**INSTITUTO "PEDRO KOURÍ"**
**VICEDIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA**

# APORTES A LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA MENINGITIS BACTERIANA. CUBA: 1998-2007

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas**

**Félix Orlando Dickinson Meneses**

**La Habana**
**2011**

**INSTITUTO "PEDRO KOURÍ"**
**VICEDIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA**

# APORTES A LA EPIDEMIOLOGÍA DE LA MENINGITIS BACTERIANA. CUBA: 1998-2007

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas**

**Autor: Félix Orlando Dickinson Meneses**
**Tutor: Prof. Tit., Dr. Antonio E. Pérez Rodríguez, Dr C**

**La Habana**
**2011**

**"El arte del razonamiento epidemiológico es plantear conclusiones razonables de datos imperfectos"**

("the art of epidemiologic reasoning is to draw sensible conclusions from imperfect data")

**G.W. Comstock, 1990.**

**AGRADECIMIENTOS**

Este documento, aparentemente, evidencia el trabajo y esfuerzo del que lo presenta, pero sin dudas también representa el de todo un colectivo que, de diferentes maneras, ha contribuido a que culmine exitosamente.

Ante todo quiero agradecer a mi familia más cercana, que me ha acompañado pacientemente durante este largo y complejo proceso: mi madre, mi esposa, mis hijos, mi suegra, mis tíos y primos; pero también quiero agradecer a todos aquellos que ya no están entre nosotros, especialmente a mi padre, abuelos y tíos, a quienes seguramente les hubiera llenado de orgullo este logro.

Un agradecimiento muy especial para el Dr. Antonio Pérez Rodríguez, quien también ha sido tutor de todas mis tesis anteriores; amigo y compañero durante más de veinte años, que ha sabido guiarme con su experiencia y sabiduría por los complicados caminos de la ciencia.

Interminable sería la lista de las personas que me han aportado, apoyado y ayudado de diversas formas en la realización de este trabajo, a los cuales debo agradecerles. Entre ellos y de manera muy particular a todos mis compañeros de la subdirección de epidemiología. También a los compañeros y colegas de la vicedirección de docencia, y de otras del Instituto Pedro Kourí y otras instituciones.

A todos, muchas gracias!

# SÍNTESIS

**SÍNTESIS**

En la presente investigación se abordó la epidemiología de la meningitis bacteriana en Cuba sobre la base de 10 años de vigilancia (1998-2007). *Streptococcus pneumoniae* fue el principal y más letal agente causal, que afectó sobre todo a las edades extremas de la vida y ocasionó una alta letalidad en los adultos y ancianos. La incidencia de la meningitis neumocócica y meningocócica se agrupó en algunos municipios de la región central. Esta última se mantuvo muy baja luego de 20 años de vacunación. La incidencia de la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b disminuyó abruptamente después de la vacunación específica y demostró lo acertado de la estrategia preventiva. Por primera vez se evidenció la estacionalidad para la meningitis neumocócica (enero-abril) y meningocócica (marzo, agosto y octubre), pero no para la meningitis por *H. influenzae* tipo b. La asociación de la asistencia a escuelas primarias y secundarias básicas internas con la meningitis se observó sobre todo, en la neumocócica y meningocócica. La edad mayor de 49 años está fuertemente asociada con la mortalidad; no así el retraso en la consulta médica y el ingreso hospitalario. La alta letalidad sugiere otras dificultades en la atención médica y el manejo de los casos.

# TABLA DE CONTENIDOS

## TABLA DE CONTENIDOS


Pág.

I. INTRODUCCIÓN..... 1

1.1. Antecedentes…….. 2

1.2. Hipótesis…….. 6

1.3. Objetivos…… 7

1.4. Novedad Científica…….. 8

1.5. Valor Teórico…….. 9

1.6. Valor Práctico……. 9

II. MARCO TEÓRICO..... 10

2.1. Historia de la meningitis bacteriana……..... 11

2.2. Concepto..... 11

2.3. Clasificación..... 12

2.4. Fisiopatología..... 13

2.5. Descripción clínica..... 15

2.6. Diagnóstico..... 16

2.7. Tratamiento..... 17

2.8. Aspectos de importancia epidemiológica..... 18

2.8.1. Agentes infecciosos……. 18

2.8.1.1. *Streptococcus pneumoniae*..... 18

2.8.1.2. *Haemophilus influenzae*.....…… 19

2.8.1.3. *Neisseria meningitidis*……..…… 20

2.8.2. Reservorio..... 21

2.8.3. Transmisión..... 22

Pág.

2.8.4. Factores de riesgo..... 23

2.8.4.1 Factores de riesgo fisiológicos……..…… 23

2.8.4.2 Factores de riesgo no inmunológicos……..…… 23

2.8.4.3 Factores de riesgo inmunológicos…….……... 24

2.8.5. Prevención y control……..…….. 25

2.8.6. Incidencia…….. 27

2.8.7. Letalidad……..……. 29

2.8.8. Meningitis bacteriana y su vigilancia en Cuba…….……. 30

III. MÉTODOS..... 34

3.1. Diseño, universo y período de estudio……..……..... 35

3.2. Definición de caso……..…. 35

3.3. Criterios de exclusión……..... 36

3.4. Recolección de la información…….. 37

3.5. Análisis estadístico…….. 37

3.5.1. Incidencia……..…… 37

3.5.2. Letalidad…...……..... 37

3.5.3. Tendencia…….. 38

3.5.4. Estacionalidad…….. 38

3.5.5. Hacinamiento en el dormitorio…….. 38

3.5.6. Estudio observacional de la morbilidad……..…….. 39

3.5.7. Estudio observacional de la mortalidad…….. 40

3.5.8. Análisis temporo-espacial…. 40

3.5.9. Estimación del efecto de la vacunación…….……. 41

Pág.


3.6. Aspectos éticos…… 41

3.7. Programas de computación utilizados…….…….. 41

IV. RESULTADOS..... 42

4.1. Morbilidad……..…… 43

4.1.1. Meningitis neumocócica……..…….... 43

4.1.2. Meningitis por Hib……..…….. 48

4.1.3. Meningitis meningocócica…….. 50

4.1.4. Meningitis en menores de un año……. 52

4.2. Estacionalidad…….. 53

4.3. Efecto de la vacunación…….. 55

4.4. Análisis de riesgos para la morbilidad…… 57

4.5. Hacinamiento en dormitorios……..… 60

4.6. Letalidad……... 60

4.6.1. Meningitis neumocócica……..…….. 60

4.6.2. Meningitis por Hib..... 61

4.6.3. Meningitis meningocócica..... 63

4.7. Análisis de riesgos para la mortalidad……..... 64

V. DISCUSIÓN..... 67

VI. CONCLUSIONES..... 90

VII. RECOMENDACIONES..... 92

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... 94

IX. ANEXOS……. 130

10.1. Encuesta Nacional de meningitis bacteriana…….……. 131

Pág.

10.2. Instructivo para el llenado de la encuesta…… 132

X. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR..... 133

10.1. Bibliografía del autor incluida en la tesis..... 134

10.2. Bibliografía del autor relacionada con el tema de tesis……..……. 136

10.3. Eventos científicos……..…… 137

10.4. Distinciones Científico-Técnicas…….…… 139

# CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Antecedentes

La meningitis se define como una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) en la que ocurre una inflamación de las meninges (aracnoides y piamadre) y sus estructuras adyacentes, como el encéfalo (Tebruegge y Curtis, 2008), cuyas causas pueden ser infecciosas y no infecciosas. Los virus, las bacterias, los parásitos y los hongos están entre los agentes causales más frecuentes e importantes de esta enfermedad (Mehlhorn y Sucher, 2005; Bruzzone y col, 2008). La meningitis bacteriana (MB), también denominada "meningitis purulenta", "meningitis bacteriana aguda" y "meningitis cerebroespinal", se caracteriza por provocar cuadros clínicos severos que constituyen una verdadera urgencia médica; requiere de una hospitalización inmediata así como de un tratamiento adecuado y oportuno, a pesar de lo cual pone en grave peligro la vida del paciente y puede causar la muerte (Bovell y Embree, 2002).

No obstante los recientes avances terapéuticos y la disponibilidad de vacunas eficaces, la MB todavía provoca un gran impacto social por el elevado número de enfermos que ocasiona (sobre todo entre los niños), por su rápido y frecuente desenlace fatal y por las secuelas neurológicas graves que ocasionan en los sobrevivientes (Bedford y col, 2001; Foster y Nadel, 2002). Todo esto se traduce en una alta carga de enfermedad en términos de años de vida ajustados por discapacidad, que incluye la morbilidad, la mortalidad y las secuelas, con la consiguiente pérdida de calidad de vida (Pérez y col, 2011).

Un componente esencial en la práctica de la salud pública son los sistemas de vigilancia, cuya función primordial es la recolección, el análisis y la interpretación

sistemática de los datos provenientes de la misma, para su ulterior uso en la planificación, implementación y evaluación de medidas sanitarias. 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 (Centers for Disease Control and Prevention, 2008). Un sistema de vigilancia requiere de estructuras y procesos que garanticen y apoyen esas funciones (Baker y col, 2005) y aquellos que sean capaces de suministrar una información más completa, amplia y precisa, tendrán ventajas sobre los que no cumplan estas expectativas (Morse, 2007). Los países con altos ingresos económicos cuentan con sistemas de vigilancia de MB bien estructurados y efectivos, en los que el monitoreo se realiza fundamentalmente en los centros centinelas y basados en el laboratorio (Wenger y col, 1990; Bisgard y col, 1998). La mayor parte de los países con pocos recursos económicos carecen de sistemas de vigilancia para la MB, o éstos son muy elementales, y brindan una información escasa y poco confiable (Levine y col, 2009). En la actualidad esta situación ha comenzado a cambiar a partir del perfeccionamiento de los sistemas existentes o de la implementación de la vigilancia en algunas naciones donde no se realizaba y permite incrementar la capacidad para brindar una información más verosímil e integrada que garantiza realizar acciones más efectivas contra la MB (World Health Organization[b], 2009; Mudhune y Wamae, 2009; Ba y col, 2010).

Cuba es un país con pocos recursos económicos donde, a diferencia de otros, ha podido alcanzar importantes avances en el control de las enfermedades

transmisibles a partir de 1959 (entre ellas la MB), propiciado por la voluntad política del gobierno. La vigilancia de la MB se establece desde 1961 como parte del reporte de las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) (Ministerio de Salud Pública, 1998) a través de una tarjeta de notificación que incluye información demográfica, el diagnóstico (presuntivo, confirmado), el aislamiento del caso (en la casa u hospital), el nombre de enfermedad, la fecha notificación y el médico informante. Posteriormente, a partir de una epidemia de enfermedad meningocócica (EM) que comienza en los finales de los años 70 del pasado siglo XX, se implementa el sistema de vigilancia epidemiológica para la EM a través de partes telefónicos diarios que permitía a la dirección del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) una información ágil y confiable de la problemática en las provincias para lograr decisiones más oportunas y precisas (Valcárcel y col, 1991) y, además, una información más extensa a partir de la encuesta nacional de EM que incluía datos demográficos, clínicos (formas clínicas, evolución del paciente), epidemiológicos (fecha inicio síntomas, tratamiento y fallecimiento, el control de foco, los grupos poblacionales, la vacunación anti-meningocócica) y microbiológicos (los tipos de estudios realizados para identificación, los serogrupos y serotipos). El control de esta epidemia fue posible tras la aplicación de diversas acciones, entre ellas, la obtención y utilización de una vacuna antimeningocócica cubana contra los serogrupos B y C (Pérez y col, 1999). A partir del inicio de la década de los años 90, se observa en Cuba un incremento progresivo de la frecuencia de otras bacterias causantes de MB, sobre todo de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y *Streptococcus pneumoniae*. Esto motiva la necesidad de ampliar la información y profundizar los conocimientos sobre estas

graves infecciones para su control y prevención más efectivos, acciones que culminan en 1998 con la implementación de la Vigilancia de Síndromes Neurológicos Bacterianos (VSNB) en el Instituto Pedro Kourí (IPK), como parte del Programa Nacional de Prevención y Control de Síndromes Neurológicos Infecciosos (PNPCSNI) (Quintana y col, 1999). Dicho sistema de vigilancia contiene información sobre todos los agentes etiológicos de MB, incluido el meningococo, con otros datos que no se recogen en la encuesta nacional de EM. Ello ha permitido proveer durante más de una década al Sistema Nacional de Salud (SNS) de una información más completa, amplia y precisa sobre diversos e importantes aspectos relativos a este grupo de infecciones, que eran desconocidos o poco explorados y que no estaban disponibles hasta este momento; demostrando su utilidad y validez.

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

¿Cuál ha sido el comportamiento epidemiológico de la MB según sus principales agentes causales?

¿Se asocia la asistencia a las instituciones preescolares seminternas y a las escuelas con régimen interno con la ocurrencia de MB?, ¿existen diferencias entre sus principales agentes causales?

¿Se asocian la edad mayor de 49 años, el agente etiológico, la demora en la consulta médica y en el ingreso hospitalario con la mortalidad por MB en Cuba?

¿Cuál ha sido el efecto de la vacunación específica contra Hib y *N. meningitidis* B y C en la incidencia de meningitis por estos patógenos?

## 1.2. Hipótesis de trabajo

La incidencia de MB tiene una tendencia al descenso con características particulares para cada agente etiológico, y el régimen de asistencia a las instituciones educacionales constituye un riesgo para la morbilidad. Tener más de 49 años, el agente etiológico, la demora en la consulta médica y en el ingreso hospitalario se asocian con la mortalidad.

### 1.3. Objetivos

1. Describir el comportamiento epidemiológico de la meningitis bacteriana según sus principales agentes etiológicos.

2. Determinar la asociación de la asistencia a las instituciones preescolares seminternas y a las escuelas de régimen interno con la morbilidad por meningitis bacteriana de acuerdo al agente etiológico.

3. Identificar la asociación de la edad mayor de 49 años, el agente etiológico, la demora en la consulta médica y en el ingreso hospitalario con la muerte.

4. Estratificar el riesgo de la meningitis bacteriana por municipios y principales agentes etiológicos.

5. Estimar el efecto de la vacunación contra Hib y *N. meningitidis* B y C sobre la incidencia de la meningitis causada por estas bacterias.

## 1.4. Novedad Científica

- La caracterización epidemiológica de las meningitis causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en la población cubana sustentada sobre la base de un sistema de vigilancia nacional, que incluyó algunas variables del huésped y del ambiente no descritas con anterioridad.
- Por primera vez en Cuba se midió la asociación entre la asistencia a las instituciones preescolares seminternas (círculos y jardines infantiles) y las escuelas internas, con la ocurrencia de MB, y la asociación de la edad mayor de 49 años, del retraso en la consulta y el ingreso hospitalario, y del agente etiológico con la muerte por esta enfermedad a partir de la información de un sistema de vigilancia nacional.
- Se evaluó el resultado de la vacunación contra Hib en los grupos de edad con mayor riesgo y se monitoreó el comportamiento epidemiológico de la meningitis meningocócica después de 20 años del inicio de la vacunación contra *N. meningitidis* B y C.
- Durante esta década se pudo identificar los municipios y regiones del país con un mayor riesgo de MB, según el tipo de agente causal.
- Se precisaron los grupos de edad y regiones geográficas de mayor riesgo en la ocurrencia de meningitis neumocócica para sustentar científicamente la futura estrategia de inmunización en el país.

