 se describe un aumento de casos de EM por serogrupo Y en los Estados Unidos e Israel, y el serogrupo X emerge como agente causal de epidemias locales en el África subsahariana. Continente africano. <sup>(37)</sup>

En esta región prevalece el serogrupo A, con una incidencia anual de 10-20 casos por 100 000 habitantes. El patrón epidémico tiene su máxima expresión en el denominado «cinturón africano de la meningitis», descrito desde 1963. Esta región atraviesa el continente de costa a costa, desde Senegal hasta Etiopía, con un total de 26 países involucrados. En este cinturón meníngeo las tasas de ataque se presentan en la estación seca, con cifras de incidencia que pueden alcanzar hasta 1 000 casos por 100 000 habitantes. La alta incidencia de meningitis por serogrupo A conduce al desarrollo de una vacuna conjugada de polisacáridos MACV que se aplica en el año 2010 a casi el 100% de

la población de Burkina Faso con edades comprendidas entre 1 y 29 años. Por los resultados obtenidos, a partir de ese momento, se realizan campañas de inmunización con MACV en varios países del «cinturón de la meningitis» con un alto índice de cobertura. En el año 2005, antes de la introducción de MACV, la tasa de casos fatales entre los países del cinturón se situaba en cifras que oscilaban desde 4% en Mali hasta 26% en Benín. Desde la introducción de la vacuna conjugada esta tasa permanece estable, con cifras de 8,5% en 2012 y 9,1% en 2013 y 2014 en los países bajo vigilancia. La disponibilidad y aplicación de la vacuna pone de manifiesto que el uso generalizado de MACV se acompaña de una reducción global de la actividad epidémica en los países del cinturón. En el año 2012 comienza la notificación de casos de EM por serogrupo W-135 en Burkina Faso, en contraste con otras regiones como la República de Chad, donde la no inmunización con MACV mantiene el predominio del serogrupo A. La realización de campañas de inmunización en las poblaciones afectadas demuestra el cambio producido en la circulación del serogrupo predominante en aquellas comunidades donde se implementa un programa de vacunación satisfactorio. En la actualidad, el serogrupo W-135 es el más común en esta zona geográfica. Desde el año 2000 varios países notifican brotes de EM por *N. meningitidis* W-135, asociados con el retorno de musulmanes procedentes de las peregrinaciones a la Meca y Medina (Arabia Saudita). La vacunación de los peregrinos, eficaz para prevenir la enfermedad, no parece evitar la condición de portador. Está documentado que, a las dos semanas del retorno de pelegrinos a Singapur, 15% de ellos son portadores de la misma cepa de meningococo W-135, condición que persiste 6 meses después en el 55%. Al analizar los contactos domésticos, se destaca que casi un 8% se convierte en portadores de la misma cepa del serogrupo W-135, condición detectada en el posviaje inmediato, pero no en los meses siguientes. Estos resultados contrastan con los observados en los peregrinos que retornan a Estados Unidos procedentes del Hajj, donde la detección de portadores es de menos de un 3%, debido quizás al tipo de actividades sociales durante la peregrinación. Se señalan los posibles riesgos de propagación de estos serogrupos, asociados con la elevada proporción y larga condición del estado de portador, y se sugieren estrategias de amplias coberturas de vacunación a todos los peregrinos. Además, de la situación epidemiológica actual presente en el continente africano, cabe señalar que, aunque rara vez se informa su presencia en otras partes del mundo, el serogrupo X emerge en los últimos años y causa epidemias de EM en Burkina Faso, Nigeria, Ghana, Kenya y Togo. <sup>(38)</sup>

## Europa

En Europa, la incidencia de EM se estima en 0,62 casos por 100 000 habitantes y un predominio de los serogrupos B y C, este último con una dramática disminución después de la introducción de la vacuna conjugada MenC en 1999 en el Reino Unido, seguido por la incorporación de esta vacuna a los programas de vacunación de varios países europeos. En los últimos años se observa un aumento en la proporción de casos de EM causada por el serogrupo Y en varios países europeos. Tal es el caso de Suecia, donde este serogrupo predomina entre los años 2011 y 2013. Por su parte, desde el año 2009 Inglaterra y Gales observan una rápida expansión del serogrupo W-135. En el periodo 2013-2014, el serogrupo W-135 era el agente causal de alrededor del 15% de casos de EM en esta región. En respuesta a dicho incremento, el Comité de Vacunación de Salud Pública de Inglaterra (Joint Committee on Vaccination and Immunisation of Public Health England) recomienda la vacunación de los individuos de 14 a 18 años con la vacuna conjugada tetravalente ACYW, con el objetivo de generar una inmunidad de rebaño en el resto de la población contra el serogrupo W-135. Otros países europeos señalan una disminución en el número de casos de EM. En Holanda, por ejemplo, la disminución es de 4,50 a 0,60 por 100 000 habitantes entre 2001 y 2012. Alemania es otro de los países de Europa que informa una disminución de 0,94 a 0,47 entre 2003 y 2010. <sup>(37)</sup>

## Asia

El comportamiento epidemiológico de la enfermedad meningocócica en Asia no está bien definido y la información disponible es limitada. No obstante a que prevalece el serogrupo A, se notifican los cinco serogrupos (A, B, C, Y y W-135), aunque con una variación regional.

En China predominaba el serogrupo A hasta el inicio del año 2000. Sin embargo, en los años 2002-2003 se produce un incremento de los casos de EM por serogrupo C que conduce a la implementación en el año 2004 de un programa de vacunación con una vacuna de polisacáridos combinados A/C. Algunos estudios refieren un pico de incidencia en 2005 de 8,43 casos por 100 000 habitantes, que luego de la inmunización desciende de manera progresiva hasta alcanzar 2,32 casos por 100 000 habitantes en 2010. El serogrupo B se describe como responsable de casos esporádicos en China y, junto con el serogrupo Y, causa la mayoría de los casos de EM en Japón, donde la incidencia es mucho más baja. En Corea, donde la EM es poco común, se notifica en 2011 un brote de



EM en un centro de entrenamiento militar, luego del cual las autoridades de salud recomiendan la administración de la vacuna conjugada tetravalente ACWY a todos los nuevos reclutas. <sup>(37)</sup>

## Las Américas

En Estados Unidos y Canadá los serogrupos B y Y son los principales responsables de EM. En Estados Unidos, la incidencia general se mantiene estable, con un estimado de 600-1 200 casos al año y una tasa de 0,18 por 100 000 habitantes. Corresponde al serogrupo B la mayor participación como agente causal de EM en los niños, mientras que el serogrupo C se asocia con brotes en los adolescentes y adultos jóvenes. Por otro lado, en la última década el serogrupo Y se identifica en los adultos mayores. Desde el año 2005, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomienda el uso de la vacuna conjugada tetravalente contra los serogrupos A, C, W y Y (MenACWY) en los Estados Unidos para individuos con edades entre 11 y 12 años. Más tarde, en el 2011, se recomienda una dosis de refuerzo a los 16 años. Ya para el 2015, el ACIP recomienda la administración de vacunas contra el serogrupo B a los adolescentes y adultos jóvenes de 16 a 23 años, con el objetivo de proporcionar una protección a corto plazo contra la mayor parte de las cepas del serogrupo B causantes de EM. En Suramérica la incidencia general de EM varía entre menos de 0,10 casos por 100 000 habitantes en países como México y Cuba, y hasta 2 casos por 100 000 habitantes en países como Brasil. <sup>(37)</sup>

En esta área geográfica los serogrupos predominantes durante las epidemias son el B y el C; no obstante, es reciente el aumento en el número de casos por serogrupo W-135 en Argentina, Brasil y Chile. En el caso de Chile, está documentado el predominio actual de este serogrupo, que logra desplazar al serogrupo B sobre todo en los menores de un año y en los mayores de 20 años. El mayor incremento en la prevalencia del serogrupo W-135 en la región se observa en Argentina, donde en el año 2006 representa el 6,31% de los aislamientos, con un incremento que llega hasta 52% en 2012. Se debe señalar que Venezuela y Colombia ya informan la presencia del serogrupo Y. <sup>(37)</sup>

Cuba implementa VA-MENGOG-BC<sup>®</sup> y luego de su aplicación masiva y ulterior inclusión en el esquema cubano de vacunación, las tasas de morbilidad descienden desde 14,40 por 100 000 habitantes durante el periodo epidémico, hasta menos de 0,10 por 100 000 habitantes. Además, en los menores de 6 años de edad, grupo con las tasas de morbilidad

más elevadas (entre 48 y 120 por 100 000 habitantes), se alcanza una reducción significativa. <sup>(37)</sup>

## 2.16 Letalidad

La EM presenta una evolución rápida, con una elevada morbilidad y mortalidad, incluso en los casos en los que se realice el diagnóstico precoz. <sup>(39)</sup>

Antes de la década de 1920, la enfermedad meningocócica era letal en el 70-80% de los casos, el uso de una terapia de soporte con suero y el descubrimiento de sulfonamidas y otros agentes antimicrobianos produjeron un declive en la letalidad. <sup>(5)</sup>

Cada año, la *Neisseria meningitidis* causa 500 000 casos de septicemia y meningitis en todo el mundo y al menos 50 000 muertes anualmente en el mundo. La mortalidad se estima alrededor de un 10 % en los países desarrollados y en América Latina la letalidad en los últimos años ha sido de un 10-20 %. <sup>(5, 39, 40,41)</sup>

## 2.17 Prevención y control

Las vacunas polisacáridas conjugadas frente a los serogrupos A, C, W135, Y, junto con la vacuna 4CMenB frente al serogrupo B, constituyen un avance importante en la prevención de la EM. <sup>(42)</sup>

Las antiguas vacunas de polisacáridos no conjugadas han dejado de utilizarse por su menor eficacia, ausencia de memoria inmunológica y de respuesta *booster*, y por falta de eficacia en menores de 2 años de edad, uno de los grupos etarios de mayor riesgo. <sup>(42)</sup>

La aparición en 1999 de la primera vacuna conjugada frente al serogrupo C constituyó un hito en la lucha contra la EM, en un momento en el que la prevalencia de EM por serogrupo C se había incrementado en Europa. Fue introducida inicialmente en el Reino Unido (RU) y su utilización sistemática a lo largo de 10 años (1999-2009) disminuyó el número de casos en la población vacunada en un 94 % en el RU. En España, el descenso de las tasas de incidencia de EM por serogrupo C ha sido del 88,61 %. <sup>(42)</sup>

En 2005, se aprobó en EE.UU. la primera vacuna conjugada tetravalente con proteína diftérica frente a los serogrupos ACYW135 (Menactra®), vacuna no disponible en Europa. Posteriormente, se aprobaron en Europa, en 2010 y 2012, otras dos vacunas tetravalentes conjugadas (Menveo® y Nimenrix®).<sup>(42)</sup>

La vacuna conjugada monovalente contra serogrupo A, desarrollada a muy bajo coste para ser utilizada en países con escasos recursos fue un nuevo éxito. MenAfriVac® no está disponible en nuestro medio y no será objeto, por lo tanto, de un análisis detallado. Todas estas vacunas conjugadas, más allá de diferencias debidas a las distintas proteínas transportadoras, comparten algunas características generales, como son: inmunogenicidad a edades inferiores a los 2 años, memoria inmunológica, actividad sobre el estado de portador y, por ende, inmunidad de grupo.<sup>(42)</sup>

Diversos fracasos en la investigación de una vacuna frente a meningococo serogrupo B obligaron a nuevas líneas de investigación utilizando una técnica llamada de vacunología inversa, que permitió identificar antígenos (proteínas), que se expresan en la membrana de meningococo, capaces de inducir anticuerpos bactericidas en suero. Esta aproximación abrió el camino a la actual vacuna frente a meningococo serogrupo B llamada 4CMenB, en 2013 y recientemente comercializada en España con el nombre comercial Bexsero®. Se trata de una vacuna multicomponente basada en proteínas de la membrana externa.<sup>(42)</sup>