### 1.5. Valor teórico

- El valor teórico del presente trabajo radica en que por primera vez en Cuba se identifican las principales características epidemiológicas de las MB causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* sustentado en evidencias científicas a partir de más de 1 700 casos de MB registrados por más de 10 años de vigilancia.
- El presente trabajo contribuye al conocimiento internacional sobre la temática y aporta elementos novedosos concernientes a la experiencia cubana en la vacunación contra Hib y *N. meningitidis* B y C.
- Ha sido objeto de 21 publicaciones nacionales e internacionales sobre el tema y 15 relacionadas con el mismo, así como de la presentación en 19 eventos nacionales e internacionales.
- Los resultados que se presentan en esta tesis han sido objeto de múltiples premios y reconocimientos, entre los más importantes 3 Premios anuales de la Academia de Ciencias de Cuba, 1 Premio Anual de la Salud Pública y Gran Premio de la Salud Pública, 1 Ponencia Relevante en el Forum Nacional de Ciencia y Técnica.

### 1.6. Valor práctico

- Permite mejorar las estrategias de prevención y control de estas enfermedades y sobre todo las relacionadas con el Programa Nacional de Inmunización (PNI).
- El monitoreo de la vacunación contra Hib y contra *N. meningitidis* durante 10 años.
- Se incorporan evidencias que apoyan las acciones de prevención y control en los ambientes escolares, y en general al PNPCSNI.

# CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

## CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

### 2.1.- Historia de la meningitis bacteriana

Desde la antigüedad Hipócrates reflexiona sobre la existencia de la meningitis, y es probable que el meningismo se conociera antes del Renacimiento por algunos médicos entre los que se encuentra Avicena (Attia y col, 1999).

Sin embargo, la descripción de la meningitis cerebroespinal, es un hecho relativamente reciente (Greenwood[a], 2006), que no se identifica verdaderamente hasta 1805, cuando el médico suizo Gaspard Vieusseaux describe la gran epidemia de "fiebre purpúrica maligna" que alude por primera vez a la EM (Vieusseaux, 1805). A partir de ese momento, otras epidemias de esta enfermedad se describen en Europa, Estados Unidos (EEUU) y África (Greenwood [a], 2006). En el siglo XX la descripción de casos y epidemias de meningitis, se hace cada vez más frecuente, y se acompaña de una letalidad muy alta, cercana al 100% de los casos. En 1913, el médico norteamericano Simón Flexner aplica por primera vez un antisuero intratecal de meningococo para prevenir la muerte (Flexner, 1913), pero no es hasta la introducción de una terapia antibiótica efectiva y sistémica durante la primera mitad del siglo XX, que la morbilidad y mortalidad por estas infecciones muestran cambios favorables (Schwentker y col, 1937).

### 2.2.- Concepto

Desde el punto de vista anatómico y clínico se reconoce que las infecciones del SNC provocan una inflamación aguda y grave de las estructuras que lo integran, entre ellas y con mayor frecuencia, las membranas meníngeas aracnoides y piamadre (meningitis o leptomeningitis), el parénquima cerebral (encefalitis) o

ambas simultáneamente (meningoencefalitis), lo que compromete además al espacio subaracnoideo y el líquido cefalorraquídeo (LCR), con la posibilidad de extenderse a todo el eje cerebroespinal (Robert, 2006). Sin embargo, a pesar de esta realidad neuropatológica, es útil considerar la meningitis y la encefalitis como entidades nosológicas diferentes, pues los síntomas y signos clásicos de cada una casi siempre predominan en cada caso particular y los agentes etiológicos coinciden en muy pocas ocasiones (Bonthius y Bahri, 2002).

**2.3.- Clasificación**

Las meningitis pueden ser clasificadas según distintos criterios: en función de la causa (infecciosas y no infecciosas), atendiendo al perfil citobioquímico del LCR y también de acuerdo al tiempo de evolución (agudas, subagudas y crónicas) (Escribano y col, 2003). La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1994 actualizó la Clasificación Internacional de Enfermedades y catalogó las enfermedades inflamatorias del SNC de acuerdo al agente etiológico (World Health Organization[a], 2007). Con relación al medio donde se adquiere, la MB se clasifica como nosocomial y comunitaria (Garner y col, 1988; Ministerio de Salud Pública, 1996; World Health Organization[a], 2002; Heyman, 2005). La MB de origen comunitario por lo regular es el resultado de la diseminación hematógena de los microorganismos a partir de focos de infección distantes, especialmente de las vías respiratorias (Gatica, 2001) por transmisión respiratoria de un grupo de bacterias entre las que con frecuencia se identifican a *S. pneumoniae*, Hib y *N. meningitis*. La meningitis nosocomial, además de tener una vía de transmisión diferente y de ser menos frecuente que la adquirida

en la comunidad, también difiere en que predominan los bacilos gramnegativos (Laguna del Estal y col[a], 2010).

**2.4.- Fisiopatología**

Las bacterias patógenas pueden llegar al SNC a través de tres vías fundamentales: por diseminación hematógena, por diseminación bacteriana a través de estructuras vecinas infectadas y por invasión directa si hay comunicación entre el LCR y las superficies intertegumentarias (Kim, 2010).

La mayoría de los autores reconocen que en la MB comunitaria de manera general se presentan los siguientes eventos (Alvarado y Castillo, 2006):

1) Colonización con o sin infección del tracto respiratorio superior.
2) Invasión de los microorganismos a la sangre.
3) Siembra de las meninges a partir de microorganismos presentes en la sangre.
4) Inflamación de las meninges y el encéfalo.

La mayor parte de las bacterias causantes de MB inicialmente colonizan la nasofaringe, ahí se acoplan a las células epiteliales mediante la secreción de IgA que rompe la barrera mucoepitelial y permiten la adherencia mediante los pili (Jawetz y col, 2005). Luego invaden el espacio intravascular, atraviesan la membrana epitelial, causan bacteriemia y activan la defensa del huésped mediada por el complemento. Algunas bacterias pueden evadir la vía del complemento por medio de una cápsula polisacarídica (Jawetz y col, 2005). Las que sobreviven en la circulación, penetran en el liquido cefalorraquídeo (LCR), si bien no se conoce aún con precisión cómo cruzan la barrera hematoencefálica (BHE) (un mecanismo de defensa formado por células endoteliales

microvasculares) (Kim, 2008). Es muy probable que el paso sea por un mecanismo transcelular, paracelular o utilizando fagocitos infectados (mecanismo de Caballo de Troya) (Kim, 2010) a nivel del plexo coroideo y los capilares cerebrales (Kim, 2003). Una vez en el LCR, los microorganismos patógenos logran sobrevivir porque este espacio es pobre en opsoninas. Cuando el huésped genera una respuesta inmune contra la bacteria y ocurre la lisis bacteriana, se liberan los componentes de la pared celular hacia el espacio subaracnoideo que pueden ser tóxicos para las neuronas y activan factores proinflamatorios (interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral, factor activador de plaquetas, prostaglandinas e interferón) por la microglia, los astrocitos, los monocitos, las células endoteliales y los leucocitos del LCR, con formación de un exudado purulento en dicho espacio (Kim, 2010). Esto favorece la obstrucción del flujo de LCR a través del sistema ventricular y deteriora la capacidad de reabsorción de las granulaciones aracnoideas y a su vez, causa un edema vasogénico, citotóxico e intersticial que ocasiona edema cerebral, hipoxia, isquemia y lesiona las estructuras parenquimatosas y vasculares cerebrales (Jawetz y col, 2005; Bruzzone y col, 2008; Baquero-Artigao y col, 2008). Otro evento clave en la cascada inflamatoria que acompaña a la MB es la migración de los neutrófilos al LCR, con la consiguiente ruptura de la BHE, un proceso que aún no está completamente dilucidado (Zwijnenburg y col, 2006).

Algunos estudios recientes de asociación genética sugieren la implicación de genes que determinan la susceptibilidad a *N. meningitidis* y el resultado de la infección meningocócica, lo que aprovecharía la bacteria para escapar a la

inmunidad del huésped, produciéndose la enfermedad invasiva o solo la colonización por este patógeno (Dávila y col, 2010).

### 2.5.- Descripción clínica

Las manifestaciones clínicas de la meningitis incluyen una amplia gama de signos y síntomas, muchos de los cuales son compatibles con otras entidades infecciosas y no infecciosas. El cuadro clínico varía en dependencia de la edad del paciente, la duración de la enfermedad previo al examen clínico y de la respuesta del individuo a la infección (Solórzano y col, 2002). Casi siempre el comienzo de la enfermedad es brusco y se caracteriza en más del 85% de los enfermos por la triada clásica: fiebre (38,0-39,0$^0$C), cefalea y rigidez de la nuca. El meningismo puede ser sutil, marcado o acompañarse de los signos de Kernig y Brudzinsky (que se observan en casi la mitad de los pacientes). Otras manifestaciones clínicas presentes son los vómitos (35,0%), las convulsiones (30,0%), las parálisis de los nervios craneales o los signos focales cerebrales (10,0-20,0%) (Bruzzone y col, 2008). En las edades extremas de la vida, el diagnóstico clínico es difícil porque los síntomas y signos pueden ser poco evidentes e inespecíficos (El Bashir y col, 2003; Baquero-Artigao y col, 2008). En los adultos mayores y ancianos la MB puede presentarse como cuadros clínicos atípicos y ser confundida con otras patologías (Chotmongkol y Techoruangwiwat, 2000; Choi, 2001). Las formas fulminantes con choque séptico grave, se describen con mayor frecuencia en infecciones por *N. meningitidis*, *S. pneumoniae, H. influenzae* y algunos bacilos gramnegativos (Solórzano y col, 2002).

## 2.6.- Diagnóstico

La realización de la punción lumbar para la obtención y el análisis del LCR constituye el procedimiento más importante para el diagnóstico en un paciente con sospecha clínica de meningitis, siempre y cuando no represente ningún riesgo para su seguridad (Tunkel y col, 2004). En la MB, el aspecto macroscópico del LCR es turbio e incluso purulento debido al mayor contenido de células y proteínas, lo que posibilita una orientación diagnóstica inicial. El estudio citoquímico del LCR posibilita establecer el diagnóstico diferencial con otras causas de meningitis, lo que facilita el inicio temprano de un tratamiento antimicrobiano empírico (Jesse y col, 2010). Con la tinción de Gram, se establece un diagnóstico etiológico presuntivo porque se pueden asociar los agentes etiológicos más frecuentes con el grupo de edad del paciente (Van de Beek y col, 2004). También existen pruebas para la identificación de los antígenos bacterianos en el LCR (Solórzano y col, 2002), entre ellas, la aglutinación del látex es una de las más sensibles (Tunkel y col, 2004). El examen microbiológico del LCR posibilita el aislamiento del microorganismo responsable y el uso de una terapia antibiótica adecuada (Tunkel y col, 2004). La introducción de técnicas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (El Bashir y col, 2003), permite la identificación del agente causal a partir de las partículas en la sangre o en el LCR, aún cuando el paciente haya recibido tratamiento antimicrobiano previo (Mai y col, 2007).

## 2.7.- Tratamiento

En la MB el inicio temprano del tratamiento específico constituye una prioridad y la demora en su aplicación incrementa el riesgo de muerte, así como las secuelas neurológicas graves y permanentes (Bovell y Embree, 2002).

El PNPCSNI en Cuba (Quintana y col, 1999) establece que los casos de MB deben ingresar en las unidades de cuidado intensivo, para el aseguramiento y monitoreo de las principales funciones vitales, así como la estabilización hemodinámica del paciente.

La terapia con esteroides, es aún objeto de debate y controversia en el mundo (Mai y col, 2007). La dexametasona mejora la acción de los mediadores de la respuesta inflamatoria en el SNC, disminuye el edema cerebral y por lo tanto, la presión intracraneana (Van de Beek y col, 2004). Además, se le atribuye la capacidad de disminuir la frecuencia de hipoacusia y otras secuelas graves en los enfermos, por lo que muchos autores recomiendan su aplicación (Bovell y Embree, 2002).

El tratamiento antimicrobiano casi siempre se inicia de manera empírica por vía intravenosa antes de contar con la identificación del agente etiológico (Bovell y Embree, 2002; Jesse y col, 2010). En los recién nacidos se recomienda con frecuencia utilizar la penicilina o la ampicilina asociadas con algún aminoglucósido (gentamicina o amikacina). La penicilina y las cefalosporinas de $2^{da}$ y $3^{ra}$ generación (ceftriaxone, cefotaxime), también se utilizan con mucha frecuencia en estas y otras edades (Solórzano y col, 2002; Mehlhorn y Sucher, 2005; Baquero-Artigao y col, 2008).

## 2.8.- Aspectos de importancia epidemiológica

### 2.8.1.- Agentes infecciosos

Pese a la existencia de numerosas bacterias capaces de ocasionar meningitis, tres microorganismos: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis,* constituyen la triada responsable de más del 80% de todos los casos de MB adquirida en la comunidad (World Health Organization[a], 2009). Entre otros agentes etiológicos bacterianos se incluyen las enterobacterias (particularmente la *Escherichia coli*), otros estreptococos diferentes al *S. pneumoniae*, *Lysteria monocitogenes* y estafilococos. En el período neonatal *Streptococcus agalactiae* es el principal agente etiológico de MB (Solórzano y col, 2002).

#### 2.8.1.1.-*Streptococcus pneumoniae* o neumococo (στρεπτος, cadena, torcido y κοκκος, grano; y de πνευμα, aire)

Es un diplococo grampositivo, anaerobio facultativo, casi siempre capsulado y con un aspecto ovoide o lanceolado (Jawetz y col, 2005). Esta bacteria, se aísla por primera vez en 1881, por Louis Pasteur (Weber y Rutala, 2003). En 1926 se le denomina *Diplococcus pneumoniae*, por su tendencia a la agrupación en pares, y en 1974 lo rebautizan como *Streptococcus pneumoniae* por formar cadenas cortas (Jawetz y col, 2005).

El polisacárido capsular es un determinante esencial de la virulencia y patogenicidad de *S. pneumoniae*. Además, todo el sistema de clasificación en serotipos se basa en su diversidad antigénica y permite la diferenciación de la especie en 91 serotipos. De éstos, alrededor de 23 (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F y 33F) son los responsables de más del 80% de los casos de enfermedad invasiva a nivel

mundial (Weber y Rutala, 2003; Park y col, 2007; Lynch y Zhanel, 2009), entre los que predominan los serotipos: 14, 4, 1, 6A, 6B, 3, 8, 7F, 23F, 18C, 19F, y 9V (Lynch y Zhanel, 2010).

**2.8.1.2.- *Haemophilus influenzae* (αιμα, sangre y φιλος, amor; *influenza*: del italiano, gripe)**

La primera descripción de microorganismos similares a *Haemophilus* se le acredita a Robert Koch en 1882, pero fue Robert Pfeiffer, quien entre 1889 y 1892, obtiene el cultivo puro de un bacilo muy abundante en el esputo de pacientes, durante un brote epidémico de influenza en Europa; a partir de ese momento se considera el agente causal de dicha enfermedad y se le denomina "Pfeiffer influenzae bacilus" (Pfeiffer, 1893). En 1917, la Sociedad Americana de Bacteriología le da el nombre de *Haemophilus influenzae*, pero Kristensen en 1922, postula que éste era un invasor secundario en la influenza. La discusión continua hasta 1933, cuando Smith establece que la influenza es de etiología viral y confirma que *H. influenzae* era un patógeno secundario (Centers for Disease Control and Prevention [b], 2008).

*H. influenzae* es un cocobacilo pleomórfico, gramnegativo, pequeño (0,3-1,0 μm de diámetro y 0.5-2.0 μm de largo), inmóvil y no esporulado. Los aislamientos pueden presentarse de dos formas: capsulados y no capsulados; los últimos predominan en la microbiota nasal y faríngea, mientras que las formas capsuladas constituyen la principal causa de infección invasiva, y son las más importantes en los portadores nasofaríngeos. La cápsula está compuesta por polisacáridos cuya estructura condiciona la especificidad serológica y define a los seis serotipos dentro de la especie (a, b, c, d, e y f). Hib es el responsable de

más del 90,0% de la enfermedad invasiva en los niños menores de cinco años (Centers for Disease Control and Prevention, 2003).

#### 2.8.1.3.- *Neisseria meningitidis*

*Neisseria meningitidis* se recupera por primera vez a partir de muestras de LCR en 1887, por el patólogo y bacteriólogo austriaco Antón Weichselbaum (Weichselbaum, 1887). Es un diplococo gramnegativo, intracelular, de 0,6 a 1,0 µm de diámetro, no móvil, casi siempre encapsulado y muy sensible a los agentes externos (Stephens, 2009). En esta bacteria, la cápsula también desempeña un papel importante en la determinación de la virulencia y las cepas no encapsuladas en raras ocasiones producen enfermedad. De acuerdo con la estructura de su polisacárido capsular, se describen 13 serogrupos diferentes (A, B, C, D, E29, H, I, K, L, W135, X, Y y Z), cada uno con variaciones en su comportamiento epidemiológico (prevalencia, incidencia, virulencia, immunogenicidad, distribución geográfica y temporal) (Racloz y Luiz, 2010). La mayoría de los casos clínicos son ocasionados por los serogrupos A, B y C y con menor frecuencia por los serogrupos W135 e Y (World Health Organization[a], 1998). Los aislamientos de *N. meningitidis* también pueden diferenciarse en función de las proteínas de la membrana externa, para las cuales se reconocen cinco clases. Las de clase 2/3 designan el serotipo, en tanto que la proteínas de la membrana externa o porinas de clase 1 definen el subtipo. El serogrupo, serotipo, y subtipo conforman la designación fenotípica más utilizada. La nomenclatura estándar de *N. meningitidis* lista el serogrupo, el serotipo y el subtipo, cada uno separado por dos puntos, por ejemplo, B:4:P1.15 (World Health Organization[a], 1998).

### 2.8.2- Reservorio

El único reservorio conocido para *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y Hib es el hombre (Jawetz y col, 2005; Heyman, 2005). El estado de portador nasofaríngeo es más frecuente que la enfermedad y aunque es a menudo transitorio y asintomático, es también una condición previa para la enfermedad, por lo que estos portadores constituyen las fuentes habituales de nuevas infecciones (García y col, 2006; Auranen y col, 2010).

La colonización de la nasofaringe por *S. pneumoniae* puede iniciarse durante el período de lactancia materna y la proporción de portadores disminuye de forma inversamente proporcional a la edad (Leiberman y col, 1999). Los adultos que conviven con niños preescolares se colonizan con una mayor frecuencia (Levy, 2004) y aunque la tasa de portadores en una comunidad dada sea alta, la enfermedad invasiva, es comparativamente pequeña, dado que no tiene mucha difusibilidad (Prado, 2001).

En la era previa a la vacunación contra Hib, esta bacteria podía aislarse en la nasofaringe de lactantes y niños entre 0,5–3,0% (Centers for Disease Control and Prevention, 2003). Se notifican diversos porcentajes para los portadores asintomáticos de *H. influenzae* aunque existen variaciones en las diferentes regiones del mundo. En los países industrializados el rango fluctúa entre 1-5 % de la población y puede alcanzar hasta más de 40% en los países en vías de desarrollo. Estas cifras varían incluso dentro de un propio país y dependen de las poblaciones o áreas analizadas, aunque son más bajas en los adultos que en los niños de edad preescolar (Panamerican Health Organization, 2007).

El estado de portador asintomático de *N. meningitidis* oscila entre 2,0% en los niños menores de cinco años de edad y 24,0% en los adolescentes de 15 a 19 años (Peltola, 1983; Bilukha y Rosenstein, 2000). Durante las epidemias, la tasa de portadores se aproxima a 100,0% en las comunidades cerradas, como los campamentos militares y otras. También se observan tasas de portadores elevadas en los fumadores, los moradores de casas muy pobladas, y los reclutas militares (Greenwood, 1984).

### 2.8.3.- Transmisión

En general, la transmisión comunitaria de la MB ocurre por contacto directo de persona a persona, por la aerosolización (diseminación de microgotas de las secreciones nasofaríngeas a través del aire) o por el contacto con las secreciones de las vías nasales de los individuos infectados durante el periodo infectante y la principal puerta de entrada es la nasofaringe (Roos, 2000). Acciones tales como besar, estornudar, toser sobre o hacia alguien, vivir en ambientes o dormitorios cerrados (reclutas militares, estudiantes y otros), facilitan la transmisión. También compartir utensilios para comer o beber, entre otros, aunque se considera que la transmisión de estos microorganismos por fómites es insignificante (Heyman, 2005). El riesgo de los contactos intradomiciliarios de desarrollar la MB puede ser muy alto con relación a la población general (Tunkel y col, 2004).

El período de incubación o intervalo que transcurre entre la exposición o contacto inicial con un agente infeccioso y la aparición de los síntomas de la enfermedad varía entre los distintos agentes etiológicos. En las infecciones por *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, se desconoce, pero para ambos es probable que

sea de uno a cuatro días. En el caso de meningococo, es casi siempre menor de una semana, pero varía entre dos y 10 días y puede ser tan corto como de uno a tres días (Heyman, 2005).

El período de transmisibilidad también varía para las distintas bacterias. No está bien establecido cuál puede ser la duración de este período en estos microorganismos, pero en *S. pneumoniae* parece durar hasta que el número de neumococos virulentos en la nasofaringe sea bajo (Roos, 2000). Los pacientes infectados por alguno de los principales agentes causales de MB, dejan de ser transmisores 24-48 horas después del comienzo de una antibióticoterapia eficaz. En el caso de meningococo, la penicilina no erradica el estado de portador (Heyman, 2005)

**2.8.4.- Factores de riesgo**

En general, existen un grupo de factores de riesgo asociados con frecuencia a la MB:

**2.8.4.1.- Factores de riesgo fisiológicos:** las edades extremas de la vida: menores de dos años y mayores de 60 años.

**2.8.4.2.- Factores de riesgo no inmunológicos:** las lesiones o traumas en la cabeza, los defectos y las comunicaciones anómalas de las estructuras del SNC, las infecciones respiratorias altas (otitis recurrente) y bajas, los químicos nocivos, el hábito de fumar, tener una perfusión vascular menguada como ocurre en la anemia falciforme y en la insuficiencia cardiaca congestiva, así como asistir a las instituciones preescolares, no haber recibido la lactancia materna, el uso de antibióticos, las enfermedades crónicas y condiciones subyacentes, el consumo de alcohol, el hacinamiento y la convivencia entre las familias y los contactos

cercanos de pacientes, los viajeros a áreas epidémicas o hiperendémicas, los universitarios recién ingresados cuando comparten dormitorios, los reclutas militares, los microbiólogos, los viajes en avión (Peltola, 1983; Bilukha y Rosenstein, 2000; Garcia y col, 2006).

Se señala que los bajos niveles socioeconómicos pueden también constituir un riesgo para la EM, cuyos efectos son más evidentes en los niños pequeños (Williams y col, 2004).

**2.8.4.2.- Inmunológicos:** los defectos y las deficiencias de anticuerpos como la hipogammablobulinemia y agammaglobulinemia, las deficiencias de subclases de IgG, la deficiencia de anticuerpos específicos, las enfermedades malignas de las células B, la neutropenia, el hipoesplenismo o asplenia (particularmente cuando ocurre en los lactantes o niños pequeños), la cirrosis hepática y las deficiencias congénitas del complemento iniciales y terminales (C1, C2, C3, C5 y C9). El virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida y el síndrome nefrótico han sido asociados con el riesgo de infecciones por *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis* (Peltola, 1983; Bilukha y Rosenstein, 2000; Garcia y col, 2006).

En el caso de *N. meningitidis* puede aparecer una inmunidad con especificidad de grupo, de duración no precisada después de las infecciones y la vacunación. Para neumococo y Hib, la inmunidad se relaciona con la presencia de anticuerpos circulantes bactericidas, anticapsulares o de ambos tipos, adquiridos por vía transplacentaria, una infección previa o la vacunación (Heyman, 2005).

### 2.8.5.- Prevención y control:

La principal medida de prevención para la MB es la vacunación. Desde hace muchos años existen vacunas contra los tres principales agentes infecciosos de la MB, sus serogrupos y serotipos más frecuentes. Las primeras, estaban constituidas principalmente por el polirribosilribitol fosfato purificado de las cápsulas polisacarídicas de estas bacterias y aunque eran eficaces en niños de más de dos años y adultos, eran poco inmunogénicas en las edades más tempranas, en las cuales hay una mayor susceptibilidad a estas infecciones (World Health Organization[a], 2008). Alrededor de 1987 se desarrolla un proceso para conjugar el polisacárido capsular con una proteína (transportadora) (Verma y Fisher, 2009), que permite la obtención de vacunas conjugadas eficaces frente a los principales agentes etiológicos de MB. Estas vacunas conjugadas, a diferencia de las conocidas como polisacarídicas, pueden aplicarse con seguridad en los niños a partir de los dos meses de edad, producen una protección de larga duración al eliminar el estado de portador nasofaríngeo y reducen la transmisión de serogrupos o serotipos incluidos en la vacuna (Azzari y Resti, 2008; Advisory Committee on Immunization Practices, 2010). Hasta el momento se han obtenido vacunas conjugadas efectivas contra Hib (Peltola, 2000), contra 13 serotipos de neumococo (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) (Gorrotxategui e Iturrioz, 2010) y cuatro serogrupos de meningococo (A, C, Y y W-135) (Advisory Committee on Immunization Practices, 2010). Para la prevención del meningococo B, hasta ahora las vacunas de proteínas de membrana externa son las que han mostrado alguna efectividad (Harrison y col, 2011). Entre las más utilizadas están la vacuna cubana VA-

MENGOC BC® (Sotolongo y col, 2007) y más recientemente la vacuna MeNZB™ para el control de una epidemia en Nueva Zelanda (Galloway y col, 2009).

Una de las cuestiones más importantes después de identificar un caso de MB es evitar que se produzca otro. En este sentido el control de los contactos más próximos al enfermo a través de la quimioprofilaxis es esencial. La definición de contacto íntimo no es muy precisa y puede incluir a un gran número de personas (Gardner, 2006; Kristiansen y col, 1998). Este concepto debe referirse a todas las personas que han tenido contacto prolongado (ocho horas o más) y cercano (un metro de distancia) al paciente o que han estado directamente expuesto a las secreciones orales del paciente entre una semana antes del inicio de los síntomas del paciente hasta 24 horas después de iniciado tratamiento antibiótico específico (Gardner, 2006). En Cuba el PNPCSNI establece que los contactos en riesgo son aquellas personas que se relacionan íntimamente con el caso producido por *N. meningitidis*, *H. influenzae* o de etiología no precisada e incluye los que comparten la misma habitación para dormir, viven en la misma casa y los que comparten el aula o área de trabajo cerrada (Quintana y col, 1999). La administración de la quimioprofilaxis bajo control médico o de la enfermera se indica a los contactos íntimos de la EM y de la meningitis por Hib. El medicamento de elección es la rifampicina, a la dosis de 10-20 mg/Kg de peso/día en los niños y 600 mg diarios en adultos durante dos días (Quintana y col, 1999; Gardner, 2006). En los casos de meningitis por Hib se administrará a todos los contactos domiciliarios donde haya niños menores de cinco años diferentes del caso durante cuatro días y además deberá evaluarse su estado de vacunación. En los casos de EM debe vacunarse a los contactos menores de 15

años que no estén vacunados previamente y reactivar a los vacunados en los que hayan transcurrido más de cinco años después de la vacunación (Quintana y col, 1999; Gardner, 2006)

**2.8.6.-Incidencia**

En los países desarrollados, la incidencia anual de meningitis causada por *S. pneumoniae* es de 1,0-2,0/$10^5$ habitantes y puede llegar hasta 20,0/$10^5$ en habitantes de los países en vías de desarrollo (World Health Organization[a], 1998; Tsai y col, 2008). En Europa la incidencia de meningitis neumocócica asciende hasta 27,0/$10^5$ habitantes en los menores de dos años (Jefferson y col, 2006) mientras que en los EEUU se notifican alrededor de 2 000 casos anuales y hasta cinco millones de infecciones cada año (Pilishvili y col, 2008) y la incidencia está entre 1,0-2,0/$10^5$ habitantes (Stanek y Mufson, 1999).

Se estima que al menos tres millones de casos de enfermedad invasiva por Hib ocurren cada año en el ámbito mundial (World Health Organization[b], 1998) y de forma global se estima una incidencia de 31,0/$10^5$ habitantes (Watt y col, 2009). Las regiones con tasas más bajas son: Europa (16,0/$10^5$ habitantes), el este del Mediterráneo (24,0/$10^5$ habitantes) y las Américas (25,0/$10^5$ habitantes); las mayores tasas se notifican en África (46,0/$10^5$ habitantes) y el Pacifico occidental (34,0/$10^5$ habitantes) (Watt y col, 2009). La infección por Hib es más frecuente en los niños con edades entre los tres meses y tres años y es poco común después de los cinco años de edad. Antes de la vacunación de rutina contra Hib, la incidencia mundial de meningitis por este agente en los niños menores de cinco años de edad alcanza entre 50,0-60,0/$10^5$ habitantes, y en los países

desarrollados las tasas ascienden por encima de 20,0/$10^5$ habitantes (World Health Organization [b], 1998).

La OMS estima que en el mundo ocurren todos los años alrededor de 350 000 casos de EM, pero estas cifras pueden aumentar durante las ondas epidémicas, que ocurren a intervalos impredecibles e irregulares en muchos países (World Health Organization[a], 1998). De los principales agentes causales de MB, *N. meningitidis* es el que tiene un mayor potencial epidémico (Heyman, 2005).

En áreas de baja endemicidad, como son los países con altos ingresos económicos, las tasas anuales varían (1,0-12,0/$10^5$ habitantes). Este patrón contrasta con las tasas de incidencia anuales más altas, superiores a 70,0/$10^5$ habitantes, observadas países en vías de desarrollo, como es el "Cinturón Africano de la Meningitis", región donde con cierta regularidad ocurren grandes epidemias (World Health Organization[a], 1998). En la región de Latinoamérica se notifica una endemicidad de moderada a alta y brotes epidémicos esporádicos por meningococo B y C (Valcárcel y col, 1991). En Argentina, Brasil y Colombia la incidencia fluctúa entre 1,0 y 6,0/$10^5$ habitantes (Galeano y Echeverri, 1995; Sacchi y col, 1998; Chiavetta y col, 2007) mientras que en Norteamérica como resultado del control exitoso de las infecciones por *S. pneumoniae* y Hib mediante la vacunación, *N. meningitidis* emerge como causa principal de meningitis bacteriana en los niños y adultos jóvenes y muestra una incidencia de 1,1/$10^5$ habitantes en EEUU (Lingappa y col, 2001). En Europa la incidencia es casi siempre baja o moderada (0,5-6,0/$10^5$ habitantes); y se observan variaciones modestas de un año a otro (Commission of the European Communities, 2001).