Cuba incorpora VA-MENGOC-BC® en el año 1991 a su Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), una vacuna compuesta por vesículas de membrana externa obtenidas a partir de una cepa hipervirulenta responsable de la epidemia surgida en Cuba en los años 80 del siglo pasado. Esta vacuna expresa proteínas presentes en diversas cepas de meningococo serogrupo B capaces de inducir protección contra cepas homólogas y heterólogas. En América Latina se administraron más de 60 millones de dosis. En varios países donde se ha usado VA-MENGOC-BC®, circulan cepas diferentes a la vacunal y contra todas ellas se demostró un elevado porcentaje de efectividad (55-98 % en menores de 4 años y 73 % en mayores de 4 años). VA-MENGOC-BC® y su tecnología proteoliposómica han tenido impacto y mantienen su potencialidad, no solo en la enfermedad meningocócica, sino en el desarrollo de otras vacunas. En 2014, un estudio publicado por investigadores de la Universidad de Southampton en el Reino Unido y de la compañía farmacéutica multinacional Glaxo Smith Kline, demuestra que VA-MENGOC-BC® induce anticuerpos bactericidas con una amplia reactividad cruzada.<sup>(37,43)</sup>

## **2.18 Manejo de Brote**

Es una de las enfermedades que más preocupa a la población, lo que hace que cuando se presenta un caso en determinada comunidad o ciudad, se genere una situación de emergencia que a veces provoca acciones apresuradas, incorrectas o exageradas; generalmente por presión de la propia población y/o escasa o deficiente información hacia ella. Por ello, es muy importante la rápida detección de los casos, su seguimiento epidemiológico y la toma de decisiones adecuadas, acompañadas de la comunicación profesional idónea y clarificadora. <sup>(44)</sup>

### **Definición de brote según Guía Práctica de Argentina de Enfermedades y Vacunas. Enfermedades a Meningococo**

Cuando la tasa de ataque supera los 10 casos por cada 100 000 habitantes en un área determinada, existiendo relación epidemiológica entre los casos y el predominio de serogrupo. Al existir vigilancia epidemiológica activa, en caso de duplicarse la tasa de incidencia por edad, también se considera brote. <sup>(44)</sup>

### **Evolución y manejo (pasos básicos) según Guía Práctica de Argentina de Enfermedades y Vacunas. Enfermedades a Meningococo <sup>(44,45)</sup>**

Reforzar la vigilancia activa.

Detección de casos y su confirmación bacteriológica.

Tratamiento adecuado de los enfermos.

Quimioprofilaxis y observación cuidadosa de los contactos.

Investigar vínculos entre los casos.

Determinar si el brote sospechoso se relaciona con algún ente en especial.

Definir población de riesgo.

Calcular la tasa de ataque.

Seleccionar el grupo a vacunar.

## 2.19 Enfermedad meningocócica y su vigilancia en Cuba

El primer caso de EM confirmado por estudios microbiológicos se describe en 1938 por los doctores Martínez Cruz y Curbelo y el segundo aislamiento ocurre en 1946. En una compilación de 340 casos de meningitis purulenta en la infancia entre 1937 y 1947, el Dr. Martínez Cruz notifica cinco casos de meningococo, entre los cuales cuatro pertenecen al actualmente denominado serogrupo C y uno al B. <sup>(46)</sup>

Después del triunfo de la Revolución en 1959, los esfuerzos de las autoridades de salud se dirigen al control de las enfermedades transmisibles, dada su importancia en la morbilidad y la mortalidad del país. Por esta razón, el estado prioriza los programas de lucha contra estas enfermedades. Con relación a la EM, se notificaban anualmente entre 10 y 40 casos esporádicos, y esta enfermedad no constituía un importante problema de salud para Cuba en esos momentos. <sup>(46)</sup>

A partir de 1978 se observa un incremento de la incidencia de la EM (1,80 por 100 000 habitantes) causados principalmente por el serogrupo C. En 1979 el Minsap decide implementar la vacunación en todo el país, con una vacuna polisacáridica A-C (Pasteur-Merieux<sup>®</sup>, Francia), disponible en ese momento, y dirigida a toda la población entre los tres meses y 19 años de edad. Se obtiene una cobertura vacunal de 80% y disminuyen los casos por meningococo C (7,2%). <sup>(46)</sup>

A pesar de esta intervención, la incidencia de EM se incrementa y alcanza cifras epidémicas, pero en este caso causada por cepas del serogrupo B (78,42%), con su pico máximo en 1983 (incidencia de 14,21 por 100 000 habitantes), para luego comenzar a disminuir lentamente.

En 1988, luego de grandes esfuerzos por lograr una vacuna eficaz contra esta enfermedad y basados en los estudios de seguridad y efectividad exitosos el MINSAP decide aplicar de forma masiva a todos los menores de veinte años la vacuna VA-MENGOC BC<sup>®</sup> (elaborada por un grupo de científicos cubanos del Instituto "Finlay" de La Habana). Se vacunan más de tres millones de personas y se alcanza una cobertura superior a 95%. Esta medida logra un descenso mantenido de la morbilidad y en 1991 se incorpora al PNI, manteniéndose a partir de 1993 una incidencia inferior a 1,0 por 100 000 habitantes. <sup>(51)</sup>

En 1998 comienza la vigilancia en todo el país, con la participación activa de los médicos de asistencia, los laboratorios de los hospitales y los Centros Provinciales de Higiene, Epidemiología y Microbiología, los funcionarios responsables del PNPCSNI en cada provincia y las Comisiones de Síndromes Neurológicos Infecciosos. Las encuestas de síndromes neurológicos bacterianos se completan por los epidemiólogos en cada municipio o provincia y se remiten por correo electrónico a la Vicedirección de Epidemiología del IPK para su revisión, análisis y ulterior retroalimentación a los diferentes niveles del SNS. Estos sistemas de vigilancia son muy útiles para observar las tendencias locales y nacionales de las enfermedades, detectar los cambios geográficos y temporales de las cepas, evaluar el impacto de las vacunas sobre la enfermedad y obtener datos para el desarrollo futuro de las mismas. <sup>(47)</sup>

Aunque las características esenciales del sistema cubano de vigilancia de la EM es similar a los existentes en países de altos ingresos económicos; la diferencia fundamental radica en que el sistema vigente en Cuba recoge una información más integral del paciente que incluye, entre otros aspectos, la edad en meses y días (para los menores de un año), la fecha del inicio de los síntomas y de la consulta médica, así como del ingreso hospitalario y de la muerte, si el caso clasifica en ciertas categorías sociodemográficas, la asistencia a las instituciones preescolares seminternas y escolares internas, el hacinamiento en los dormitorios de los casos, la información sobre la identificación y caracterización microbiológica de la bacteria, y otras. Todas estas características de la VSNB permiten obtener una información que garantiza un análisis pormenorizado y con mayor profundidad de la epidemiología de estas enfermedades. <sup>(47)</sup>



# **MÉTODO**

### **III. MÉTODOS**

#### **3.1 Contexto**

El estudio se realiza en Cuba, que comprende 15 provincias y el municipio especial Isla de la Juventud, con una población estimada de 11 113 215 habitantes al 30 de junio de 2021, según datos de la Oficina Nacional de Estadística e Información.

#### **3.2 Diseño**

Se realizó un estudio de tipo observacional, de cohorte retrospectivo y ecológico.

#### **3.3 Horizonte temporal**

La investigación abarcó el periodo entre 1<sup>ro</sup> de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2018, para un total de 12 años.

#### **3.4 Universo y participantes**

Se realizó un estudio con alcance nacional. El universo lo constituyó la población de Cuba (población estimada de 11 113 215 habitantes, 2021), la cual es atendida a partir de un modelo público único integrado, que garantiza la cobertura de salud gratuita, equitativa y universal, a través de los diferentes niveles del sistema nacional de salud (SNS), y la cual es seguida por la VNSNB del PNPCSNI durante el periodo de estudio.

Fueron elegibles para el estudio un total de 119 casos confirmados de EM con fecha de los primeros síntomas entre 1<sup>ro</sup> de enero de 2007 y 31 de diciembre de 2018, que cumplían la definición de caso del PNPCSNI <sup>(48)</sup> y cuyos datos estaban disponibles y correctamente registrados. Se excluyeron los casos que no cumplan con los criterios anteriores.

#### **3.5 Fuentes y recogida de datos**

Los datos de los participantes se obtuvieron de los cuestionarios epidemiológicos de la VSNB (Anexos 1 y 2), que tienen una información demográfica, clínica, de diagnóstico y epidemiológica amplia y exhaustiva sobre los casos. Los formularios fueron llenados por médicos de familia y epidemiólogos supervisados por los jefes del programa a cada nivel, con la información que brindaban los propios pacientes o sus familiares. A partir de esta información, se consolidó una base de datos en Excel 2010 para su ulterior análisis e



interpretación. Estos cuestionarios fueron enviados por correo electrónico al IPK para su retroalimentación al SNS, previa revisión, reparo, y análisis. Por otra parte, cuando se detectaba la ausencia de algún dato o información impreciso, incompatible o inexacto, se reclamó por vía telefónica o del correo electrónico y posteriormente se realizaron los reparos correspondientes en los cuestionarios por epidemiólogos a cada nivel del sistema y especialistas de experiencia del IPK, con el fin de que la información fuese lo más exacta posible. Por otra parte, las características del SNS cubano, unida a la extrema gravedad de estas infecciones y la obligatoriedad de su reporte y el ingreso hospitalario en unidades de cuidado intensivo, minimizaron la probabilidad de que algún caso de EM no fuera evaluado por el médico y notificado. Todo esto, garantizó la calidad y uniformidad de la información durante todo el período.

### 3.6 Definición de conceptos y clasificación de variables

#### -Caso de EM

Se consideró al enfermo de cualquier edad con fiebre alta, cefalea, vómitos e instauración rápida de un síndrome meníngeo, en ocasiones con manifestaciones cutáneas petequiales o purpúricas previas o a posteriori, pudiendo además presentar trastornos de la conducta, que al examinar el LCR este presenta características físicas, como turbidez, hipertensión, disminución de la fluidez y aumento de células a predominio de polinucleares, con consumo de la glucosa y proteinorraquia. Observación de imágenes de morfología bacteriana por microscopía directa de algunas muestras. <sup>(48)</sup>

#### -Definición y clasificación de las variables

Variable	Tipo	Definición operacional	Indicador
<b>Socio-demográficas</b>			
Edad.	Cuantitativa	Según edad en años cumplidos	<1
	Discreta.	se definieron 12 grupos en el momento del estudio.	1-4
			5-9
			10-14
			15-19
			20-39
			40-49
			50-59

			60-69
			70- 79
			80 - 84
			>85
Sexo.	Cualitativa Nominal Dicotómica	Según sexo biológico.	Masculino Femenino
Municipio de Residencia	Cualitativa Nominal	Municipios: Territorios acorde a la distribución Política- Administrativa.	Nombre de los municipios de Cuba
Regiones Geográficas	Cualitativa Nominal	Se definieron tres regiones del país cada una con sus provincias según la distribución Político- Administrativa.	Occidente Centro Oriente
<b>Atención Médica</b>			
Demora en la consulta médica	Cualitativa Nominal Dicotómica	Se consideró como tal cuando el tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera consulta médica fue igual o mayor de 24 horas.	Demora No demora
Variantes clínicas de la EM (Considerando la Meningococcemia como más la más grave)	Cualitativa Nominal Dicotómica	Según manifestaciones clínicas recogidas en la vigilancia	Meningococcemia Meningitis
Vacunación con VA-MENGO	Cualitativa Nominal Dicotómica.	Cuando en la encuesta epidemiológica se precisó la vacunación. Se definió como	Vacunado Vacunación Incompleta

### 3.7 Análisis Estadístico

#### Caracterización de la epidemiología de la EM (Correspondiente al 1<sup>er</sup> objetivo)

##### **-Morbilidad**

Se calcularon las tasas de incidencia anuales y media (casos por 100 000 habitantes) según el año de ocurrencia, los grupos de edad seleccionados, el sexo y los municipios a partir de los estimados de la población cubana de la ONEI. Se estimó la tasa media del período como el de los casos acumulados entre la suma de las poblaciones de todo el período (2007-2018).