### 2.8.7.- Letalidad

La MB es una enfermedad muy grave que cuando no se trata adecuada y oportunamente puede conducir a la muerte, sobre todo si hay demora en recibir una atención médica adecuada en instalaciones hospitalarias (Gorse y col 1984, Tang y col, 1999; Chotmongkol y Techoruangwiwat, 2000; Choi, 2001; Dzupova y col, 2009). Se estima que la MB causa todos los años alrededor de 170 000 muertes en el mundo y la letalidad alcanza entre 5-10% en los países desarrollados, con cifras más altas en aquellos países en vías de desarrollo (Gatica, 2001; Van de Beek y col, 2006). Además, la MB es en el mundo una de las 10 primeras causas de mortalidad relacionada con infecciones (World Health Organization, 2007 [b]; World Health Organization, 2009 [b]).

Las meningitis neumocócica, meningocócica y por Hib están consideradas enfermedades muy letales, pero la neumocócica causa la letalidad más alta (19,0%), que supera *N. meningitidis* (13,0%) y Hib (3,0%) (Bedford y col, 2001; Bovell y Embree, 2002). Las mayores cifras de letalidad de las meningitis neumocócicas y por Hib en los niños menores de cinco años se señalan en la región africana (45,0 y 31,0%, respectivamente); seguida por el sudeste asiático (22,0 y 19,0%, respectivamente) y la región de las Américas (19,0 y 16,0%, respectivamente) (Stanek y Mufson, 1999; Watt y col, 2009).

Hib es responsable de 38-70 000 muertes en niños menores de cinco años (World Health Organization[b], 1998) mientras que la OMS estima alrededor de 35 000 fallecidos al año EM en el mundo.

En los países con altos ingresos económicos la letalidad causada por la meningitis meningocócica varia entre 1,0-3,0% en los niños, y es más alta

en los adultos y las personas mayores, aunque invariablemente es más elevada en los países en vías de desarrollo (World Health Organization [b], 2003).

Con relación a la edad se plantea por diversos autores que las personas con edad mayor de 49 años, se destacan como un grupo con mayor riesgo de morir por MB (Klemets y col, 2008; Dzupova y col, 2009; Pedersen, 2010, Laguna del Estal y col, 2010[b]). Entre las posibles causas de esto, se señala que con frecuencia padecen de enfermedades crónicas y condiciones que agravan y complican la MB (Gorse y col, 1984; Tang y col, 1999). Además, existe un debilitamiento del sistema inmunitario y de las barreras naturales (Miller y col, 1997).

**2.8.8.- Meningitis bacteriana y su vigilancia en Cuba**

De manera general en el primer cuarto del siglo XX las estadísticas sanitarias en Cuba, recogen casos aislados de meningitis, sin precisar la causa. Los primeros casos de meningitis cerebroespinal que se notifican en la literatura médica de Cuba datan de 1916 en La Habana y se deben a la descripción que hace Martínez Fortún en su Cuaderno de Historia Sanitaria. Luego, este mismo autor señala en 1921 un brote epidémico y posteriormente entre 1925 y 1934 se notifican siete casos de meningitis cerebroespinal epidémica (Valcárcel y col, 1991).

El primer caso de MB por meningococo confirmado por estudios microbiológicos se describe en 1938 por los doctores Martínez Cruz y Curbelo y el segundo aislamiento ocurre en 1946 (Valcárcel y col, 1991).

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 (Martínez, 1947).

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 y muy pronto las medidas establecidas comienzan a dar sus frutos, observándose la disminución de la tuberculosis y la poliomielitis. Con relación a la MB, se notificaban anualmente entre 10 y 40 casos esporádicos de meningitis por meningococo, y esta enfermedad no constituía un importante problema de salud para Cuba en esos momentos (Valcárcel y col, 1991). En un estudio que se realiza en el hospital pediátrico "William Soler" entre 1968 y 1971, observan que de un total de 94 aislamientos obtenidos de casos de meningoencefalitis purulentas en niños de más de un mes de nacido, 48% correspondía a *H. influenzae* y 19,2% a meningococo (Córdova, 1972).

A partir de 1978 se observa un incremento de la incidencia de la EM ($1,8/10^5$ habitantes) causados principalmente por el serogrupo C. En 1979 el MINSAP decide implementar la vacunación en todo el país, con una vacuna polisacarídica A-C (Pasteur-Merieux®, 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%) (Valcárcel y col, 1991).

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 (78,4%), con

su pico máximo en 1983 (incidencia de 14,2/$10^5$ habitantes), para luego comenzar a disminuir lentamente. El curso detallado de esta epidemia, así como todas las medidas implementadas para su control, están descritas por Valcárcel y colaboradores en "La enfermedad meningocócica en Cuba: Cronología de una epidemia" (Valcárcel y col, 1991).

En 1988, luego de grandes esfuerzos por lograr una vacuna eficaz contra esta enfermedad y basados en los estudios de seguridad y efectividad exitosos (Sierra y col, 1990; Sierra y col, 1991), el MINSAP decide aplicar de forma masiva a todos los menores de veinte años la vacuna VA-MENGOC BC® (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 (Rico y col, 1994) y en 1991 se incorpora al PNI, manteniéndose a partir de 1993 una incidencia inferior a 1,0/$10^5$ habitantes (Pérez y col, 1999).

A partir de esa etapa emergen otras bacterias como los principales agentes etiológicos de MB en Cuba, por lo que las autoridades del MINSAP consideran necesario y útil, el diseño y la implementación de una vigilancia sustentada en las experiencias previas y que fuera capaz de conducir a la observación continua y precisa de todos los agentes bacterianos causantes de MB en la comunidad. De esta manera, se asegura la notificación y la retroalimentación a la red del SNS que permite la toma de medidas de prevención y control más acertadas y eficaces contra estas enfermedades sobre bases sólidas y científicas.

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.

Aunque las características esenciales del sistema cubano de vigilancia de la MB es similar a los existentes en países de altos ingresos económicos (Wenger y col, 1990; Bisgard y col, 1998); 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 (anexos 1 y 2). 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.

# CAPÍTULO III. MÉTODOS

## CAPÍTULO III. MÉTODOS

### 3.1.- Diseño, universo y período de estudio

Se realizó un estudio que combinó un diseño de investigación observacional (descriptiva y analítica) y ecológica. El estudio tiene un alcance nacional e incluyó a toda la población cubana bajo vigilancia, de la cual se notificaron al sistema de VSNB en el IPK, un total de 1 727 casos confirmados de MB causados por *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y Hib, con fecha de los primeros síntomas entre 1$^{ro}$ de enero de 1998 y 31 de diciembre de 2007, con un acumulado total de 10 años de vigilancia.

### 3.2.- Definición de caso

Para esta investigación se utilizó la definición de caso de MB del PNPCSNI, que considera como tal a "todo enfermo de cualquier edad con fiebre, cefalea, vómitos y la instauración rápida de un síndrome meníngeo; cuyo LCR presenta características físicas, como turbidez, hipertensión, disminución de la fluidez y aumento de las células a predominio de polinucleares, con un consumo de la glucosa y un aumento de las proteínas y con la identificación de algún agente etiológico bacteriano por el cultivo de la sangre, las petequias o el LCR, o de forma indirecta como estudio por RCP" (Quintana y col, 1999). Esta definición se corresponde con los criterios establecidos internacionalmente por la OMS para estas enfermedades (World Health Organization, 1999; World Health Organization$^{a}$, 2003)

### 3.3.-Criterios de exclusión

Se excluyeron los casos de MB no comunitarias (nosocomiales, post-traumáticas) y los causados por otras bacterias (debido a su gran variedad y muy

baja incidencia). También se excluyeron aquellos casos con un diagnóstico de MB sin un agente etiológico identificado, ya que pudieran ser originados por cualquier agente bacteriano.

### 3.4.-Recolección de la información

La información se obtuvo a partir de las encuestas epidemiológicas de la VSNB. Los cuestionarios 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 (versión 5.1) para su ulterior análisis e interpretación.

En las encuestas epidemiológicas de la VSNB se recolectó una información más amplia y exhaustiva sobre el caso (anexos 1 y 2) que la recogida por otros sistemas de vigilancia existentes en el país. 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, si era imprecisa, incompatible o inexacta, se reclamaba la misma por vía telefónica o del correo electrónico y posteriormente se realizaban 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 fuera lo más exacta posible. Por otra parte, las características del SNS cubano, unida a la extrema gravedad de estas infecciones y la obligatoriedad del reporte e ingreso hospitalario, minimizaron la probabilidad de que algún caso de MB no fuera evaluado por el médico y notificado.

Todo esto, unido a los intercambios científicos, las asesorías, las supervisiones y los controles por funcionarios del IPK y del nivel central del MINSAP a las Comisiones de Síndromes Neurológicos Infecciosos y los diferentes niveles gerenciales de la vigilancia, garantizó la calidad y uniformidad de la información durante todo el período.

### 3.5.-Análisis estadístico

#### 3.5.1.- Incidencia

Se calcularon las tasas de incidencia anuales y media (casos/$10^5$ habitantes) según los principales agentes etiológicos, 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 ONE. Se estimó la tasa media del período como el cociente de los casos acumulados entre la suma de las poblaciones de todo el período (1998-2007).

#### 3.5.2.- Letalidad

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

#### 3.5.3.- Tendencia

Para el cálculo de la tendencia se consideró la incidencia anual, según la fecha del inicio de los síntomas. Se realizaron ajustes (lineal, doble alisamiento y Holt), para obtener el modelo que más concordara (lineal), obteniendo, además, los pronósticos de la incidencia correspondientes a los próximos cuatro años (2008-2011).

### 3.5.4.- Estacionalidad

Se consideró la serie cronológica de casos de MB por los principales patógenos de MB. En el análisis se incluyeron 1 397 casos (80,9%) en los que se notificó de manera adecuada la fecha de los primeros síntomas, y se excluyeron aquellos con reporte incorrecto de la fecha o sin él (330 casos), la mayoría de los cuales correspondieron al año 1998, fecha en que se inició la vigilancia.

Para el análisis de la serie temporal se utilizó la prueba de Holt-Winters multiplicativa, considerando que la serie histórica tiene suficiente número de años para obtener resultados confiables (Bermúdez y col, 2010; Jiménez y col, 2006). De acuerdo a esta prueba, se consideró como índice estacional el porcentaje de incremento por encima de la tendencia del valor promedio mensual de casos.

### 3.5.5.- Hacinamiento en el dormitorio

Se obtuvo el dato sobre número de personas que pernoctaban en el dormitorio del caso notificado, y se consideró que había hacinamiento cuando el número era superior a cuatro personas (incluido el enfermo). Se calculó la frecuencia para cada grupo de edad (1-19 años) y el agente infeccioso.

### 3.5.6.- Estudio observacional de la morbilidad

A partir de los estimados de la población cubana, de las matrículas de cada curso escolar y de los 260 casos de MB notificados en todo el país en las edades entre 1-19 años, se conformaron retrospectivamente dos cohortes. Se consideraron individuos expuestos a los que asistieron a las instituciones preescolares seminternas (1-5 años) o a las escuelas con régimen interno (6-19 años) y no expuestos los que no asistieron a las instituciones preescolares o

asistían a las escuelas seminternas o externas. La comparación de la incidencia en ambos grupos, permitió estimar el Riesgo Relativo (RR) como expresión de la fuerza de asociación, cuyos valores se clasificaron como indiferente (0,84-1,19), débil (1,20-1,74), moderado (1,75-2,50) y fuerte (>2,50) (Piédrola, 2000).

Para el análisis, los casos se distribuyeron en grupos de edad en correspondencia con los principales niveles educacionales en Cuba (Oficina Nacional de Estadísticas, 2009):

1 a 5 años…… Preescolar (Círculos y Jardines Infantiles)

6 a 11 años……..... Primaria

12 a 14 años……... Secundaria Básica

15 a 19 años…… Preuniversitaria/Técnica y Profesional

**3.5.7.- Estudio observacional de la mortalidad**

Se operacionalizó la demora en la consulta médica, considerando como tal cuando el tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera consulta médica fue igual o mayor de 48 horas. En el ingreso hospitalario se consideró retraso cuando transcurrieron 24 horas o más entre la primera consulta y el ingreso. Se conformaron retrospectivamente dos cohortes de individuos: la expuesta/riesgo que incluyó a los casos con demora en recibir la primera consulta médica, con demora en el ingreso hospitalario o personas mayores de 49 años y la no expuesta que comprendió los casos en que la consulta médica y el ingreso se realizaron oportunamente así como a los casos cuya edad fue inferior a los 50 años. Esto permitió evaluar la asociación de la exposición/riesgo con la muerte, a través del RR, considerando sus valores de acuerdo con lo descrito previamente (Piédrola, 2000).

En este análisis se incluyeron los casos con un reporte correcto de la edad, las fechas de inicio de los síntomas, la primera consulta médica y el ingreso.

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística múltiple. El modelo se ajustó, incluyendo aquellas variables con un RR≥1,20 en el univariado y además el sexo y el tipo de microorganismo; luego se estimó la Odds Ratio (OR) o Razón de Disparidad, considerándose asociación cuando la misma fue igual o mayor de 2,50.

**3.5.8.- Análisis temporo-espacial**

Para el análisis temporo-espacial se calculó la incidencia media del período para cada municipio y según los principales agentes bacterianos. Adicionalmente, en la meningitis por Hib se analizó de igual forma y comparó la incidencia anual (/$10^4$ infantes) de los años 1998 y 1999 a los efectos de demostrar la reducción de la incidencia después de la aplicación de una vacuna conjugada específica contra ese agente. 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 14 provincias): la región occidental incluyó a las provincias de Pinar del Río, La Habana, Ciudad de 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.

### 3.5.9.- Estimación del efecto de la vacunación contra Hib y contra *N. meningitidis* B y C

Para evaluar el efecto de las intervenciones contra Hib y *N. meningitidis* se calculó la reducción porcentual de la incidencia ([tasa inicial- tasa final] / tasa inicial X 100) de la meningitis por Hib (1998-1999 y 1998-2007) y la meningitis meningocócica (1998-2007).

### 3.6.- Aspectos éticos

Los datos que aparecen en esta investigación provienen de la VSNB, que se aprueba e implanta en 1999 con un carácter nacional por el MINSAP, como parte del PNPCSNI. El MINSAP es la organización gubernamental responsable de la recolección de las notificaciones de enfermedades infecciosas, de la vigilancia de la población y de su manejo con propósitos de salud pública. Por esta razón, no se necesitó el consentimiento informado. No obstante, se puso especial atención en respetar la confidencialidad, preservar la información y utilizarla con fines estrictamente científicos. Además, la presente investigación no constituyó riesgo alguno para los casos y los beneficios obtenidos, justifican su realización bajo un marco bioético.

### 3.7- Programas de computación utilizados

Se utilizaron los programas Epi Info 2000 y Excel (versión 5.1) para el análisis de la base de datos, Arc-View 3.2ª para el análisis geográfico de la información, SPSS 11.5 para Windows para el análisis de la estacionalidad y tendencia y Microsoft Office Word 2003 (11.5604.5606) como procesador de texto.

# CAPÍTULO IV. RESULTADOS

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

### 4.1. Morbilidad

#### 4.1.1. Meningitis neumocócica

Se notificaron un total de 1 131 casos de meningitis neumocócica durante todo el período, y alrededor de 113 casos como promedio anual (tabla 1).

**Tabla 1. Número de casos y fallecidos de meningitis bacteriana según el grupo de edad y agente etiológico. Cuba, 1998-2007.**

| | Meningitis neumocócica | | Meningitis por Hib | | Meningitis meningocócica | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Edad** | **Casos** | **Fallecidos** | **Casos** | **Fallecidos** | **Casos** | **Fallecidos** |
| **<1** | 167 | 47 | 103 | 15 | 90 | 2 |
| **1-5** | 158 | 44 | 146 | 14 | 48 | 1 |
| **6-11** | 49 | 7 | 16 | 4 | 39 | 4 |
| **12-14** | 28 | 5 | 2 | 0 | 28 | 0 |
| **15-19** | 30 | 4 | 0 | 0 | 28 | 2 |
| **20-24** | 30 | 3 | 0 | 0 | 9 | 1 |
| **25-29** | 29 | 3 | 0 | 0 | 5 | 3 |
| **30-34** | 37 | 9 | 2 | 1 | 6 | 0 |
| **35-39** | 49 | 11 | 1 | 0 | 7 | 1 |
| **40-44** | 56 | 12 | 1 | 0 | 7 | 2 |
| **45-49** | 46 | 15 | 3 | 1 | 8 | 1 |
| **50-54** | 79 | 31 | 2 | 1 | 6 | 1 |
| **55-59** | 74 | 30 | 1 | 0 | 7 | 3 |
| **60-64** | 73 | 31 | 1 | 0 | 7 | 1 |
| **65-74** | 112 | 56 | 4 | 1 | 10 | 6 |
| **75-84** | 85 | 59 | 4 | 4 | 5 | 4 |
| **>84** | 29 | 22 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Total** | **1131** | **389** | **286** | **41** | **310** | **32** |

La incidencia media del período fue 1,0/$10^5$ habitantes y la mayor tasa se observó en los niños menores de un año (12,5/$10^5$ habitantes), seguida de los ancianos de 75-84 años (2,3/$10^5$ habitantes) y de los mayores de 84 años y los niños de 1-5 años, ambos con una tasa de 2,2/$10^5$ habitantes. El resto de los grupos de edad presentaron tasas inferiores a 2,0/$10^5$ habitantes y entre 6-49 años inferiores a 1,0/$10^5$ habitantes (tabla 2).

**Tabla 2. Incidencia anual y media (/$10^5$ habitantes) de la meningitis neumocócica según grupo de edad. Cuba, 1998-2007.**

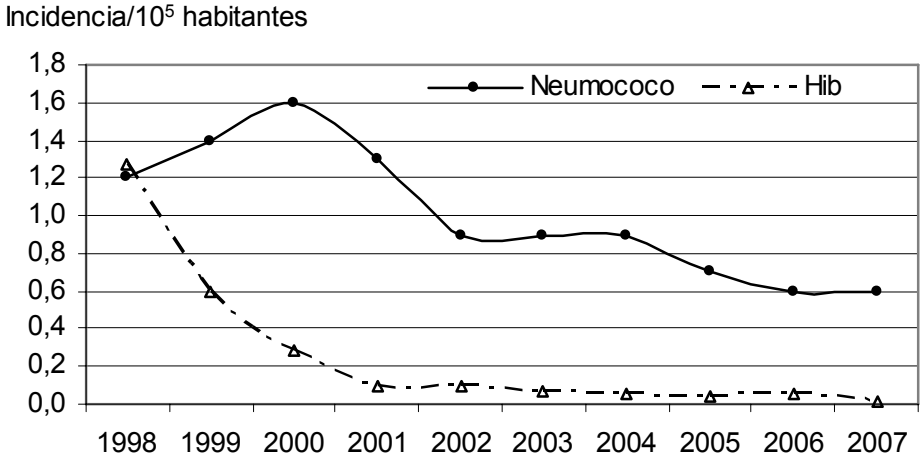
| Edad | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | Media |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **<1** | 12,0 | 10,7 | 23,8 | 15,9 | 11,6 | 14,0 | 9,5 | 9,7 | 7,3 | 8,3 | **12,5** |
| **1-5** | 1,6 | 2,9 | 3,0 | 2,0 | 1,9 | 2,7 | 3,3 | 2,0 | 1,1 | 1,6 | **2,2** |
| **6-11** | 0,3 | 0,9 | 0,9 | 0,6 | 0,2 | 0,8 | 0,5 | 0,2 | 0,7 | 0,1 | **0,5** |
| **12-14** | 0,4 | 0,6 | 1,2 | 0,6 | 0,4 | 0,8 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | **0,6** |
| **15-19** | 1,1 | 0,7 | 0,6 | 0,3 | 0,4 | 0,1 | 0,1 | 0,4 | 0,1 | 0,1 | **0,4** |
| **20-24** | 0,1 | 0,4 | 0,7 | 0,9 | 0,4 | 0,1 | 0,3 | 0,6 | 0,4 | 0,3 | **0,4** |
| **25-29** | 0,3 | 0,4 | 0,4 | 0,4 | 0,2 | 0,2 | 0,3 | 0,4 | 0,4 | 0,3 | **0,3** |
| **30-34** | 0,5 | 0,5 | 0,9 | 0,2 | 0,1 | 0,3 | 0,2 | 0,2 | 0,4 | 0,2 | **0,3** |
| **35-39** | 0,8 | 0,6 | 0,6 | 0,4 | 0,5 | 0,4 | 0,3 | 0,7 | 0,3 | 0,1 | **0,5** |
| **40-44** | 0,9 | 0,9 | 1,1 | 0,8 | 1,0 | 0,3 | 1,2 | 0,4 | 0,2 | 0,1 | **0,6** |
| **45-49** | 0,9 | 1,2 | 0,7 | 1,3 | 0,7 | 0,8 | 0,4 | 0,4 | 0,1 | 0,1 | **0,7** |
| **50-54** | 0,8 | 2,1 | 2,0 | 1,7 | 1,2 | 0,9 | 1,2 | 0,5 | 1,1 | 0,8 | **1,2** |
| **55-59** | 1,7 | 2,0 | 2,2 | 2,3 | 1,1 | 0,9 | 1,0 | 0,7 | 0,5 | 0,8 | **1,3** |
| **60-64** | 1,6 | 2,0 | 1,7 | 1,3 | 1,5 | 1,8 | 1,6 | 1,0 | 1,3 | 1,4 | **1,5** |
| **65-74** | 2,7 | 3,0 | 3,3 | 2,3 | 1,7 | 0,3 | 1,1 | 1,0 | 1,0 | 0,7 | **1,7** |
| **75-84** | 3,5 | 3,7 | 2,5 | 3,2 | 1,6 | 1,8 | 1,6 | 1,0 | 2,0 | 2,0 | **2,3** |
| **>84** | 5,1 | 2,5 | 3,9 | 4,6 | 3,1 | 2,2 | 0,0 | 0,0 | 0,7 | 0,7 | **2,2** |
| **Total** | **1,2** | **1,4** | **1,6** | **1,3** | **0,9** | **0,9** | **0,9** | **0,7** | **0,6** | **0,6** | **1,0** |

La mayoría de los grupos de edad disminuyeron la incidencia de meningitis neumocócica al final del período de estudio, comparado con el inicio, con excepción del grupo de 20-24 años que incrementó la tasa de 0,1/$10^5$ a 0,3/$10^5$ habitantes. Los grupos de 1-5 años (1,6/$10^5$ habitantes) 12-14 años 0,4/$10^5$ habitantes, 25-29 años 0,3/$10^5$ habitantes y 50-54 años (0,8/$10^5$ habitantes) no mantuvieron sus tasas iguales en 1998 y 2007 (tabla 2).

Durante los años 1999 y 2000 se registraron las mayores tasas totales de incidencia (1,4/$10^5$ y 1,6/$10^5$ habitantes, respectivamente), para luego descender gradualmente hasta alcanzar 0,6/$10^5$ en 2006 y 2007 (tabla 2).

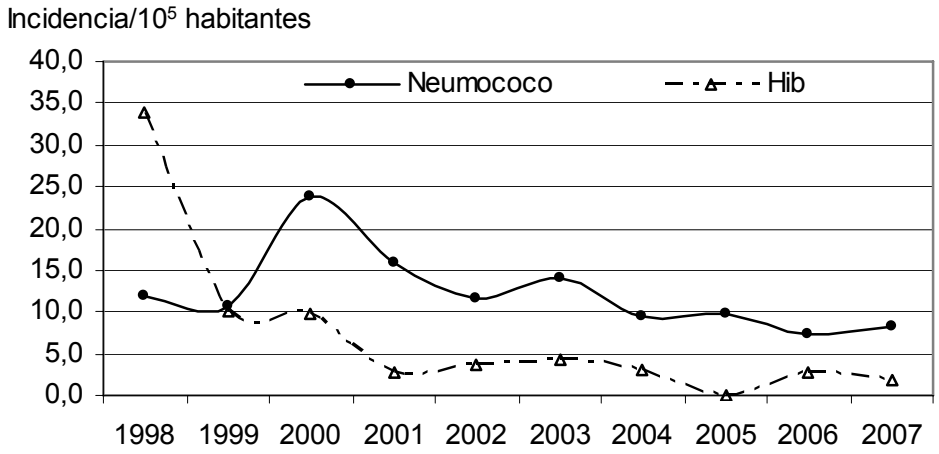
El incremento hacia el año 2000 fue evidente en el total anual (figura 1), a partir del aumento de la tasa en algunos grupos de edades (1-5, 6-11, 12-14, 20-24 y 30-34 años) (tabla 2), pero de manera especial en el grupo de menores

**Figura 1. Incidencia anual de meningitis neumocócica y por Hib en todas las edades. Cuba, 1998-2007.**




de un año, que alcanzó una incidencia de 23,8/$10^5$ habitantes (figura 2) para un incremento de 49,6% con relación a 1998 (12,0/$10^5$ habitantes).

**Figura 2. Incidencia anual de meningitis neumocócica y por Hib en niños menores de un año. Cuba, 1998-2007.**




La tendencia fue descendente para la meningitis neumocócica, corroborado por la pendiente negativa (-0,10) (tabla 3).

El pronóstico de la incidencia de meningitis neumocócica estimado para los próximos cuatro años (2008-2011) fue muy bajo, con cifras entre 0,45/$10^5$ habitantes y 0,14/$10^5$ habitantes (tabla 3).

**Tabla 3. Tendencia de la incidencia de las meningitis bacterianas según sus principales agentes etiológicos. Cuba, 1998-2007.**

| Meningitis | $R^2$ | √error cuadrático medio | Pendiente | Año | Pronóstico |
|---|---|---|---|---|---|
| **Neumocócica** | 0,78 | 1,56 | -0,10 | 2008 | $0,45/10^5$ |
| | | | | 2009 | $0,35/10^5$ |
| | | | | 2010 | $0,25/10^5$ |
| | | | | 2011 | $0,14/10^5$ |
| **Hib** | 0,58 | 2,48 | -0,10 | 2008 | $0,0/10^5$ |
| | | | | 2009 | $0,0/10^5$ |
| | | | | 2010 | $0,0/10^5$ |
| | | | | 2011 | $0,0/10^5$ |
| **Meningocócica** | 0,84 | 0,041 | -3,33 | 2008 | $0,0/10^5$ |
| | | | | 2009 | $0,0/10^5$ |
| | | | | 2010 | $0,0/10^5$ |
| | | | | 2011 | $0,0/10^5$ |

La incidencia de meningitis neumocócica en el sexo masculino ($1,0/10^5$ habitantes) fue discretamente superior al femenino ($0,8/10^5$ habitantes) (tabla 4).

**Tabla 4. Casos e incidencia anual de la meningitis bacteriana según sus principales agentes etiológicos y el sexo. Cuba, 1998-2007.**

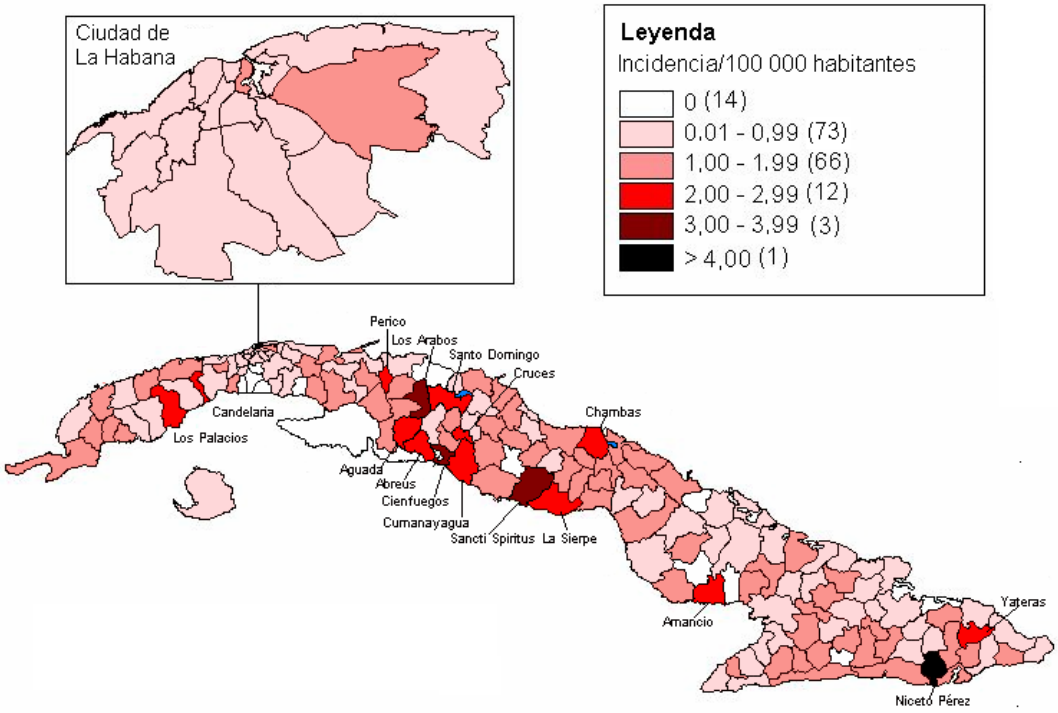
| | Neumococo | | | | Hib | | | | Meningococo | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M | | F | | M | | F | | M | | F | |
| **Años** | **C** | **I** | **C** | **I** | **C** | **I** | **C** | **I** | **C** | **I** | **C** | **I** |
| **1998** | 72 | 1,3 | 57 | 1,0 | 86 | 1,5 | 56 | 1,0 | 19 | 0,3 | 24 | 0,4 |
| **1999** | 81 | 1,4 | 73 | 1,3 | 33 | 0,6 | 33 | 0,6 | 29 | 0,5 | 21 | 0,4 |
| **2000** | 95 | 1,7 | 87 | 1,5 | 22 | 0,4 | 9 | 0,2 | 24 | 0,4 | 20 | 0,4 |
| **2001** | 82 | 1,1 | 60 | 1,5 | 3 | 0,1 | 7 | 0,1 | 26 | 0,5 | 14 | 0,2 |
| **2002** | 58 | 1,0 | 46 | 0,8 | 7 | 0,1 | 4 | 0,1 | 17 | 0,3 | 14 | 0,3 |
| **2003** | 56 | 1,0 | 45 | 0,8 | 5 | 0,1 | 3 | 0,1 | 7 | 0,1 | 14 | 0,2 |
| **2004** | 60 | 1,1 | 42 | 0,7 | 4 | 0,1 | 2 | 0,0 | 16 | 0,3 | 14 | 0,2 |
| **2005** | 49 | 0,9 | 30 | 0,5 | 1 | 0,0 | 3 | 0,1 | 14 | 0,2 | 3 | 0,1 |
| **2006** | 45 | 0,8 | 28 | 0,5 | 3 | 0,1 | 3 | 0,1 | 10 | 0,2 | 11 | 0,2 |
| **2007** | 40 | 0,7 | 25 | 0,4 | 1 | 0,0 | 1 | 0,0 | 7 | 0,1 | 6 | 0,1 |
| **Total** | **638** | **1,0** | **493** | **0,8** | **165** | **0,3** | **121** | **0,2** | **169** | **0,3** | **141** | **0,2** |

Leyenda: M=masculino F= femenino C= casos I= incidencia

Entre los 169 municipios de Cuba, 16 (9,5%) notificaron tasas de meningitis neumocócica iguales o mayores de $2,0/10^5$ habitantes. La mayor incidencia se

observó en el municipio Niceto Pérez (4,0/$10^5$ habitantes) de la provincia de Guantánamo. También hubo tasas altas en Los Arabos (3,1/$10^5$ habitantes), provincia de Matanzas y en los municipios Cienfuegos y Sancti Spiritus, ambos con 3,0/$10^5$ habitantes en las provincias de igual nombre.