##### **-Letalidad**

Se realizó el cálculo de la letalidad anual y del período (expresadas en porcentajes), según el grupo de edad, de acuerdo con el año de ocurrencia.

##### **-Tendencia**

Para el cálculo de la tendencia se consideró la incidencia anual, según la fecha del inicio de los síntomas. Se realizaron ajustes para obtener el modelo que más concordara (lineal).

##### **-Distribución mensual de los casos**

Se consideró la serie cronológica de los casos de EM. En el análisis se incluyeron 119(100%) casos en los que se notificó de manera adecuada la fecha de los primeros síntomas. Se hizo un análisis de la serie temporal a partir de la distribución mensual de los casos. Se calculó la estacionalidad considerándose como índice estacional el porcentaje de incremento por encima de la tendencia del valor promedio mensual de casos.

##### **-Análisis temporo-espacial**

Para el análisis temporo-espacial se calculó la incidencia media del período para cada municipio. Los resultados se clasificaron en una representación cartográfica.

Se utilizó una gradación del color para representar la incidencia por municipios, donde los tonos más oscuros correspondieron a los municipios de mayor incidencia y el estrato con color blanco a los espacios territoriales donde no se notificaron casos.

Se definieron tres regiones geográficas para el país de acuerdo con la división político-administrativa de Cuba (169 municipios y 15 provincias): la región occidental incluyó a las provincias de Pinar del Río, Artemisa, Mayabeque, La Habana, Matanzas y el municipio

especial Isla de la Juventud, la región central agrupó a Villa Clara, Cienfuegos, Sancti Spiritus, Ciego de Ávila y Camagüey y la región oriental abarcó a las provincias las Tunas, Holguín, Granma, Santiago de Cuba y Guantánamo. Es necesario apuntar que desde el 2011 la antigua provincia de La Habana se convirtió en dos nuevas provincias Artemisa y Mayabeque.

### **Estudio observacional de la mortalidad (Correspondiente al 2<sup>do</sup> objetivo)**

Se realizó un seguimiento de los casos durante el periodo de estudio. La mortalidad se consideró como variable dependiente y como variables independientes la edad mayor de 50 años, el antecedente de no estar vacunado con VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>, la variante clínica más grave de la enfermedad (meningococemia) y la demora en la consulta médica.

Se consideró vacunado al individuo que recibió dos dosis de 0,5 mL cada una de VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>, mediando un intervalo de 6 a 8 semanas entre la primera y segunda dosis.

Las variantes clínicas más graves de la enfermedad (meningitis y meningococemia) se diferenciaron según el diagnóstico clínico notificado en el formulario epidemiológico. Para el estudio se consideró demora en la consulta médica, cuando el tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera consulta médica fue igual o mayor de 24 horas. Se conformaron retrospectivamente dos cohortes de individuos: la expuesta/riesgo que incluyó a los casos con las condiciones descritas previamente y la no expuesta que comprendió los casos con edad inferior a 50 años, los que se estaban vacunados, que no desarrollaron meningococemia y en los que la consulta fue oportuna.

Esto permitió evaluar la asociación de la exposición/riesgo con la muerte, a través del RR, considerando sus valores como indiferente (0,84-1,19), débil (1,20-1,74), moderado (1,75-2,50) y fuerte (>2,50) <sup>(47)</sup>

En este análisis se incluyeron solamente los casos con un reporte correcto de la edad, las fechas de inicio de los síntomas y la primera consulta médica. Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística múltiple. El modelo se ajustó incluyendo aquellas variables con un RR $\geq$ 1,20 en el univariado y además el sexo; luego se estimó la Odds Ratio (OR) o Razón de Disparidad, considerándose asociación cuando la misma fuera igual o mayor de 2,50.

### **Estimación del efecto de la vacunación contra *N. meningitidis* B y C sobre la incidencia y la mortalidad por EM (Correspondiente al 3<sup>er</sup> objetivo)**

Para evaluar el efecto de la vacuna VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> sobre la incidencia y la mortalidad por EM se calculó la reducción porcentual de la incidencia ( $[(\text{tasa inicial (Año 2007)} - \text{tasa final (Año 2018)}) / \text{tasa inicial (Año 2007)}] \times 100$ ) de la EM. De igual forma se estimó la mortalidad.

### **Programas de computación utilizados**

Se utilizaron los programas Epi Info 2000 y Excel (2010) para el análisis de la base de datos, MapInfo V. 7.0 para el análisis geográfico de la información, SPSS V. 21 para Windows para el análisis de la tendencia y Microsoft Office Word 2010 como procesador de texto.

### **3.8 Control de sesgos y limitaciones**

Para controlar los sesgos se realizó doble entrada de información y los datos recogidos fueron verificados.

Entre las limitaciones del estudio están las atribuibles al tipo de estudio. Además, en el análisis no fue posible utilizar otras variables de interés pues algunos datos estaban incompletos en las bases de información. No obstante, con las variables principales disponibles, se pudo realizar un análisis que brinda información importante a los decisores para una mejor evaluación y planificación de las acciones de control.

### **3.9 Aspectos éticos**

Siendo la Salud Pública un principio fundamental de nuestra Revolución, no hubo objeción por parte del comité académico de la Vicedirección de Epidemiología del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri para realizar esta investigación ya que los datos que aparecerán provienen de la base de datos de la VNSNB, que tiene un carácter nacional. Por esta razón, no se necesitó el consentimiento informado. Se pondrá énfasis en respetar la confidencialidad, preservar la información y utilizarla con fines estrictamente científicos. Además, la presente investigación no constituye un riesgo alguno para los casos y los beneficios obtenidos, justifican su realización bajo un marco bioético.



# **RESULTADOS**

## IV. RESULTADOS

### Morbilidad

Se notificaron un total de 119 casos de enfermedad meningocócica durante el período en estudio, con un promedio anual de 10 casos. La incidencia media del período fue 0,09 por 100 000 habitantes, con la mayor tasa por grupo de edad en los niños menores de un año (1,83 por 100 000 habitantes), seguida de los grupos 1-4 años (0,26 por 100 000 habitantes), 10-14 años (0,22 por 100 000 habitantes), 5-9 años (0,12 por 100 000 habitantes), 15-19 y 70-79 años (0,08 por 100 000 habitantes), 60-69 años (0,06 por 100 000 habitantes), 50-59 y 85 y más (0,05 por 100 000 habitantes), 40-49 años (0,03 por 100 000 habitantes) y 20-39 años (0,04 por 100 000 habitantes). La incidencia del grupo de 84 años fue cero (Tabla 1).

Todos los grupos de edad disminuyeron la incidencia de EM al final del período de estudio, comparado con el inicio. Los grupos 1-4 años, 60-69 años, 70-79 años, 80-89 años y mayor de 85 años no presentaron variación en sus tasas de incidencia en 2007 y 2018 (Tabla 1). La letalidad en el período fue de 23,53%.

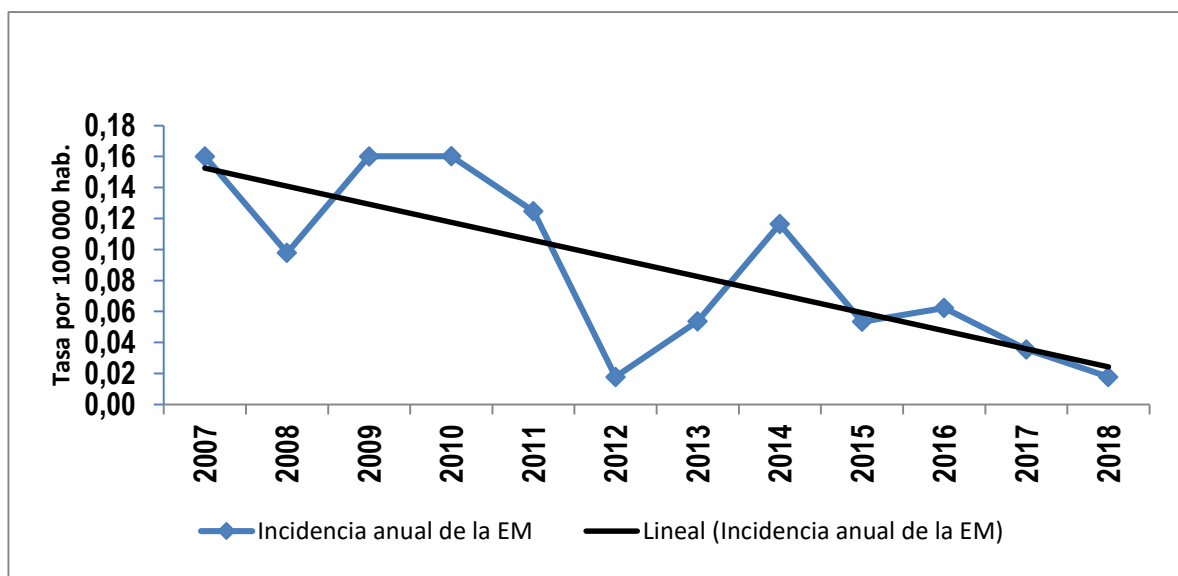
**Tabla 1. Casos, fallecidos, incidencia y letalidad media de la enfermedad meningocócica según el grupo de edad. Cuba, 2007-2018**

Grupos de edades	Casos	Fallecidos	Incidencia	Letalidad
<1	26	3	1,83	15,38
1-4	15	5	0,26	26,67
5-9	9	2	0,12	22,22
10-14	18	1	0,22	5,56
15-19	8	2	0,08	25,00
20-39	14	3	0,04	21,43
40-49	7	3	0,03	42,86
50-59	8	4	0,05	50,00
60-69	7	1	0,06	14,29
70-79	6	3	0,08	50,00
80-84	0	0	0,00	0,00
> 85	1	1	0,05	100,00
<b>Total</b>	<b>119</b>	<b>28</b>	<b>0,09</b>	<b>23,53</b>

**Fuente:** Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

En el 2007, 2009 y 2010 se registraron las mayores tasas totales de incidencia (0,16 por 100 000 habitantes), para luego descender gradualmente hasta alcanzar 0,02 por 100 000 en 2018, así lo demuestra la línea de tendencia en la (Figura 1). Durante el año 2010

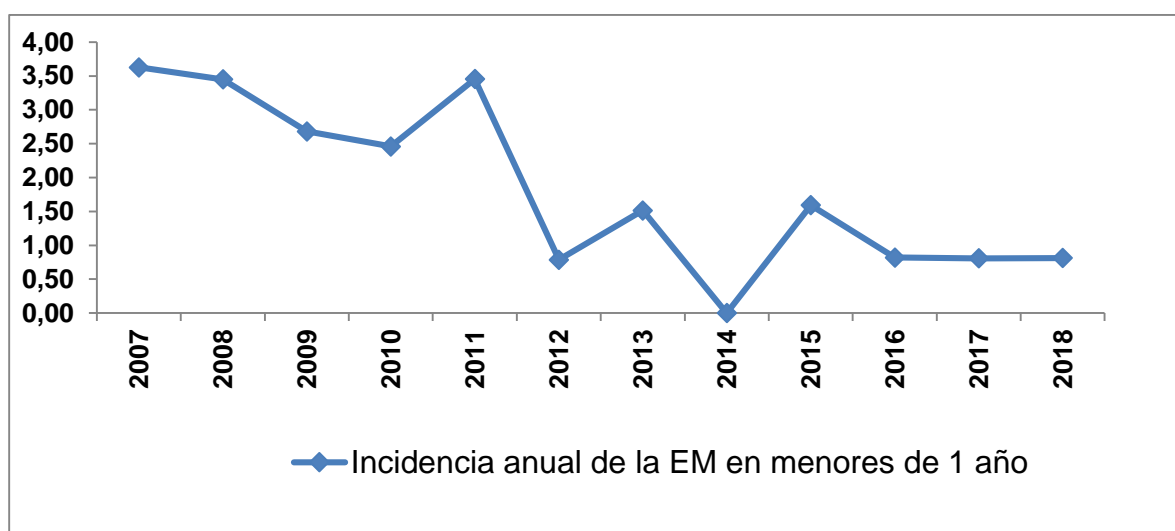
algunos grupos de edades (1-4 y 10-14), incrementaron sus tasas en comparación a los años anteriores (figura 1), (tabla 1), con mayor connotación en los grupos de (70-79 y mayores de 85 años) que hasta ese año no tenían incidencia.



Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

**Figura 1. Incidencia anual de la enfermedad meningocócica en todas las edades. Cuba, 2007-2018**

El grupo de menores de 1 año presentó las tasas de incidencias más elevadas de todo el periodo en estudio, a excepción del año 2014 donde no hubo incidencia. (Figura 2).



Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

**Figura 2. Incidencia anual de la enfermedad meningocócica en niños menores de un año. Cuba, 2007-2018**



En el análisis de la incidencia de acuerdo al sexo, se observó que la tasa en el masculino (0,09 por 100 000 habitantes) fue ligeramente superior al femenino (0,08 por 100 000 habitantes) (tabla 3)

**Tabla 2. Casos e incidencia anual de la enfermedad meningocócica según el sexo. Cuba, 2007-2018**

Años	M		F	
	Casos	Incidencia	Casos	Incidencia
2007	8	0,14	10	0,18
2008	5	0,09	6	0,11
2009	11	0,20	7	0,12
2010	12	0,21	6	0,11
2011	7	0,12	7	0,12
2012	1	0,02	1	0,02
2013	4	0,07	2	0,04
2014	5	0,09	8	0,14
2015	4	0,07	2	0,04
2016	2	0,04	5	0,09
2017	2	0,04	2	0,04
2018	1	0,02	1	0,02
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>0,09</b>	<b>57</b>	<b>0,08</b>

Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

En 26 casos menores de un año en el 100% se obtuvo la información sobre la edad en meses de nacido, de ellos, 18 tenían entre ocho días de nacido y cinco meses de edad (69,2%) y 8 entre 6 y 11 meses de edad (30,8%). No se notificaron casos de EM en recién nacidos menores de ocho días, ni en lactantes de 10 meses (Tabla 3).

La EM predominó durante el primer año de vida en la edad de 2 y 5 meses con 15,4% del total de los lactantes respectivamente. La media de edad en meses fue 4,5 meses y la desviación estándar 3,13 (Tabla 3).

**Tabla 3. Número de casos y porcentaje de la enfermedad meningocócica en los menores de un año según la edad en meses. Cuba, 2007-2018**

Edad (Meses)	Casos	%
0	2	7,7
1	2	7,7
2	4	15,4
3	3	11,5

4	3	11,5
5	4	15,4
6	2	7,7
7	1	3,8
8	1	3,8
9	2	7,7
11	2	7,7
<b>Media de la Edad</b>		<b>4,5</b>
<b>Desviación Estándar</b>		<b>3,13</b>

Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

### Letalidad

La letalidad del período en estudio fue 23,5% y los grupos de edad con cifras más elevadas fueron los de 85 y más años (100%), de 50-59 años y de 70-79 años (50% ambos) y de 40-49 años (42,9%). La letalidad más baja se observó en adolescentes de 10-14 años (5,6%) (Tabla 4). Anualmente la letalidad osciló entre 0,0 y 50,0%. Se observaron fluctuaciones anuales entre 0,0% (2012, 2017 y 2018) y 33,3% (2010 y 2015) en los diferentes grupos de edad, muy alta en algunos (50-100%), todos los grupos de edades que presentaron incidencia aportaron fallecidos (Tabla 4).

**Tabla 4. Letalidad anual y del período de la enfermedad meningocócica según grupo de edad. Cuba, 2007-2018**

	2007	2008	2009	2010	2011	2013	2014	2015	2016	2007-2018
<1	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	50,0	0,0	50,0	0,0	15,4
1-4	0,0	0,0	0,0	50,0	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0	26,7
5-9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	100,0	22,2
10-14	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,6
15-19	33,3	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25,0
20-39	50,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	21,4
40-49	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	42,9
50-59	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	100,0	0,0	0,0	50,0
60-69	0,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	14,3
70-79	0,0	0,0	0,0	66,7	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	50,0

<b>80 - 84</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<b>85 y Mas</b>	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0
<b>Total</b>	<b>27,8</b>	<b>9,1</b>	<b>16,7</b>	<b>33,3</b>	<b>14,3</b>	<b>50,0</b>	<b>38,5</b>	<b>33,3</b>	<b>14,3</b>	<b>23,5</b>

Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

### Tendencia de la Incidencia

La tendencia de la incidencia fue descendente, corroborado por la pendiente negativa (-0,01) (tabla 5).

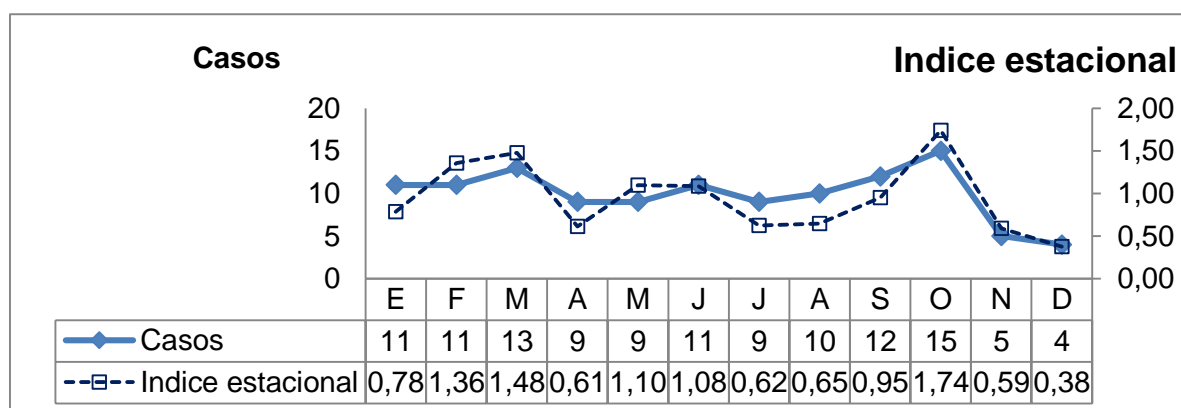
**Tabla 5. Tendencia de la incidencia de la enfermedad meningocócica. Cuba, 2007-2018**

	R <sup>2</sup>	√error cuadrático Medio.	Pendiente
<b>Enfermedad Meningocócica</b>	0,58	0,055	-0,01

Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

### Distribución mensual de los casos

Los mayores índices estacionales fueron en los meses de octubre (12,60%) con 15 casos, seguido de marzo (10,92%) con 13 casos y de febrero (9,24%) con 11 casos (Figura 3).

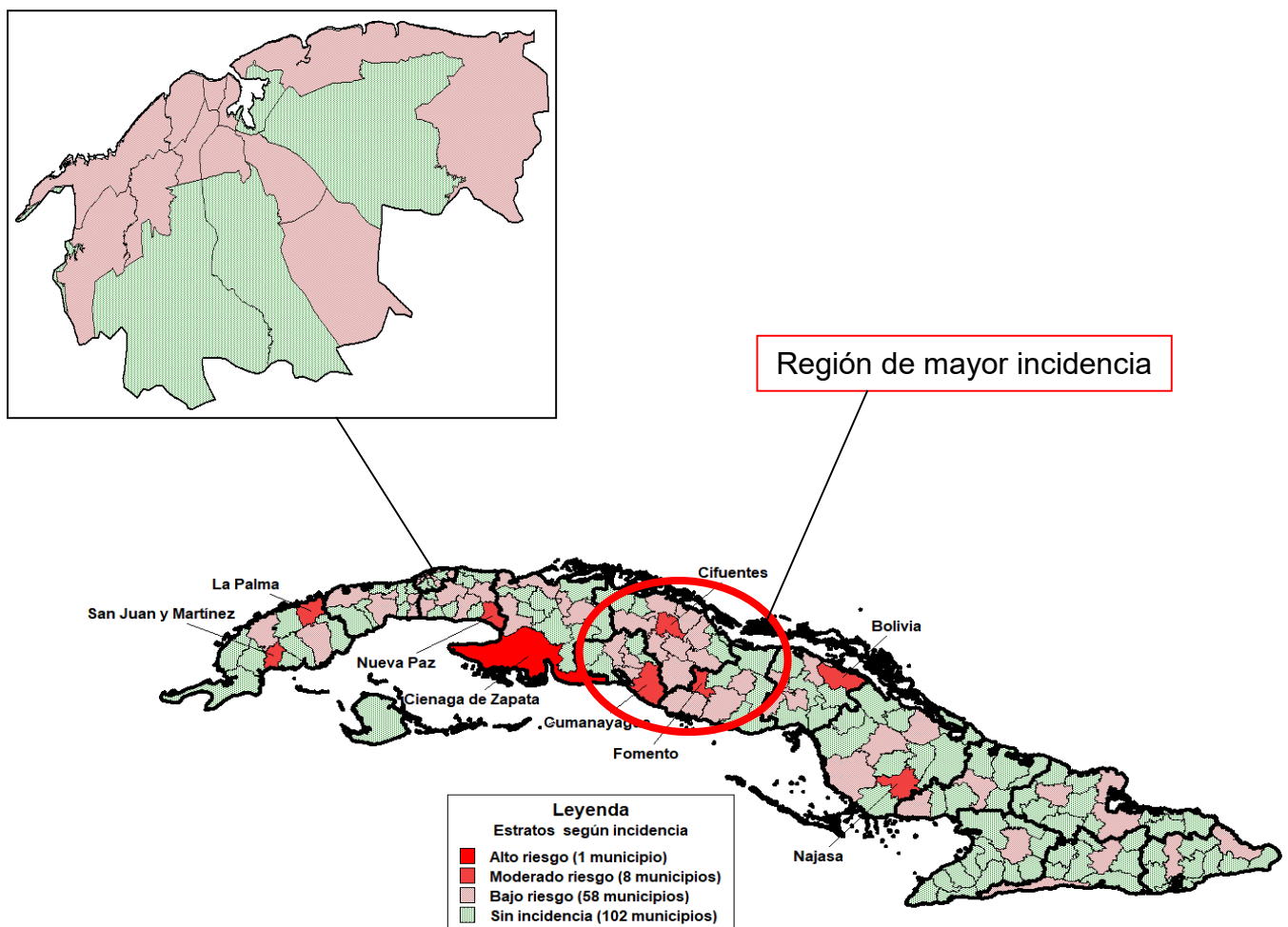


Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

**Figura 3. Distribución mensual de los casos de enfermedad meningocócica. Cuba, 2007-2018**

### Análisis temporo-espacial

De los 169 municipios del país, 102 que representaron el 60,35%, no presentaron incidencia de EM durante el período de estudio. Cincuenta y ocho municipios (34,31%) evidenciaron tasas entre 0,01-0,04 por 100 000 habitantes, 8 (4,73%) tuvieron una incidencia entre 0,05-0,08 por 100 000 habitantes y uno con tasas en 0,09 que iguala la media nacional. La mayor incidencia de la enfermedad se evidenció en la región central de país entre las provincias de Villa Clara, Cienfuegos y el oeste de Santi Spíritus, donde se destacan con un riesgo moderado los municipios de Cifuentes, Cumanayagua y Fomentos con tasas en 0,05 por 100 000 habitantes. Por su parte el oriente del país mostró municipios sin incidencias y otros con baja incidencia. La región Occidental aportó el municipio de mayor riesgo, Ciénaga de Zapata (0,09 por 100 000 habitantes), seguido de otros con riesgos moderados como San Juan y Martínez (0,06 por 100 000 habitantes) y Nueva Paz (0,07 por 100 000 habitantes) (Figura 4) (Tabla 6).