**Figura 3. Incidencia media de la meningitis neumocócica según municipios. Cuba, 1998-2007.**




Un total de 10 municipios (62,5%) entre 16 con tasas iguales o superiores a 2,0/$10^5$ habitantes se agruparon en la región central del país, donde lo más característico fue la contigüidad de los municipios de Santo Domingo (2,0/$10^5$ habitantes) de la provincia Villa Clara, Los Arabos, y cinco municipios de la provincia Cienfuegos: Aguada de Pasajeros (2,4/$10^5$ habitantes), Abreus (2,5/$10^5$ habitantes), Cienfuegos (municipio cabecera), Cumanayagua (2,3/$10^5$ habitantes) y Cruces (2,2/$10^5$ habitantes). Otros espacios territoriales de la región central con tasas elevadas fueron La Sierpe (2,2/$10^5$ habitantes y limítrofe

con Sancti Spiritus) y el municipio Chambas (2,5/$10^5$ habitantes) ubicado en la provincia de Ciego de Ávila (figura 3).

### 4.1.2. Meningitis por Hib

En el período estudiado se notificaron 286 casos de meningitis por Hib, para un promedio anual de 28 casos. No se observaron casos en las edades entre 15-29 años, ni en los ancianos mayores de 84 años (tabla 1).

La incidencia media del período fue 0,26/$10^5$ habitantes (tabla 5). Por grupo de edad la tasa media más alta se observó en los menores de un año (7,80/$10^5$ habitantes), que triplicó la tasa de los niños entre uno y cinco años (2,05/$10^5$ habitantes). El resto de los grupos de edad tuvieron tasas medias inferiores a 1,00/$10^5$ habitantes (tabla 5). Anualmente hubo una disminución importante de la incidencia total de meningitis por Hib a partir de 1999 (Figura 1), sobre todo

**Tabla 5. Incidencia anual y media de la meningitis por Hib según el grupo de edad. Cuba, 1998-2007.**

| Edad | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | Media |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **<1** | 34,0 | 10,0 | 9,8 | 2,9 | 3,6 | 4,4 | 3,2 | 0,0 | 2,7 | 1,7 | **7,80** |
| **1-5** | 10,7 | 5,7 | 1,6 | 0,5 | 0,7 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,3 | 0,0 | **2,05** |
| **6-11** | 0,8 | 0,4 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,17** |
| **12-14** | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,04** |
| **15-19** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,00** |
| **20-24** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,00** |
| **25-29** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,00** |
| **30-34** | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | **0,02** |
| **35-39** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | **0,01** |
| **40-44** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,01** |
| **45-49** | 0,1 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,04** |
| **50-54** | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,03** |
| **55-59** | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,02** |
| **60-64** | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,02** |
| **65-74** | 0,0 | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,06** |
| **75-84** | 0,0 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | **0,11** |
| **>84** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,00** |
| **Total** | **1,27** | **0,60** | **0,28** | **0,09** | **0,10** | **0,07** | **0,05** | **0,04** | **0,05** | **0,02** | **0,26** |

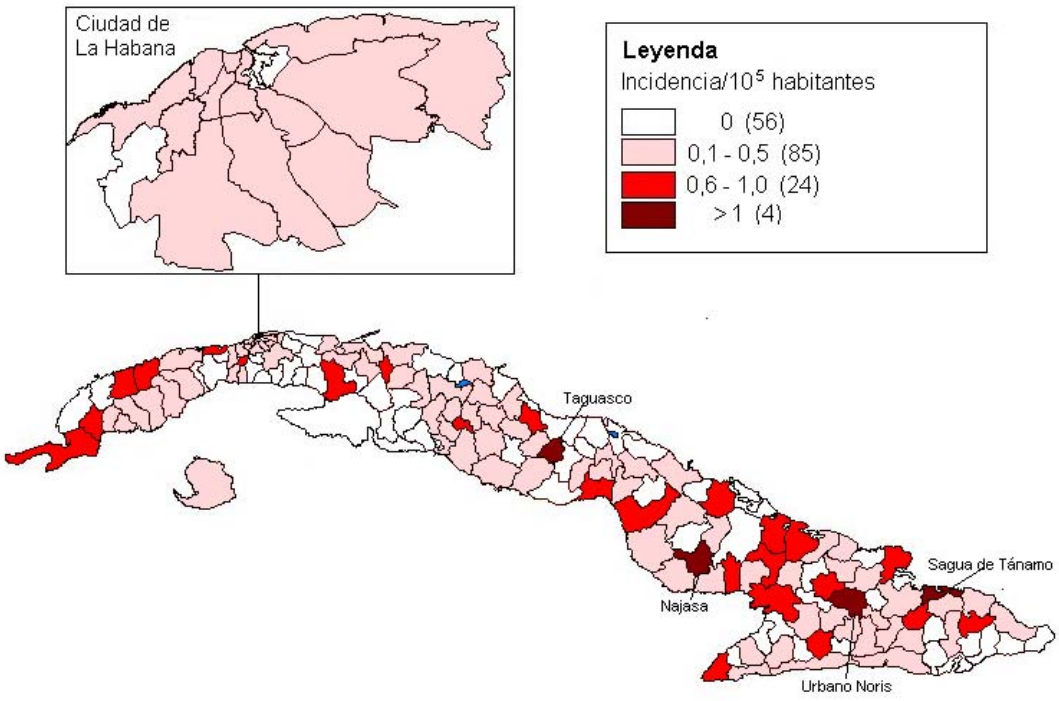
en los niños menores de 1 año (Figura 2).

De manera general, se observó una tendencia hacia la disminución de la incidencia, a partir de 1999 que continuó hasta 2007 (0,02/$10^5$ habitantes), cuando se observó la cifra más baja lo cual se confirmó, además, por una pendiente negativa (-0,10). El pronóstico de la incidencia para el próximo cuatrienio fue inferior a 0,2/$10^5$ habitantes y tendiente a cero (tabla 3).

La incidencia en el sexo masculino (0,3/$10^5$ habitantes) superó moderadamente al femenino (0,2/$10^5$ habitantes) (tabla 4).

Un total de 56 municipios no notificaron casos de meningitis por Hib entre 1998 y 2007 mientras que, 109 mostraron tasas entre 0,1-1,0/$10^5$ habitantes. Solo cuatro mostraron tasas >1,0/$10^5$ habitantes: Sagua de Tánamo en la provincia de Holguín y Taguasco en la provincia de Sancti Spiritus notificaron las tasas más

**Figura 4. Incidencia media de la meningitis por Hib según municipios. Cuba, 1998-2007.**



altas (1,4/$10^5$ habitantes) de todo el período, junto con los municipios Najasa en la provincia Camagüey (1,2/$10^5$ habitantes) y "Urbano Noris" (1,1/$10^5$ habitantes) también en Holguín (figura 4).

### 4.1.3. Meningitis meningocócica

Durante el período evaluado se notificaron 310 casos de meningitis meningocócica, para un promedio anual de 31 (tabla 1).

La incidencia media del período fue de 0,3/$10^5$ habitantes, con la mayor tasa por grupo de edad en los niños menores de un año (6,7/$10^5$ habitantes), seguida de los grupos de 1-5 años (0,7/$10^5$ habitantes), 12-14 años (0,6/$10^5$ habitantes), 6-11 años (0,4/$10^5$ habitantes) y de 15-19 años (0,3/$10^5$ habitantes). A partir de los 20 años de edad, la incidencia media fue 0,1/$10^5$ habitantes para todos los grupos excepto los mayores de 84 años que fue cero (tabla 6).

**Tabla 6. Incidencia anual y media (/$10^5$ habitantes) de la meningitis meningocócica según grupo de edad. Cuba, 1998-2007.**

| Edad | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | Media |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **<1** | 9,3 | 8,7 | 7,0 | 10,9 | 7,2 | 4,4 | 7,1 | 1,6 | 6,3 | 3,3 | **6,7** |
| **1-5** | 1,0 | 0,8 | 0,9 | 1,2 | 0,7 | 0,6 | 0,7 | 0,3 | 0,5 | 0,0 | **0,7** |
| **6-11** | 0,6 | 0,5 | 0,5 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,7 | 0,3 | 0,5 | 0,1 | **0,4** |
| **12-14** | 0,2 | 0,8 | 0,6 | 0,7 | 0,9 | 0,4 | 0,8 | 0,6 | 0,2 | 0,2 | **0,6** |
| **15-19** | 0,4 | 0,8 | 0,8 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,4 | 0,4 | 0,2 | 0,2 | **0,3** |
| **20-24** | 0,4 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,4 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | **0,1** |
| **25-29** | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,1** |
| **30-34** | 0,0 | 0,3 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | **0,1** |
| **35-39** | 0,0 | 0,2 | 0,3 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | **0,1** |
| **40-44** | 0,3 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | **0,1** |
| **45-49** | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,1 | 0,3 | **0,1** |
| **50-54** | 0,2 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | **0,1** |
| **55-59** | 0,2 | 0,4 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | **0,1** |
| **60-64** | 0,2 | 0,5 | 0,2 | 0,2 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,2 | 0,0 | 0,0 | **0,1** |
| **65-74** | 0,3 | 0,3 | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,0 | 0,1 | 0,1 | 0,0 | 0,0 | **0,1** |
| **75-84** | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,1** |
| **>84** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **Total** | **0,4** | **0,4** | **0,4** | **0,4** | **0,3** | **0,2** | **0,3** | **0,2** | **0,2** | **0,1** | **0,3** |

La mayoría de los grupos de edad disminuyeron sus tasas anuales cuando se comparó el inicio con el final del período; con la excepción de los adolescentes de 12-14 años, los adultos de 30-34 años y los ancianos >84 años que mantuvieron la incidencia sin variación y los grupos de 35-39 y de 45-54 años en los que se observó un discreto incremento (tabla 6).

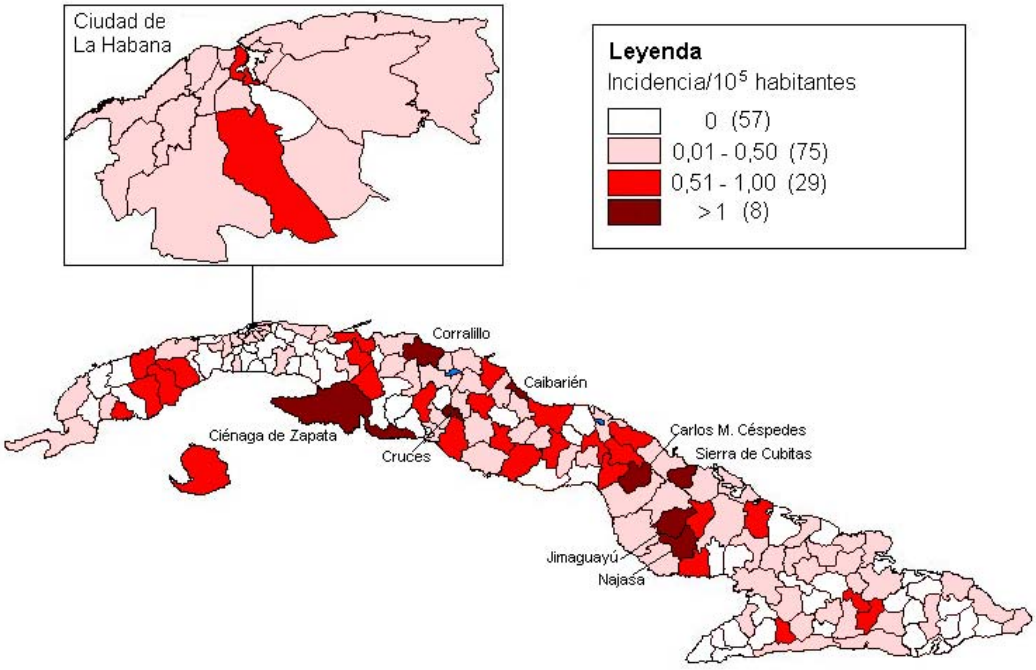
La tendencia general de la incidencia fue hacia el descenso, con un pronóstico inferior a $0,1/10^5$ habitantes para los próximos cuatro años (tabla 3) a partir de tasas muy bajas ($0,4/10^5$ entre 1998 y 2001) con una disminución gradual hasta $0,1/10^5$ habitantes en 2007 (tabla 6).

En el análisis de la incidencia de acuerdo al sexo, se observó que la tasa en el masculino ($0,3/10^5$ habitantes) fue moderadamente superior al femenino ($0,2/10^5$ habitantes) (tabla 4).

Durante todo el período no se notificó ningún caso de meningitis meningocócica en 57 municipios del país (33,7%). No obstante, 75 municipios (44,4%) evidenciaron tasas iguales o menores a $0,50/10^5$ habitantes, y 29 (17,2%) tuvieron una incidencia entre $0,51\text{-}1,0/10^5$ habitantes, de los cuales 11 (6,5%) se agruparon en la región central del país.

Ocho municipios (4,7%) ubicados en la región central y parte más occidental de la región oriental, mostraron tasas superiores a $1,0/10^5$ habitantes: Corralillo, Ciénaga de Zapata y Jimaguayú ($1,4/10^5$ habitantes); y Cruces, Najasa, Carlos M. de Céspedes, Sierra de Cubitas ($1,2/10^5$ habitantes) y Caibarién ($1,1/10^5$ habitantes) (figura 5).

**Figura 5. Incidencia media de la meningitis meningocócica según municipios. Cuba, 1998-2007.**




### 4.1.4. Menores de un año

En 351 casos menores de un año (97,5%) se obtuvo la información sobre la edad en meses de nacido, de los cuales, 168 tenían entre ocho días de nacido y cinco meses de edad (47,9%) y 183 entre 6 y 11 meses de edad (52,1%). Faltó el reporte de la edad en meses en 5 casos de meningitis neumocócica y en 4 por Hib. No se notificaron casos de MB en recién nacidos menores de ocho días (tabla 7).

La meningitis neumocócica predominó durante el primer año de vida en casi todos los meses de edad, con excepción de los lactantes de seis meses en los que fue más frecuente la meningitis por Hib (40,0%) y de los infantes con tres (41,7%) y 10 (39,1%) meses de edad en los que fue más frecuente la meningitis meningocócica (tabla 7).

**Tabla 7. Número de casos y porcentaje de la meningitis bacteriana en los menores de un año según la edad en meses y sus principales agentes etiológicos. Cuba, 1998-2007.**

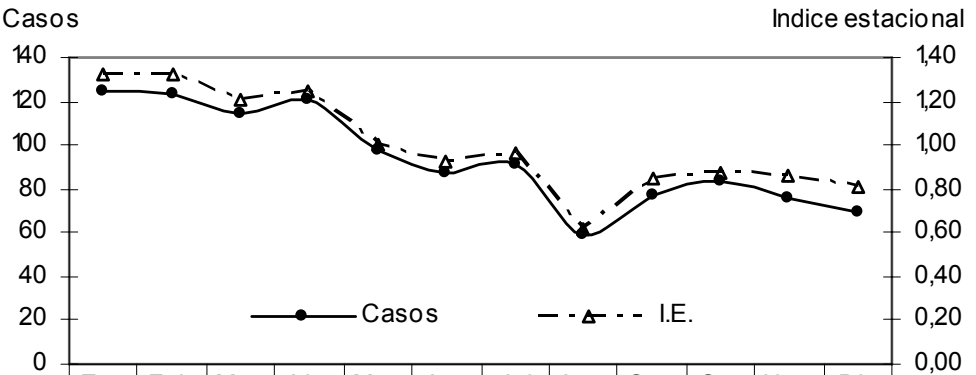
| Edad (meses) | *S. pneumoniae* | | Hib | | *N. meningitidis* | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Casos | % | Casos | % | Casos | % |
| **<1** | 13 | 92,9 | 0 | 0,0 | 1 | 7,1 |
| **1** | 10 | 58,8 | 1 | 5,9 | 6 | 35,3 |
| **2** | 19 | 51,4 | 9 | 24,3 | 9 | 24,3 |
| **3** | 9 | 37,5 | 5 | 20,8 | 10 | 41,7 |
| **4** | 19 | 42,2 | 14 | 31,1 | 12 | 26,7 |
| **5** | 13 | 41,9 | 9 | 29,0 | 9 | 29,0 |
| **6** | 15 | 33,3 | 18 | 40,0 | 12 | 26,7 |
| **7** | 16 | 51,6 | 10 | 32,3 | 5 | 16,1 |
| **8** | 17 | 58,6 | 8 | 27,6 | 4 | 13,8 |
| **9** | 13 | 46,4 | 8 | 28,6 | 7 | 25,0 |
| **10** | 6 | 26,1 | 8 | 34,8 | 9 | 39,1 |
| **11** | 12 | 44,4 | 9 | 33,3 | 6 | 22,2 |
| **Media de la edad** | **5,8** | | **6,3** | | **5,7** | |
| **Desviación Estándar** | **2,98** | | **2,73** | | **3,03** | |

La media de la edad en meses fue similar para los niños que padecieron meningitis neumocócica (5,8 meses; desviación estándar: 2,9) y meningocócica (5,7 meses; desviación estándar 2,7), mientras que en la meningitis por Hib fue algo superior (6,3 meses; desviación estándar 3,0) (tabla 7).

### 4.2. Estacionalidad

Para el análisis de la estacionalidad de la meningitis neumocócica por el modelo de Holt-Winters multiplicativo, se consideró el índice estacional (porcentaje de incremento por encima de la tendencia del valor promedio mensual de casos), lo que permitió evidenciar incrementos durante los primeros cuatro meses del año, sobre todo en el mes de febrero (32,5%) con 123 casos, seguido de enero (31,7%) con 125 casos, abril (24,9%) con 114 casos y marzo (20,4%) con 121 casos (figura 6).

**Figura 6. Estacionalidad de la meningitis neumocócica. Cuba, 1998-2007.**

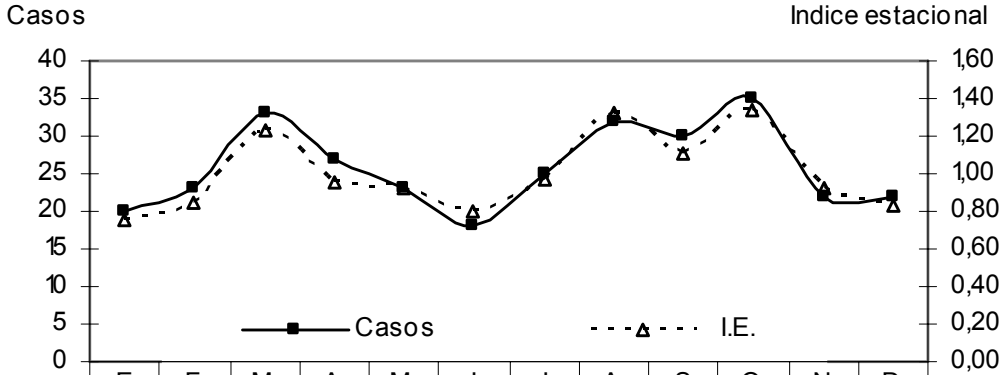



| | Ene | Feb | Mar | Abr | May | Jun | Jul | Ago | Sep | Oct | Nov | Dic |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Casos | 125 | 123 | 114 | 121 | 97 | 87 | 91 | 59 | 77 | 84 | 76 | 70 |
| I.E. | 1,32 | 1,33 | 1,20 | 1,25 | 1,00 | 0,93 | 0,97 | 0,62 | 0,85 | 0,87 | 0,86 | 0,82 |

I.E.: Índice estacional

La meningitis meningocócica mostró una estacionalidad trimodal con el mayor índice estacional en el mes de octubre (34%) con 35 casos, seguido de agosto (32%) con 32 casos y de marzo (24%) con 33 casos (figura 7).

**Figura 7. Estacionalidad de la meningitis meningocócica. Cuba, 1998-2007.**




| | E | F | M | A | M | J | J | A | S | O | N | D |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Casos | 20 | 23 | 33 | 27 | 23 | 18 | 25 | 32 | 30 | 35 | 22 | 22 |
| I.E. | 0,75 | 0,85 | 1,24 | 0,95 | 0,92 | 0,80 | 0,96 | 1,32 | 1,10 | 1,34 | 0,93 | 0,84 |

I.E.: Índice estacional

En la meningitis por Hib no se constató estacionalidad durante el período evaluado.

### 4.3. Efecto de la vacunación contra Hib y meningococo B y C

Luego de aplicar la vacuna Vaxem-Hib (1999), la incidencia total de meningitis por Hib (1998-1999) se redujo un 52,76%. La reducción porcentual fue también considerable en los menores de un año (70,50%), y en los niños entre 1-5 años (46,73%). La reducción porcentual de la incidencia entre 1998-2007 fue mayor aún que entre 1998-1999, alcanzando cifras de 98,43% para todas las edades, 94,99% en los niños menores de un año, y 100,00% en los niños de 1-5 años (tabla 8).

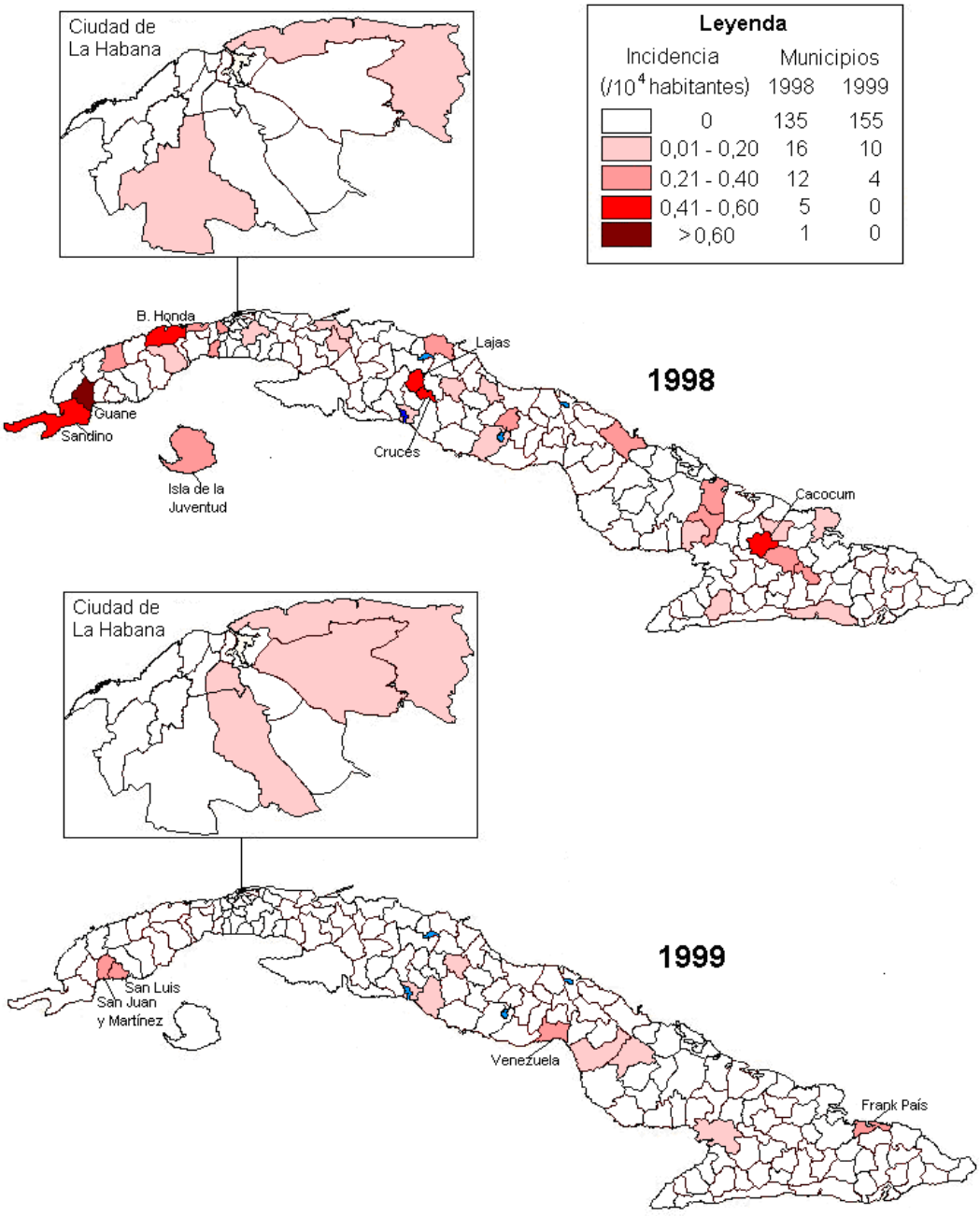
**Tabla 8. Reducción porcentual de la incidencia anual de meningitis por Hib según grupos de edad seleccionados. Cuba, 1998 y 2007.**

| | Incidencia/$10^5$ habitantes | | | Reducción porcentual | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Edad** | **1998** | **1999** | **2007** | **1998-1999** | **1998-2007** |
| <1 | 33,90 | 10,00 | 1,70 | **70,50** | **94,99** |
| 1-5 | 10,70 | 5,70 | 0,00 | **46,73** | **100,00** |
| Todas | 1,27 | 0,60 | 0,02 | **52,76** | **98,43** |

La disminución de la incidencia de meningitis por Hib a partir de 1999 también se apreció en los espacios geográficos municipales. Cuando se comparó la incidencia de los diferentes municipios del país en 1998, con respecto a 1999, se observó un incremento importante de los municipios donde no se reportaron casos en los niños menores de un año (20), de 135 en 1998 a 155 en 1999 (figura 8). Además, fue considerable la reducción de la cantidad de municipios con incidencia entre 0,01-0,20/$10^4$ habitantes (seis) y entre 0,21-0,40/$10^4$ habitantes (ocho). No hubo ningún municipio con una incidencia superior a 0,40/$10^4$ habitantes en 1999, para una reducción de seis con relación a 1998. Los municipios con mayores tasas durante 1998 fueron seis: Guane (donde se notificó la mayor incidencia del país: 0,82/$10^4$ habitantes), Sandino y Bahía

Honda en la región más occidental del país, Cruces y Lajas en el centro y Cacocum en la región más oriental de Cuba. Ninguno de estos municipios reportó casos en 1999, después de la aplicación de la vacuna contra Hib (figura 8).

**Figura 8. Incidencia de la meningitis por Hib en menores de un año antes y después de la vacunación específica. Cuba, 1998 y 1999.**



Con relación a los resultados de la vacunación con VA-MENGOC BC®, fue evidente el descenso de la incidencia anual en 1998 (0,4/$10^5$ habitantes), con respecto a 2007 (0,1/$10^5$ habitantes), lo que aportó una reducción porcentual de 75,0% (tabla 9). En los grupos de edad con una mayor incidencia media (niños y adolescentes), la reducción alcanzó 64,5% en los menores de un año, 100,0% en los niños de 1-5 años, 83,3% en los niños de 6-11 años y 50,0% en adolescentes de 15-19 años. No se observó reducción de la tasa para el grupo de 12-14 años al ser iguales (0,2/$10^5$ habitantes) (tabla 9), pero al comparar la incidencia en este grupo entre 1999 (0,8/$10^5$ habitantes) y 2007 0,2/$10^5$ habitantes (tabla 6) la reducción de es alrededor de 75,0%.

**Tabla 9. Reducción porcentual de la incidencia anual de meningitis meningocócica según grupos de edad seleccionados. Cuba, 1998 y 2007.**

| | Incidencia/$10^5$ habitantes | | Reducción porcentual |
|---|---|---|---|
| **Edad** | **1998** | **2007** | **1998-2007** |
| <1 | 9,3 | 3,3 | **64,5** |
| 1-5 | 1,0 | 0,0 | **100,0** |
| 6-11 | 0,6 | 0,1 | **83,3** |
| 12-14 | 0,2 | 0,2 | **0,0** |
| 15-19 | 0,4 | 0,2 | **50,0** |
| Todas | 0,4 | 0,1 | **75,0** |

### 4.4. Análisis de riesgos para la morbilidad.

Durante el período de estudio la asociación de la asistencia a las instituciones preescolares seminternas, con la meningitis neumocócica fue débil o indiferente; lo cual se apreció también con la asistencia de los adolescentes entre 15 y 19 años a los preuniversitarios, y las escuelas técnicas y profesionales internas. Se observó una fuerte asociación entre la asistencia a las escuelas primarias internas con la meningitis neumocócica en 1999 (RR=13,58) y 2000 (RR=29,06), y durante el período 1998-2007 (RR=8,01) (tabla 10).

**Tabla 10. Asociación de la meningitis neumocócica con la asistencia a las instituciones preescolares o escuelas con régimen interno según el año. Cuba, 1998-2007.**

| Riesgo* | Año/período* | Enfermos | | No enfermos | | RR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Exposición | | Exposición | | |
| | | Si | No | Si | No | |
| **Escuelas Primarias Internas** | 1999 | 1 | 8 | 10003 | 1087259 | 13,58 |
| | 2000 | 2 | 7 | 10330 | 1051065 | 29,06 |
| | 1998-2007 | 3 | 46 | 81332 | 9989647 | 8,01 |
| **Escuelas Secundarias Básicas Internas** | 2000 | 2 | 4 | 103110 | 369591 | 1,79 |
| | 2001 | 1 | 2 | 108675 | 383050 | 1,76 |
| | 2002 | 1 | 1 | 106450 | 387526 | 3,64 |
| | 2004 | 1 | 1 | 97854 | 365632 | 3,74 |

*Solo se muestran las instituciones y el año/período con una asociación moderada o fuerte.

También se apreció una asociación moderada de la asistencia a la secundaria básica interna con la meningitis neumocócica en los años 2000 (RR=1,79) y 2001 (RR=1,76) y una asociación fuerte en 2002 y 2004 con RR= 3,64 y 3,74 respectivamente (tabla 10).