**Figura 4. Incidencia media de la enfermedad meningocócica según municipios. Cuba, 2007-2018**

**Tabla 6. Municipios con mayor incidencia media de enfermedad meningocócica. Cuba, 2007-2018**

Nro.	Municipios	Incidencia Media del período
1	Ciénaga de Zapata	0,09
2	Nueva Paz	0,07
3	San Juan y Martínez	0,06
4	Bolivia	0,05
5	Najasa	0,05
6	Cifuentes	0,05
7	Fomento	0,05
8	Cumanayagua	0,05
9	La Palma	0,05

**Fuente:** Encuestas epidemiológicas de la VSNB

### Estudio observacional de la mortalidad

El antecedente de la vacunación estuvo disponible para todos los casos, por lo que se observó que el antecedente de no estar vacunado tiene una asociación moderada con la muerte (RR=1,89) (Tabla 7).

Estuvo disponible para todos la información sobre le edad de los casos. La edad mayor de 50 años mostró una asociación de moderada a fuerte a pesar de los limites mencionados de Piedrola con la muerte (RR=2,08) (Tabla 7).

En cuanto a la información de la forma más grave de la enfermedad estuvo disponible para el totalidad de los casos, por lo que se observó una fuerte asociación con la muerte (RR=3,27) (Tabla 7).

Para calcular el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera consulta médica, estuvieron disponibles todos los datos necesarios para los casos. En la tabla 7 se muestra la asociación de la demora en la consulta médica con la muerte, donde se observó una asociación débil (RR=1,37).

**Tabla 7. Asociación según variables clínico- epidemiológicas con la muerte por enfermedad meningocócica. Cuba, 2007-2018**

Variables	Fallecidos				IC (95%)	RR
	Si	%	No	%		
<b>Antecedente de no vacunado</b>						
Si	15	33,3	30	66,7	0,9-3,6	1,897
No	13	17,6	61	82,4		

<b>Edad mayor de 50 Años</b>						
Si	9	40,9	13	59,1	1,1-3,9	2,089
No	19	19,6	78	80,4		
<b>Forma más grave de la enfermedad (Meningococcemia)</b>						
Si	15	48,4	16	51,6	1,7-6,1	3,275
No	13	14,8	75	85,2		
<b>Demora en la consulta médica</b>						
Si	17	27	46	73	0,7-2,6	1,374
No	11	19,6	45	80,4		

Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

Demostró una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) la forma más grave de la enfermedad (OR=5,41) y la edad mayor de 50 años (OR=2,84) con la muerte. Sin embargo el antecedente de no estar vacunado mostró una asociación moderada pero no fue significativa (OR=2,35). En este análisis la asociación de la demora en la consulta médica (OR=1,51) con el desenlace fatal fue débil, mientras que el sexo masculino (OR=0,74) no tuvo asociación (Tabla 8).

**Tabla 8. Factores asociados con la mortalidad por enfermedad meningocócica. Regresión logística múltiple. Cuba, 2007-2018**

Variables	OR	IC (95%)	p
Sexo masculino	0,74	(0,3-1,7)	0,49
Antecedente de no estar vacunado	2,35	(0,9-5,5)	0,05
Edad > 50 años	2,84	(1,1-7,6)	0,03
Forma más grave de la enfermedad	5,41	(2,2-13,5)	0,00
Demora en la consulta médica	1,51	(0,6-3,5)	0,34

Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.

### **Estimación del efecto de la vacunación contra *N. meningitidis* B y C sobre la incidencia y la mortalidad por EM**

Referente a los resultados de la vacunación con VA-MENGOC BC<sup>®</sup>, fue evidente el descenso de la incidencia anual en 2007 (0,16 por 100 000 habitantes), con respecto a 2018 (0,02 por 100 000 habitantes), lo que aportó una reducción porcentual de 87,5% (Tabla 9). En los grupos de edad con una mayor incidencia media (niños y adolescente), la reducción alcanzó 77,78% en los menores de un año, 100% en los grupos de 5-9 y 15-19 años y 57,31% en el grupo de 10-14 años. En el grupo de 1-4 años no se observó reducción de la tasa al no existir incidencia en esos años (Tabla 9). Con respecto a la

mortalidad en los grupos de 10-14 años y de 15-19 hubo una reducción porcentual del 100%, sin embargo en el resto de los grupos no se observó reducción porcentual al no aportar mortalidad. (Tabla 9).

**Tabla 9. Reducción porcentual de la incidencia y mortalidad anual de la enfermedad meningocócica según grupos de edad seleccionados. Cuba, 2007 y 2018**

Edad	Incidencia /100 000 habitantes		Reducción porcentual	Mortalidad/100 000 habitantes		Reducción porcentual
	2007	2018	2007-2018	2007	2018	2007-2018
<1	3,60	0,80	77,78	0,00	0,00	0,00
1-4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
5-9	0,14	0,00	100	0,00	0,00	0,00
10-14	0,40	0,17	57,31	0,13	0,00	100
15-19	0,36	0,00	100	0,12	0,00	100
Todas	0,16	0,02	87.50	0,04	0,00	100

Fuente: Encuestas epidemiológicas de la VSNB.



# **DISCUSIÓN**



## V. DISCUSIÓN

La EM se reconoce aún como un importante problema de salud a escala mundial, por las altas tasas de morbilidad y mortalidad, unido a su potencial epidémico. A pesar de los progresos en el conocimiento de la enfermedad y sus factores condicionantes, así como en su diagnóstico y tratamiento, la enfermedad es endémica en muchos países del mundo, incluso en los más desarrollados. <sup>(49)</sup>

El uso de un diseño observacional, de cohorte retrospectiva y ecológica a escala de todo el país para la investigación fue posible y se fundamenta por la consistencia del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de los Síndromes Neurológicos Infecciosos y por el desarrollo alcanzado por el Programa Nacional de Inmunización. La utilización de esta información confiable nos permitió realizar esta investigación epidemiológica en la totalidad de los casos de EM en Cuba (119) que fueron confirmados y encuestados, en un período de 12 años (1<sup>o</sup> enero 2007 hasta el 31 diciembre 2018).

En el período de estudio se evidenció que, en los años 2007, 2009 y 2010 se registraron las mayores tasas totales de incidencia (0,16 por 100 000 habitantes) para luego descender gradualmente hasta 0,02 por 100 000 en 2018. Este decremento se debe primeramente sin lugar a dudas al efecto de los altos niveles inmunitarios alcanzados en el periodo, por el uso desde 1989 de la vacuna antimeningocócica (VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>) contra los serogrupos B y C, a partir de la cepa CU385/83 (B:4:P1.19,15). Posteriormente, esta vacuna se incorpora al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) y su aplicación sistemática y mantenida ha logrado el control de la EM hasta nuestros días. <sup>(50)</sup>

Algunos estudios plantean que las tasas más altas de la enfermedad se registran en el amplio cinturón de la meningitis del África subsahariana, que va del Senegal al oeste hasta Etiopía al este (26 países). En diciembre de 2010, se introdujo en todo Burkina Faso y en algunas regiones de Malí y el Níger (las restantes regiones se incluyeron en 2011), una nueva vacuna conjugada MenAfriVac<sup>®</sup> contra meningococo A, destinada a personas de 1 a 29 años, lo cual ha disminuido drásticamente los casos de meningitis meningocócica en el África subsahariana. <sup>(8,51)</sup>

Héctor Abate en la actualización de vacunación de 2018 plantea que de 2000 a 2015, solo dos países, Nueva Zelanda e Irlanda, informaron una incidencia anual promedio de EM por serogrupo B (EM-B) por encima de 2 por 100 000 habitantes por año. Australia, Islandia,

los Países Bajos y el Reino Unido reportaron tasas de incidencia de 1-2 por 100 000, mientras que los países restantes reportaron tasas <1 por 100 000 habitantes. <sup>(30)</sup>

En Estados Unidos, como en otros países industrializados, más del 98 % de los casos fueron esporádicos y se estimó entre 1 400 y 2 800 casos de EM, por año, con una tasa de 0,5-1,1 por 100 000 habitantes. En el 2015 se reportaron 375 casos de EM 0.12 por 100 000 habitantes. <sup>(30)</sup>

En América Latina, las tasas de incidencia de EM ha variado ampliamente en los últimos años, de <0,1 casos por 100 000 en México, Perú, Paraguay y Bolivia, a 2 por 100 000 en Brasil, donde las mayores tasas se correspondieron al grupo etario <1 año ocasionadas por el serogrupo C presente en casi todas las regiones geográficas, excepto en el sur donde predominó el serogrupo B. Con la introducción de la vacuna antimeningocócica conjugada C, en el año 2010, para <1 año (1<sup>ra</sup> dosis 3 meses, 2<sup>da</sup> dosis 5 meses y refuerzo 12 meses), hubo una reducción en la incidencia de la EM en esta edad. <sup>(30)</sup>

El desconocimiento y la vigilancia deficiente en algunos países de la región, especialmente en aquellos con tasas de incidencia bajas, son problemas que introducen algún sesgo en el análisis de estos datos. <sup>(30)</sup>

En estudio realizado en España por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos evidenció que en la temporada de 2017-2018 la tasa de incidencia de la EM para los casos confirmados fue de 0,74 por 100 000 habitantes. Esta tasa de incidencia se incrementó en un 27,6 % con respecto a la registrada en la temporada previa y un 76,2 % con respecto a la temporada 2013-2014 por lo que se interrumpió la tendencia descendente que se venía observando, aunque la incidencia sigue siendo baja. <sup>(18)</sup>

En los últimos años, han ocurrido cambios importantes en los programas de inmunización universal, con la incorporación de nuevas vacunas. Este avance, en el uso generalizado de nuevas vacunas, ha tiene el potencial de contribuir, significativamente, a la reducción global de la incidencia. <sup>(30)</sup>

Existen reportes de que, en vacunas contra los serogrupos A y C, catalogadas como más inmunogénicas, <sup>(52)</sup> los niveles de anticuerpos disminuyen a partir de los 2 años de aplicada, y contra el B se demostraron títulos de anticuerpos bactericidas altos a los 20 meses de vacunados, al contrario de los niveles de anticuerpos determinados por la técnica ELISA que descendieron a los 6 meses. <sup>(53)</sup> Estos datos, unidos a que nuestra

población de estudio presentó un porcentaje elevado de enfermos con antecedentes previos de vacunación, coincidiendo con otras investigaciones nacionales, pudiera justificar la utilidad de una tercera dosis o una reactivación al año de aplicada la segunda dosis, para mantener los niveles adecuados de anticuerpos y alcanzar una mejor protección. <sup>(54)</sup>

La EM afecta principalmente a los niños menores de un año. El segundo pico de la incidencia de la enfermedad se sitúa entre 1 y 4 años y el tercero en la adolescencia, así lo plantea la Asociación Española de Pediatría, <sup>(55)</sup> lo que concuerda con el presente estudio, que evidenció que el grupo de los menores de 1 año, con predominio en las edades de 2 y 5 meses fue el más afectado seguido de los grupos de 1-4 años y de 10-14 años, lo cual pudiera estar dado en los lactantes por su incapacidad para responder a los antígenos polisacáridicos bacterianos debido a la inmadurez de su sistema inmune. Además el primer trimestre de la vida coincide con el comienzo de la disminución de la protección pasiva por los anticuerpos maternos. <sup>(47)</sup>

Dickinson plantea en un estudio realizado en un nuestro país (1998-2007) que la EM en los menores de un año fue más frecuente a los tres y 10 meses, coincidiendo con las posibles causas y condiciones anteriores pero que además que el esquema de vacunación contra EM en Cuba comienza a los tres meses de edad. <sup>(47)</sup>

En cuanto al grupo de 1-4 años y de 10-14 años influye el entorno comunitario, estos niños que van a escuelas infantiles o tienen hermanos mayores presentan mayor probabilidad de contraer infecciones por contagio, además de situaciones de hacinamiento en las viviendas. <sup>(17)</sup>

Garrido Estepa en su estudio de Evaluación de la efectividad de la vacuna conjugada contra el meningococo C en España observó que en Europa los grupos de edades más afectados fueron también los niños menores de un año, seguidos por los adolescentes/adultos jóvenes de 15-24 años. La mayoría de los casos están producidos por el serogrupo B y C, siendo el B el dominante. <sup>(22)</sup>

Un estudio observacional de cohorte realizado en Inglaterra, plantea que se produjo un aumento por primera vez en personas de 25 a 64 años en 2010-11 y en personas de 65 años o más en 2011-12. Posteriormente, en 2012-13, los casos aumentaron en niños y adolescentes de 10 a 19 años, seguidos de un aumento de los casos entre niños menores de 5 años en 2013-14 y 2014-15. <sup>(56)</sup>

En el análisis de la incidencia por sexo, se observó que las tasa son similares, por lo que no constituye una condición importante para la morbilidad, aunque es válido plantear que hubo un discreto predominio del masculino sobre el femenino, coincidiendo con estudios realizado en nuestro país <sup>(47,57)</sup> y en Chile por el Ministerio de Salud donde plantean que en el año 2021, un 65% (17/26) de los casos eran hombres y 35% (9/26) mujeres. <sup>(58)</sup> La no diferencia por sexo, puede explicarse a que en Cuba las mujeres están incorporadas a las labores sociales y por tanto su exposición en población portadora de *N. meningitidis* ha sido similar al hombre no así en muchos países subdesarrollados. <sup>(59)</sup>

El presente trabajo confirma que el comportamiento de la EM en los últimos años fue estable y con tendencia a la disminución, con una reducción porcentual del 87,5% de la incidencia y del 100% de la mortalidad al comparar el inicio con el final de período de estudio, coincidiendo con los estudios realizados en nuestro país en los periodos (1991-1996) por Pérez y Dickinson, (1999-2007) por Dickinson. Además, Sierra-González en su estudio de Vacuna cubana antimeningocócica VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>: Treinta años de uso y potencialidades vigentes evidenció una reducción del 95% de la incidencia en Cuba, mientras que en países de América Latina como Brasil y Colombia en los cuales circulan cepas diferentes a la vacunal y contra ellas VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>: ha tenido un porcentaje alto de efectividad en el rango de 55%-98% en menores de 4 años y de 73%-100% en mayores de 4 años. <sup>(60)</sup> Todo esto avala la efectividad de la vacuna y la estrategia de vacunación con VA-MENGOC BC<sup>®</sup> implementada en Cuba como una experiencia única en el mundo. <sup>(47)</sup>

Cuba es un país con un clima tropical y estacionalmente húmedo, caracterizado porque los meses desde mayo a octubre son casi siempre cálidos y lluviosos (estación húmeda) mientras que desde noviembre a abril las temperaturas son más bajas y hay menos lluvias (invierno, estación seca). Las variaciones estacionales de la EM se reconocen desde hace mucho tiempo, aunque sus causas no están totalmente dilucidadas. Algunos autores señalan incrementos en otoño e invierno, quizá relacionados con los largos períodos de alta humedad. <sup>(47)</sup>

A partir del análisis realizado de EM, se demostró en el período de estudio un incremento estacional en los meses de octubre, marzo y febrero, que pudiera ser expresión de la variabilidad del clima dado los cambios climáticos que se han venido presentando en

nuestro país y que ha sido reportado por autores como Ortiz y cols. <sup>(61)</sup> Coincidiendo con algunos estudios realizados en nuestro país. <sup>(47,59)</sup>

María Saez Matos en su estudio de *Neisseria meningitidis* y su importancia en la actualidad plantea que existen comportamientos diferentes y que en cuanto a los factores ambientales, habría que tener en cuenta los cambios estacionales, siendo en Europa, América del Norte y China más frecuente en enero y febrero; en el cinturón de meningitis africano, más frecuente de febrero a marzo, durante la estación seca; y en América del Sur, Oceanía y Sudáfrica, más frecuente en junio y julio (invierno); la convivencia en determinadas comunidades como internados o campus universitarios, ya que las enfermedades infecciosas se dispersan más fácilmente en ambientes donde hay muchas personas reunidas. Por último, los factores sociales considerados factores de riesgo son cualquier situación que altere la mucosa como fumar (activo o pasivo), el contacto íntimo o frecuentar lugares muy concurridos. <sup>(5)</sup>

La mayor incidencia de la enfermedad se evidenció en la región central de país entre las provincias de Villa Clara, Cienfuegos y el oeste de Santi Spíritus, donde se destacan con un riesgo moderado los municipios de Cifuentes, Cumanayagua y Fomentos. La región Occidental aportó el municipio de mayor riesgo, Ciénaga de Zapata que iguala la media nacional (0,09 por 100 000 habitantes), seguido de otros con riesgos moderados como San Juan y Martínez y Nueva Paz.

El archipiélago cubano es largo y estrecho y existen trabajos que describen una mayor radiación solar y variabilidad climática en la región central con relación al resto del país, lo que pudiera constituir un factor que favorezca la mayor incidencia de EM en esa zona del país. <sup>(47)</sup>

Hay otros estudios nacionales que describen que el mayor riesgo de enfermar estuvo en el extremo este del occidente y el oeste del oriente, unido con las provincias centrales, incluyendo el municipio especial Isla de la Juventud, sin embargo, dicho municipio no tuvo incidencia media durante nuestro período de estudio. <sup>(59)</sup>

En Cuba la letalidad media del período fue elevada (23,5%) y el grupo de edad con cifras más elevadas fue el de 85 y más años (100%). Coincidiendo con otros autores <sup>(59)</sup>, esto nos alerta dado que en muchas ocasiones estos grupos poblacionales son generalmente mayores de 50 años y pueden tener baja defensa ante cualquier tipo de infección y por otra

parte el debut clínico generalmente suele ser atípico, lo cual puede enmascarar el diagnóstico precoz de cualquier clínico avezado. Todas estas condiciones propician la elevada letalidad, agregando que esta población carece de protección vacunal. No podemos dejar de reiterar que nuestro país cuenta con un PNI contra el meningococo, y en algunas ocasiones no se piensa en esta entidad y esto puede influir en este comportamiento en algunos grupos de edad. La alta letalidad es, además, reflejo de problemas en la atención médica. <sup>(59)</sup>

En Chile regularmente, la letalidad de la enfermedad se aproximaba al 10 %, pero desde el año 2010 en adelante tuvo un aumento sostenido y se mantuvo en niveles altos, hasta alcanzar un 28 % durante 2012 y 2015. Sin embargo, en el año 2018 la letalidad fue de un 18%, la más baja de los últimos cuatro años. <sup>(62)</sup>

Estudios realizados en Colombia describen que fallecieron en promedio el 13,3 % (con mínima de 11,5 y máxima de 17,9%) de los casos de EM. De estos, el 30 % correspondieron a menores de 5 años. El 62 % de los pacientes fallecieron en los primeros 3 días de haberse instaurado el cuadro y el 80 % luego de la primera consulta. <sup>(63)</sup>

La tasa de mortalidad varía dependiendo de la forma clínica y la edad del paciente, el presente estudio demostró una asociación significativa de la forma grave de la enfermedad (meningococcemia) y la edad mayor de 50 años con el desenlace fatal, coincidiendo con un estudio realizado por Garrido Estepa en la Evaluación de la efectividad de la vacuna conjugada contra el meningococo C en España. <sup>(22)</sup>

En un estudio realizado en Cuba (1998-2007) por Dickinson se evidenció una fuerte asociación de la edad mayor de 49 años con el desenlace fatal. <sup>(47)</sup>

En Cuba después del triunfo de la Revolución en 1959, los esfuerzos de las autoridades de salud se dirigieron al control de las enfermedades transmisibles, dada su importancia en la morbilidad y la mortalidad del país. Por esta razón, el estado prioriza los programas de lucha contra estas enfermedades y en la actualidad podemos decir que la EM no constituye un problema de salud en nuestro país, aunque hay que estar atento a los cambios en su comportamiento y a la circulación de nuevo serogrupos.



# **CONCLUSIONES**

## **VI. Conclusiones**

- La incidencia de la EM ha tenido una tendencia al descenso, y afecta particularmente a los menores de un año. La enfermedad muestra un patrón estacional bimodal en octubre y marzo con mayor incidencia en la región central de Cuba.
- La meningococcemia y la edad mayor de 50 años mostraron asociación con el desenlace fatal.
- La EM no constituye un problema de salud en Cuba, después de casi 30 años de vacunación con VA-MENGOC-BC®.





# **RECOMENDACIONES**

## **VII. Recomendaciones**

- Dar a conocer a las autoridades competentes los resultados de esta investigación, para así contribuir a las estrategias de prevención y control de la EM.
- Actualizar el Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológico Infeccioso.
- Continuar y promover la investigación de la epidemiología de la EM en Cuba.



# **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## VIII. Referencias Bibliográficas

1. Departamento de Epidemiología. Ministerio de salud. Gobierno de Chile. Enfermedad meningocócica. [Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: <http://epi.minsal.cl/enfermedad-meningococcica/>
2. Servicio Canario de la Salud. Protocolo de Vigilancia de le Enfermedad Meningocócica. [Citado el 26 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs//content/affea422-58e6-11e3-a0f5-65699e4ff786/ProtocoloEnfermedadMeningococica.pdf>
3. Servicio extremeño de salud. Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de la Enfermedad Meningocócica. Febrero 2016. [Citado el 26 de febrero de 2020]. Disponible en: [http://www.areasaludbadajoz.com/SALUD\\_PUBLICA/EPIDEMIOLOG%C3%8DA/pro-tocolo\\_enfermedad\\_meningococica\\_2016\\_extremadura.pdf](http://www.areasaludbadajoz.com/SALUD_PUBLICA/EPIDEMIOLOG%C3%8DA/pro-tocolo_enfermedad_meningococica_2016_extremadura.pdf)
4. M. Teresa Valenzuela<sup>1</sup>, Gabriela Moreno<sup>2</sup>, Alejandra Vaquero<sup>3</sup>, A, Mabel Seoane<sup>4</sup>, B, J. Carlos Hormazábal<sup>5</sup>, M. Paz Bertoglia<sup>3</sup>, C, Doris Gallegos<sup>6</sup>, D, Viviana Sotomayor<sup>6</sup>, D, Jorge Díaz<sup>7</sup>. Emergencia de la cepa W135 causante de enfermedad meningocócica invasora en Chile 2012. rev Med chile 2013; 141: 959-967 [Citado el 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003498872013000800001](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003498872013000800001)
5. Saez María. Neisseria meningitidis y su importancia en la actualidad. (2018) [Citado el 20 de febrero de 2020]. Disponible en: [http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwi8kaev5JLoAhURWN8KHeEgCHEQFjACegQIBhAB&url=http%3A%2F%2F147.96.70.122%2FWeb%2FTFG%2FTFG%2FMemoria%2FMARIA%2520SAEZ%2520MATEOS.pdf&usq=AOvVaw3JxutaU5gyCum\\_rfJf9yHI](http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=2ahUKEwi8kaev5JLoAhURWN8KHeEgCHEQFjACegQIBhAB&url=http%3A%2F%2F147.96.70.122%2FWeb%2FTFG%2FTFG%2FMemoria%2FMARIA%2520SAEZ%2520MATEOS.pdf&usq=AOvVaw3JxutaU5gyCum_rfJf9yHI)
6. Sanofi de Argentina. Meningitis por meningococo.2022. Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: <https://www.sanofi.com.ar/es/sobre-nosotros/areas-terapeuticas/Vacunas/Viajeros/Meningitis-por-meningococo>
7. Organización Mundial de la Salud. Meningitis meningocócica. 2021. [Citado el 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>

8. Organización Mundial de la Salud. Meningitis spanish. [Citado el 22 de febrero de 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/Meningitis\\_spanish.pdf](https://www.who.int/immunization/Meningitis_spanish.pdf)
9. Asociación de Médicos de Sanidad Exterior. Enfermedad Meningocócica - Epidemiología y situación mundial. 2020. [Citado el 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.amse.es/informacion-epidemiologica/216-enfermedad-meningococica-epidemiologia-situacion-mundial>
10. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para la atención clínica integral de pacientes con enfermedad meningococemia en Colombia Bogotá, Abril 2018. [Citado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/Lineamientos-atencion-clinica-Enfermedad-meningococica-Colombia.pdf>
11. Greenwood BM, Aseffa A, Caugant DA, Diallo K, Kristiansen PA, Maiden MCJ, et al. The Diversity of Meningococcal Carriage Across the Africa Meningitis Belt and the Impact of Vaccination with a Group A Meningococcal Conjugate Vaccine. *J Infect Dis.* 2015 octubre 15 [citado 15 de septiembre de 2022]; 212(8):1298-307. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.gov/25858956/>
12. Moreno J, Sanabria O, Saavedra SY, Rodríguez K, Duarte C. Phenotypic and genotypic characterization of *Neisseria meningitidis* serogroup B isolates from Cartagena, Colombia, 2012-2014. *Biomedica.* 2015 marzo [citado 15 de septiembre de 2022];35(1):138-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26148043/>
13. Velez van Meerbeke A, Medina Silva N, Besada Lombana S, Mojica Madero JA. Epidemiología de la enfermedad por meningococo en Colombia. *Infectio.* 2016 marzo [citado 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/192969427.pdf>
14. Ochoa Azze Rolando Felipe, Menéndez Hernández Jorge. Prevención de la Enfermedad Meningocócica. 2010. Ciudad de La Habana. Cuba. Finlay Ediciones 2010.
15. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Enfermedad Meningocócica. Epidemiología y mortalidad. *Bibliomed* [Internet]. 2018 Oct [citado 12 de mayo de 2022]; 25(10): Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/10/bibliomed-octubre-2018.pdf>
16. Ministerio de salud pública. Dirección de registros médicos y estadísticas de salud. Anuario estadístico de salud 2018. citado 12 de mayo de 2022]. Disponible en:

<https://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electronico-Español-2018-ed-2019.pdf>

17. Jan Wilhelm B.1, Rodolfo Villena M.2 Historia y epidemiología del meningococo. Rev. chil. pediatr. vol.83 no.6 Santiago dic. 2012. [Citado el 10 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062012000600002](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062012000600002)
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Informe técnico. Vacunación frente a la Enfermedad Meningocócica. 2019. [Citado el 10 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2020/03/2019-enfermedad-meningococica-informe-tecnico.pdf>
19. Departamento de Epidemiología. Ministerio de salud. Gobierno de Chile. Enfermedad meningocócica. [Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: <http://epi.minsal.cl/enfermedad-meningococica/>
20. Diaz RJ, Outschoorn IM: Current status of meningococcal group B vaccine candidates: capsular or noncapsular? Clin Microbiol Rev 1994, 7: 559-575. . [Citado el 20 de mayo de 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7834605/>
21. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM: Meningococcal disease. N Engl J Med 2001, 344: 1378-1388. [Citado el 16 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm200105033441807>
22. Garrido Estepa Macarena. Evaluación de la efectividad vacunal de la vacuna conjugada contra el meningococo C en España. 2015.[Tesis Doctoral] [Citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/669616/garrido\\_estepa\\_macarena.pdf;sequence=1](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/669616/garrido_estepa_macarena.pdf;sequence=1)
23. Red de vigilancia epidemiológica de la comunidad de Madrid. Protocolo de vigilancia de la Enfermedad Meningocócica. . [Citado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/enfermedad\\_meningococica\\_protocolo\\_de\\_vigilancia\\_rev\\_julio\\_2019\\_0.pdf](https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/enfermedad_meningococica_protocolo_de_vigilancia_rev_julio_2019_0.pdf)
24. Gobierno de Chile. Departamento de Epidemiología. Vigilancia Epidemiológica de casos sospechosos de Enfermedad Meningocócica (CIE-10 A 39) y medidas de control. Circular N° B 51. 17 de agosto de 2017. . [Citado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en:

[https://www.hhha.cl/transparencia/eno/circular\\_vigilancia/enf\\_meningococica2017.pdf](https://www.hhha.cl/transparencia/eno/circular_vigilancia/enf_meningococica2017.pdf)

25. The College of Physicians of Philadelphia .Enfermedad meningocócica-History of Vaccines.2022. [Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en <https://historyofvaccines.org/>
26. Julia Bakira, María del Valle Juárez y Ángela Gentile. Actualización sobre enfermedad meningocócica y su prevención. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2018;60(268):42-48 / 42. [Citado el 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2018/05/268-08-Actualizacion-Bakir.pdf>
27. Héctor J Abate. Neisseria Meningitidis. Manifestaciones Clínicas 2014. Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/congresos/2014/Infecto%20presentaciones/Abate\\_presentaci%C3%B3n.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/congresos/2014/Infecto%20presentaciones/Abate_presentaci%C3%B3n.pdf)
28. Manual MSD. Enfermedades meningocócicas. [Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedadesinfecciosas/cocos-gramnegativos-y-cocobacilos/enfermedadesmeningoc%C3%B3ccicas>
29. Louise Arnold,Ray Borrow, PhD FRCPATH,Kathryn Riley,Talha Munir, MBBS,Richard Kelly, BSc, MD,Rachael Jones, BSc,Jeanifer Gachev,Briony Forrest,Alexandra Pike, MBBS,Petra Muus, MD PhD,Peter Hillmen, MBChB, PhD,Morag Griffin, MBChB, FRCPATH, Management of Meningococcal Disease Risk in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) on Complement Inhibitors: 18 Years' Experience from the UK National PNH Service in Leeds, Blood, 2020, Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: <https://ashpublications.org/blood/article/136/Supplement%201/5/470717/Management-of-Meningococcal-Disease-Risk-in>
30. Abate Héctor. Vacuna Antimeningocócica 2018. Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en [https://www.cepem.com.ar/doku/lib/exe/fetch.php?media=2018\\_-\\_meningococo2.pdf](https://www.cepem.com.ar/doku/lib/exe/fetch.php?media=2018_-_meningococo2.pdf)
31. Organización Panamericana de la Salud. Información clave de apoyo para la confirmación y la respuesta para el manejo de eventos en América Latina y el

- Caribe. Enfermedad Meningocócica.2012. [Citado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/en/file/31550/download?token=zVQaaOt2>.
32. Dr. Safadi. Enfermedad Meningocócica. [Citado el 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/docs/Congresos2017/Infectolog%C3%ADa/Martes%2025/Dr.\\_Safadi\\_enfermedad\\_meningococica.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/Congresos2017/Infectolog%C3%ADa/Martes%2025/Dr._Safadi_enfermedad_meningococica.pdf)
33. Dres. Mónica Pujadas – Andrés Alarcón. Módulo 3. Seguimiento del paciente con enfermedad meningocócica: diagnóstico de complicaciones y secuelas. 2021. Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: [https://www.paho.org/sites/default/files/2021-cde-curso-meningitis-modulo-3-presentacion-alarcon\\_0.pdf](https://www.paho.org/sites/default/files/2021-cde-curso-meningitis-modulo-3-presentacion-alarcon_0.pdf)
34. Ministerio de Salud – Dirección General de Promoción y Prevención. Guía de atención a la Meningitis Meningocócica. Colombia. [Citado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/19Atencion%20meningococica.PDF>
35. Virginia Pomar, Pere Domingo. Actualización en la enfermedad meningocócica. Rev Enf Emerg 2019;18 (1):17-22. Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: [http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a712/ENF2019-18\\_1\\_revision1\\_pomar\\_1.pdf](http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a712/ENF2019-18_1_revision1_pomar_1.pdf)
36. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease: Conference report, 2011; 29: 3363-3671. . Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>
37. Valdés Hernández, María Julia; Martínez Motas, Isabel; Villasusa Páez, Isabel María; Guanche Hernández, Maritza. Enfermedad meningocócica. Comportamiento epidemiológico y efecto de la vacunación Panorama Cuba y Salud, vol. 12, núm. 3, septiembre-diciembre, 2017, pp. 60-65 Escuela Latinoamericana de Medicina Ciudad Habana, Cuba. [Citado el 21 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=477355406010>
38. Marla Groves-Pinett, Arturo Abdelnour, Carolina Soley, Adriano Arguedas-Mohs. Enfermedad meningocócica: epidemiología, diagnóstico y vacunación. 2013. Citado



el 16 de septiembre de 2022] Disponible en:  
<https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v55n1/art03v55n1.pdf>

39. Grande Tejada, Ana María. Descripción de la enfermedad meningocócica en niños de 0 a 14 años en la unidad de cuidados intensivos pediátricos de Badajoz (1997-2013). 2015. [Citado el 22 de mayo de 2022]. Disponible en: [http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4072/TDUEX\\_2016\\_Grande\\_Tejada.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/4072/TDUEX_2016_Grande_Tejada.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
40. De Oliveira, Lucia Helena. Epidemiología de la enfermedad meningocócica en América Latina y Caribe. 2017. [Citado el 22 de mayo de 2022]. Disponible en: [https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/lucia\\_helena\\_de\\_oliveira\\_1.pdf](https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/lucia_helena_de_oliveira_1.pdf)
41. Wang B, Santoreneos R, Giles L et al. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019; 37:2768-2782. Citado el 17 de septiembre de 2022] Disponible en: <https://www.vacunas.org/tasas-de-letalidad-de-la-enfermedad-meningococica-invasiva-por-serogrupo-y-edad-una-revision-sistematica-y-un-metanalisis/>
42. Van Esso, Diego. Vacunas frente al meningococo. *Pediatría Integral* 2015; XIX (10): 684 – 692. [Citado el 22 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2015-12/vacunas-frente-al-meningococo/>
43. Sierra-González, Victoriano Gustavo. Vacuna cubana antimeningocócica VA-MENGOC-BC®: Treinta años de uso y potencialidades vigentes / Cuban Meningococcal Vaccine VA-MENGOC-BC®: 30 Years of Use and Future Potential. *Vaccinmonitor (La Habana, Print)* ; 29(1)ene.-abr. 2020. tab, graf Article Es | LILACS, CUMED | ID: biblio-1094638. Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es./biblio-1094638>
44. Guía Práctica de Enfermedades y Vacunas. Enfermedades a Meningococo. Citado el 16 de septiembre de 2022] Disponible en: <http://www.vacunacion.com.ar/~inf-vacunas/enfermedades-y-vacunas/a-meningococo>
45. Vigilancia Salud Pública RENAVE. Protocolo De Vigilancia De La Enfermedad Meningocócica. Citado el 17 de septiembre de 2022] Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/archivos%20A->

Z/Enfer\_Meningoc%C3%B3cica/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Enfermedad%20Meningoc%C3%B3cica.pdf

46. Batlle María del Carmen, Dickinson FO. Historia de la meningitis bacteriana en Cuba: siglo XIX al XXI. Revista Habanera de Ciencias Médicas (La Habana) 2019; 18 (4) [Citado el 26 de febrero de 2020] Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2972/2387>
47. Dickinson F. APORTES A LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA MENINGITIS BACTERIANA. CUBA: 1998-2007[Tesis Doctoral]. Ciudad Habana. Editora principal. | Departamento de Fuentes de Información. Infomed. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas, Ministerio de Salud Pública. 2017.
48. Ministerio de Salud Pública. Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos. Agosto de 1999. [Citado el 26 de febrero de 2020] Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2972/2387>
49. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. Enfermedad Meningocócica. Epidemiología y mortalidad. Bibliomed [Internet]. 2018 Oct [citado 22 de febrero de 2023];25(10):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2018/10/bibliomed-octubre-2018.pdf>
50. Pérez AE, Dickinson FO, Rodríguez M. Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade. BMC Infectious Diseases 2010;10:130
51. Clínica Internacional Siboney. Meningitis meningocócica. [Citado el 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/cis/2021/09/28/meningitis-meningococica/>
52. Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, País L, Harekeh H, Mitchell S, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel. J Infect Dis 1994;169 (4):847-52.
53. Boslego J, García J, Cruz C, Zollinger W, Brandt B, Ruiz S, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of a meningococcal group B(15:P1.3) outer membrane protein vaccine in Iquique, Chile. Chilean National Committee for Meningococcal Disease. Vaccine 1995;13 (9):821-9.
54. Antonio Pérez Rodríguez<sup>1</sup>, Félix O. Dickinson Meneses<sup>2</sup>. Vacuna VA-MENGOC-BC: su repercusión sobre la enfermedad meningocócica en niños de 1 a 4 años.

- [Citado el 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/242763104>
55. Asociación Española de Pediatría. Meningococo y meningitis bacteriana. En Familia. [Citado el 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://enfamilia.aeped.es/prevencion/meningococo-meningitis-bacteriana>
56. Mirjam J Knol, Susan J M Hahné, Jay Lucidarme, Helen Campbell, Hester E de Melker, Stephen J Gray, Ray Borrow, Shamez N Ladhani, Mary E Ramsay, Arie van der Ende. Temporal associations between national outbreaks of meningococcal serogroup W and C disease in the Netherlands and England: an observational cohort study. *The Lancet Public Health*, Volume 2, Issue 10, 2017. [Citado el 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468266717301573>
57. Misladys Rodríguez,\* Antonio Pérez, Rafael Llanes, Félix Dickinson, Iván Edelberto Cuevas, Kleich Pérez. Características epidemiológicas y microbiológicas en casos confirmados de enfermedad meningocócica en Cuba, 1998-2007. [Citado el 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v22n2/vac01213.pdf>
58. Ministerio de Salud de Chile. Situación Epidemiológica. Enfermedad Meningocócica. Actualizado el 29 de diciembre de 2022. . [Citado el 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/enfermedad-meningococcica-situacion-epidemiologica/>
59. Misladys Rodríguez, Algunos Aspectos Epidemiológicos De La Enfermedad Meningocócica Después De 10 Años De Inmunización. Cuba 1998-2006.
60. Victoriano Gustavo Sierra-González. Vacuna cubana antimeningocócica VAMENGOC-BC®: Treinta años de uso y potencialidades vigentes. *Vaccimonitor* vol.29no.1 Ciudad de la Habana ene-abr.2020 Epub 01-Abr-2020. [Citado el 25 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/.php?script=sciarttext&pid=S1025028X202000010031>
61. Ortiz PL, Pérez AE, Rivero A, León N, Diaz M. Assessment of Human Health Vulnerability to Climate Variability and Change in Cuba. *Environmental Health Perspectives*. 2006;114 (12):1942-49.
62. Ministerio de Salud de Chile. Departamento de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Trimestral. Enfermedad Meningocócica. Se 1 – 13 Año 2019 [Citado el 23 de febrero de 2023]. Disponible en:

[http://epi.minsal.cl/wpcontent/uploads/2019/06/BET\\_MENINGITIS\\_MARZO\\_2019.pdf](http://epi.minsal.cl/wpcontent/uploads/2019/06/BET_MENINGITIS_MARZO_2019.pdf)

f

63. Alberto Velez-van-Meerbekea\*, Nicolás Medina-Silvab, Sandra Besada-Lombanab, José Alejandro Mojica-Maderob. Epidemiología de la enfermedad por meningococo en Colombia. [Citado el 23 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v21n1/0123-9392-inf-21-01-00019.pdf>



# **ANEXOS**

## Anexos

### Anexo 1. Encuesta Nacional de meningitis bacteriana.

DIRECCION NACIONAL EPIDEMIOLOGIA. MINSAP.

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL.

#### ENCUESTA NACIONAL DE MENINGITIS BACTERIANA

NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ MESES: \_\_\_\_\_ DIAS \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

DIRECCION: \_\_\_\_\_

LOCALIDAD: \_\_\_\_\_ A. SALUD: \_\_\_\_\_ CMF: \_\_\_\_\_

MUNICIPIO: \_\_\_\_\_ PROVINCIA: \_\_\_\_\_

#### ASPECTOS CLINICOS:

E. MENINGOCOCICA \_ MM \_ MC \_

M. BACTERIANA \_ H. INFLUENZAE \_ NEUMOCOCO \_ NINGUNO \_

OTRO \_ CUAL: \_\_\_\_\_

FECHA DE 1ROS SINTOMAS: \_\_\_\_\_ FECHA 1RA. CONSULTA: \_\_\_\_\_ FECHA

DE CONFIRMACION: \_\_\_\_\_ FECHA DE NOTIF: \_\_\_\_\_ FECHA DE

INGRESO: \_\_\_\_\_

HOSPITAL: \_\_\_\_\_ FALLECIDO \_ FECHA: \_\_\_\_\_

#### FACTORES DE RIESGO:

NIÑO CASA \_ NIÑO INSTITUCIONALIZADO \_ ESTUDIANTE \_ ESTUD. INTERNO

\_ TRABAJADOR \_ TRABAJADOR ALBERGADO \_ SIN OCUPACION \_ AMA DE

CASA \_ MILITAR \_ RECLUSO \_

VACUNACION: NO PRECISADA \_

VA-MENGOC-BC \_ 1RA DOSIS: \_\_\_\_\_ 2DA DOSIS: \_\_\_\_\_

ANTIHEMOFILO \_ 1RA DOSIS: \_\_\_\_\_ 2DA DOSIS: \_\_\_\_\_

3RA DOSIS: \_\_\_\_\_

PERSONAS / DORMITORIO: <4 \_ 4 y + \_

HACI NAMIENTO EN ALBERGUE \_

#### CONTROL DE FOCO:

CONTACTOS EN VIGILANCIA: \_\_\_\_\_ CON QUIMIOPROFILAXIS: \_\_\_\_\_

CONTACTOS ENFERMOS SECUNDARIOS: \_\_\_\_\_ FECHA CONTROL: \_\_\_\_\_

#### ASPECTOS DE LABORATORIO:

EX. DIRECTO DE L.C.R. \_ POSITIVO \_

EX. DIRECTO DE PETEQUIAS \_ POSITIVO \_  
CULTIVO DE L.C.R. \_ POSITIVO \_  
HEMOCULTIVO \_ POSITIVO \_  
CULTIVO DE PETEQUIAS \_ POSITIVO \_  
LATEX: \_ POSITIVO: \_  
AISLAMIENTO: N. MENINGITIDIS \_  
SEROGRUPO: \_\_\_SEROTIPO:\_\_\_\_\_ SUBTIPO\_\_\_\_\_ INMUNOTIPO: \_\_\_\_\_  
AISLAMIENTO: H. INFLUENZAE \_ BIOTIPO: \_\_\_ SUBTIPO: \_\_\_\_\_  
AISLAMIENTO: S. PNEUMONIAE \_ SEROTIPO: \_\_\_\_\_  
OTRA CLASIFICACION: \_\_\_\_\_  
RESISTENCIA: \_\_\_\_\_OBSERVACIONES:\_\_\_\_\_

## **Anexo 2. Instructivo para el llenado de la Encuesta Nacional de meningitis bacteriana.**

### **INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DE ENCUESTA NACIONAL DE MENINGITIS BACTERIANA**

#### **Información general:**

- 1.- **Se llenará a todo caso confirmado** de enfermedad meningocócica o meningitis bacteriana. Todos los datos deben escribirse con letra clara, legible y llenando todos las casillas según corresponda.
- 2.- Los datos de identificación y de ubicación territorial deben ser muy precisos.
- 3.- La edad se consignará en años cumplidos; cuando sea menor de 1 año se anotará el número en acápites meses o en días si aún no llega al mes.
- 4.- En todas las variables donde aparezca el símbolo \_ debe consignarse Y/N (si /no), según corresponda.
- 5.- Donde quiera que se precisa la información sobre la fecha siempre debe anotarse mes/día/año, incluida en las dosis de las vacunas (ésta última debe ser acreditada por registros o tarjeta de vacunación).

#### **Aspectos clínicos**

Cuando se trate de la enfermedad meningocócica marcará la casilla correspondiente y además la forma clínica MM=Meningitis meningocócica y MC=Meningococcemia. En el caso de una Meningitis Bacteriana (no meningocócica) se marcará en la casilla correspondiente, precisando también el agente aislado (*H. influenzae* o neumococo).

Si no se identificó el agente causal se marcará la casilla ninguno. La casilla otros se reservará para cuando sea identificado cualquier otro agente no contemplado anteriormente, especificando su nombre en el acápite cual.

### **Factores de riesgo (sólo se consignará una categoría)**

En los grupos de riesgo debe consignarse solamente la respuesta que corresponda a la categoría grupo poblacional a que pertenezca el encuestado: Por ejemplo

- Niño institucionalizado será aquel que tiene un régimen interno o seminterno en instituciones infantiles o escuelas primarias.
- En el caso de estudiante interno debe considerarse como tal solamente a aquellos que tienen un régimen interno y no seminterno.
- Vacuna no precisada es cuando no se puede comprobar la vacunación antimeningocócica o antihemófilus (después de agotado todos los medios).
- Hacinamiento en albergue se refiere a, la cantidad de personas ubicadas, la distancia entre camas o literas, la ventilación y será un aspecto de valoración del médico que realiza el control.

### **Control de foco**

Contactos son todas las personas en relación íntima con el enfermo y entre los cuáles se encuentra la fuente de infección. Del total de contactos poner cuántos recibieron quimioprofilaxis y cuántos enfermaron entre los contactos. Poner fecha del control de foco.

### **Aspectos del Laboratorio**

Marcar Y/N (si/no) en la casilla según corresponda es decir primero si se realizó o no el examen y después su resultado en el supuesto que se haya realizado. Si no se realizó el examen se dejará el resultado en blanco. Los resultados relativos a serotipos, subtipos inmunotipos, biotipos, resistencia, etc. se aportarán por el Laboratorio de Referencia Nacional (IPK).

Observaciones para cualquier aclaración no presente en la encuesta.