La asociación de la asistencia a las escuelas primarias internas con la meningitis por Hib se confirmó únicamente en 1999 (RR=36,22) y durante el período 1998-2007 (RR=8,19). No se demostró asociación con la asistencia a otra institución educacional (tabla 11).

**Tabla 11. Asociación de la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b con la asistencia a instituciones preescolares o a escuelas con régimen interno según el año. Cuba, 1998-2007.**

| Riesgo* | Año/período* | Enfermos | | No enfermos | | RR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Exposición | | Exposición | | |
| | | Si | No | Si | No | |
| **Escuelas Primarias Internas** | 1999 | 1 | 3 | 10003 | 1087264 | 36,22 |
| | 1998-2007 | 1 | 15 | 81334 | 9989678 | 8,19 |

*Solo se muestran las instituciones y el año/período con una asociación moderada o fuerte.

En la meningitis meningocócica se demostró una fuerte asociación (RR=4,04) entre la asistencia a las instituciones preescolares con la enfermedad**,** pero exclusivamente en el año 2000 (tabla 12).

También se observó una fuerte asociación de la enfermedad con la asistencia a las escuelas primarias internas en 2002 (RR=20,60) y 2003 (RR=17,69), así como durante el período 1998-2007 (RR=4,55). De igual forma se apreció una fuerte asociación de la asistencia a las escuelas secundarias básicas internas con la meningitis meningocócica en 1999 (RR=7,40), 2001 (RR=3,52), 2002 (RR=2,43), 2004 (RR=5,60) y 2005 (RR=7,92), así como en el período 1998-2007 (RR=3,15) (tabla 12). No se demostró asociación entre la asistencia a los preuniversitarios y las escuelas profesionales y técnicas con un régimen interno y la meningitis meningocócica.

**Tabla 12. Asociación de la meningitis meningocócica con la asistencia a las instituciones preescolares o escuelas con régimen interno, según el año. Cuba, 1998-2007.**

| Riesgo* | Año/período* | Enfermos | | No enfermos | | RR |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Exposición | | Exposición | | |
| | | Si | No | Si | No | |
| **Instituciones preescolares seminternas** | 2000 | 5 | 5 | 146664 | 59299 | 4,04 |
| **Escuelas primarias internas** | 2002 | 1 | 6 | 7945 | 982224 | 20,60 |
| | 2003 | 1 | 7 | 7788 | 964619 | 17,69 |
| | 1998-2007 | 2 | 54 | 81333 | 9989639 | 4,55 |
| **Escuelas secundarias básicas internas** | 1999 | 6 | 3 | 99436 | 36817 | 7,40 |
| | 2001 | 2 | 2 | 108674 | 383050 | 3,52 |
| | 2002 | 2 | 3 | 106449 | 387524 | 2,43 |
| | 2004 | 3 | 2 | 97852 | 365631 | 5,60 |
| | 2005 | 2 | 1 | 87551 | 346714 | 7,92 |
| | 1998-2007 | 19 | 23 | 951542 | 3623073 | 3,15 |

*Solo se muestran las instituciones y el año/período con una asociación moderada o fuerte.

### 4.5. Hacinamiento en los dormitorios

De manera general, la proporción de casos con hacinamiento en los dormitorios fue mayor entre los casos de meningitis meningocócica (27,3%), con relación a los casos de meningitis neumocócica y por Hib (11,7% y 8,5%, respectivamente) (tabla 13).

**Tabla 13. Frecuencia del hacinamiento en los dormitorios de los casos de meningitis bacteriana según grupos de edad seleccionados y los principales agentes etiológicos. Cuba, 1998-2007.**

| Edad | M. neumocócica (N=266) | | M. por Hib (N=164) | | M. meningocócica (N=143) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Casos | % | Casos | % | Casos | % |
| **1-5** | 14 | 8,8 | 10 | 6,8 | 9 | 18,8 |
| **6-11** | 7 | 14,3 | 3 | 18,8 | 6 | 15,4 |
| **12-14** | 7 | 25,0 | 1 | 50,0 | 12 | 42,9 |
| **15-19** | 3 | 10,0 | 0 | 0,0 | 12 | 42,9 |
| **Todas** | **31** | **11,7** | **14** | **8,5** | **39** | **27,3** |

En los tres principales agentes de MB el hacinamiento tuvo una proporción mayor en los adolescentes de 12-14 años, aunque en la meningitis meningocócica la incidencia en este grupo fue igual al de 15-19 años (42,9%). Al comparar los grupos de edad y agentes etiológicos, la mayor proporción de hacinamiento en el grupo de 1-5 años (18,8%) se observó en la meningitis meningocócica, entre 6-11 años (18,8%) y 12-14 años (50,0%) en la meningitis por Hib y entre 15-19 años (42,9%) en la meningitis meningocócica (tabla 13).

### 4.6. Letalidad

#### 4.6.1. Meningitis neumocócica

Durante el período de estudio se notificaron 389 fallecidos como consecuencia de una meningitis neumocócica (tabla 1). La letalidad del período alcanzó 34,4%, con algunas variaciones, según los grupos de edad (tabla 14).

**Tabla 14. Letalidad anual y del período de la meningitis neumocócica según el grupo de edad. Cuba, 1998-2007.**

| Edad | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 1998-2007 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **<1** | 27,8 | 6,3 | 23,5 | 31,8 | 31,3 | 47,4 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 40,0 | **28,1** |
| **1-5** | 33,3 | 14,3 | 40,9 | 33,3 | 21,4 | 31,6 | 17,4 | 35,7 | 28,6 | 27,3 | **27,8** |
| **6-11** | 0,0 | 22,2 | 11,1 | 0,0 | 0,0 | 28,6 | 25,0 | 0,0 | 16,7 | 0,0 | **14,3** |
| **12-14** | 50,0 | 0,0 | 33,3 | 33,3 | 0,0 | 25,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **17,9** |
| **15-19** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 66,7 | 0,0 | 100,0 | **13,3** |
| **20-24** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 16,7 | 33,3 | 0,0 | 0,0 | 25,0 | 0,0 | 0,0 | **10,0** |
| **25-29** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **10,3** |
| **30-34** | 0,0 | 60,0 | 10,0 | 50,0 | 100,0 | 66,7 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **24,3** |
| **35-39** | 12,5 | 33,3 | 33,3 | 25,0 | 33,3 | 20,0 | 0,0 | 28,6 | 0,0 | 0,0 | **22,4** |
| **40-44** | 0,0 | 50,0 | 12,5 | 0,0 | 25,0 | 0,0 | 41,7 | 25,0 | 0,0 | 0,0 | **21,4** |
| **45-49** | 50,0 | 12,5 | 40,0 | 11,1 | 60,0 | 40,0 | 33,3 | 33,3 | 100,0 | 0,0 | **32,6** |
| **50-54** | 20,0 | 69,2 | 53,8 | 45,5 | 25,0 | 16,7 | 25,0 | 33,3 | 28,6 | 20,0 | **39,2** |
| **55-59** | 55,6 | 36,4 | 33,3 | 38,5 | 33,3 | 40,0 | 50,0 | 25,0 | 0,0 | 80,0 | **40,5** |
| **60-64** | 14,3 | 44,4 | 37,5 | 33,3 | 71,4 | 44,4 | 62,5 | 40,0 | 42,9 | 28,6 | **42,5** |
| **65-74** | 58,8 | 57,9 | 28,6 | 60,0 | 36,4 | 50,0 | 37,5 | 71,4 | 57,1 | 60,0 | **50,0** |
| **75-84** | 91,7 | 69,2 | 100,0 | 58,3 | 50,0 | 71,4 | 50,0 | 50,0 | 75,0 | 50,0 | **69,4** |
| **>84** | 83,3 | 100,0 | 80,0 | 33,3 | 75,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 100,0 | **75,9** |
| **Total** | **36,4** | **35,7** | **32,4** | **33,8** | **36,5** | **38,6** | **31,4** | **32,9** | **30,1** | **35,4** | **34,4** |

La letalidad más baja (alrededor de 10,0%) se observó entre 20-24 y 25-29 años de edad. A partir de los 50 años de edad se observaron cifras por encima de 39,0%, siendo los grupos con tasas más elevadas los ancianos a partir de 75 años (por encima de 69,0%). El total anual sobrepasó el 30,0%, fluctuando entre 30,1 (2006) y 38,6% (2003), con algunas diferencias según el grupo de edad (tabla 14).

### 4.6.2. Meningitis por Hib

Hubo 41 fallecidos por meningitis ocasionada por Hib durante el período. No se notificaron fallecidos en algunos grupos de edad (12-14, 15-19, 20-24, 25-29, 35-39, 40-44, 55-59, 60-64 años y mayores de 84 años) (tabla 1). La letalidad del período fue 14,3%. Los grupos de edad con la letalidad más alta fueron los ancianos entre 75-84 años (100,0%), seguidos de los grupos de 30-34 y 50-54

años (ambos con 50,0%) y 45-49 años (33,0%). El resto de los grupos de edad presentó cifras inferiores, que fluctuaron entre 9,6 y 33,3%. (tabla 15).

**Tabla 15. Letalidad anual y del período de la meningitis por Hib según grupo de edad. Cuba, 1998-2007.**

| Edad | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 1998-2007 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **<1** | 11,8 | 13,3 | 21,4 | 25,0 | 0,0 | 16,7 | 0,0 | 0,0 | 33,3 | 50,0 | **14,4** |
| **1-5** | 6,3 | 9,5 | 8,3 | 75,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | **9,6** |
| **6-11** | 25,0 | 25,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **25,0** |
| **12-14** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **15-19** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **20-24** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **25-29** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **30-34** | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **50,0** |
| **35-39** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **40-44** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **45-49** | 0,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **33,3** |
| **50-54** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **50,0** |
| **55-59** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **60-64** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **65-74** | 0,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **25,0** |
| **75-84** | 0,0 | 100,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | **100,0** |
| **>84** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **Total** | **9,2** | **14,9** | **22,6** | **50,0** | **9,1** | **12,5** | **0,0** | **50,0** | **16,7** | **50,0** | **14,3** |

Las mayores cifras de letalidad (50,0%) se detectaron en 2001, 2005 y 2007, aunque también se observaron importantes diferencias anuales y en los diferentes grupos de edad. En el 2004 no ocurrió ningún fallecimiento por meningitis por Hib. En los menores de un año hubo fallecidos casi todos los años del período estudiado, con excepción de 2002, 2004 y 2005. En los otros grupos de edad se notificaron fallecidos de forma esporádica, sin embargo, las cifras de letalidad fueron muy altas (entre 50 y 100%) debido a la ocurrencia de muy pocos casos (tabla 15).

### 4.6.3. Meningitis meningocócica

Durante el período de estudio se notificaron 32 fallecidos por meningitis meningocócica. En los grupos de 12-14, 30-34 y >84 años, no hubo defunciones (tabla 1).

La letalidad del período fue 10,3% y los grupos de edad con cifras más elevadas fueron los de 75-84 años (80%), de 25-29 años y de 65-74 años (60% ambos) y los adultos de 55-59 años (42,9%). La letalidad más baja se observó en los menores de seis años (alrededor de 2,0%) (tabla 16). Anualmente la letalidad osciló entre 6,5 y 18,0%. De igual forma se observaron fluctuaciones anuales entre 6,5% (2002) y 15,4% (2007) en los diferentes grupos de edad, muy alta en algunos (50-100%), mientras que en otros no hubo fallecidos (tabla 16).

**Tabla 16. Letalidad anual y del período de la meningitis meningocócica según grupo de edad. Cuba, 1998-2007.**

| Edad | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 1998-2007 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **<1** | 0,0 | 7,7 | 0,0 | 6,7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **2,2** |
| **1-5** | 0,0 | 16,7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **2,1** |
| **6-11** | 0,0 | 20,0 | 0,0 | 0,0 | 33,3 | 0,0 | 16,7 | 0,0 | 25,0 | 0,0 | **10,3** |
| **12-14** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **15-19** | 0,0 | 0,0 | 16,7 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 33,3 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **7,1** |
| **20-24** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **11,1** |
| **25-29** | 0,0 | 100,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **60,0** |
| **30-34** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **35-39** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | **14,3** |
| **40-44** | 50,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 50,0 | 0,0 | **28,6** |
| **45-49** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 50,0 | **12,5** |
| **50-54** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **16,7** |
| **55-59** | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **42,9** |
| **60-64** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | **14,3** |
| **65-74** | 50,0 | 50,0 | 0,0 | 50,0 | 100,0 | 0,0 | 100,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | **60,0** |
| **75-84** | 0,0 | 100,0 | 100,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **80,0** |
| **>84** | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | **0,0** |
| **Total** | **9,3** | **18,0** | **6,8** | **7,5** | **6,5** | **9,5** | **10,0** | **11,8** | **9,5** | **15,4** | **10,3** |

Durante el período de estudio la letalidad por meningitis neumocócica fue mucho mayor que la observada en la meningitis por Hib y meningocócica.

**4.7. Análisis de riesgos para la mortalidad.**

La información sobre le edad de los casos estuvo disponible para todos. La edad mayor de 49 años mostró una fuerte asociación con la muerte en la meningitis meningocócica (RR=6,96) y por Hib (RR=3,91); en la neumocócica la asociación fue moderada (RR=2,15) (tabla 17).

**Tabla 17. Asociación de la edad mayor de 49 años con la muerte por meningitis bacteriana según sus principales agentes etiológicos. Cuba, 1998-2007.**

| | | | Fallecido | | RR |
|---|---|---|---|---|---|
| **Meningitis neumocócica (N=1 131)** | **edad >49** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 229 | 223 | 2,15 |
| | | **No** | 160 | 519 | |
| **Meningitis por Hib (N=286)** | **edad >49** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 6 | 6 | 3,91 |
| | | **No** | 35 | 239 | |
| **Meningitis meningocócica (N=310)** | **edad >49** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 15 | 20 | 6,96 |
| | | No | 17 | 258 | |

Los datos necesarios para calcular el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la primera consulta médica, no estuvieron disponibles para todos los casos. Por esta razón, el retraso en la consulta pudo valorarse en 988 casos con meningitis neumocócica (87,3%); 144 con meningitis por Hib (50,3%) y en 266 casos con meningitis meningocócica (85,8%).

La tabla 18 muestra la asociación del retraso en la consulta médica con la muerte. Se observó una asociación moderada (RR=1,82) en la meningitis meningocócica, mientras que, para los casos de meningitis neumocócica (RR=1,19) y por Hib (RR=1,65) fue débil.

**Tabla 18. Asociación del retraso en la primera consulta médica con la muerte por meningitis bacteriana según sus principales agentes etiológicos. Cuba, 1998-2007.**

| | | | Fallecido | | RR |
|---|---|---|---|---|---|
| **Meningitis neumocócica (N=988)** | **Retraso** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 108 | 170 | 1,19 |
| | | **No** | 231 | 479 | |
| **Meningitis por Hib (N=144)** | **Retraso** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 8 | 18 | 1,65 |
| | | **No** | 22 | 96 | |
| **Meningitis meningocócica (N=266)** | **Retraso** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 8 | 38 | 1,82 |
| | | No | 21 | 199 | |

Por falta de información sobre las fechas solo se pudo calcular la demora entre la primera consulta médica y el ingreso en 968 casos (85,6%) con meningitis neumocócica, 136 (47,5%) pacientes con meningitis por Hib, y en 260 (83,9%) casos con meningitis meningocócica. No hubo asociación entre el retraso en el ingreso hospitalario y la muerte por la meningitis neumocócica y meningocócica (RR=1,02 y 0,81, respectivamente) y en la meningitis por Hib se observó una asociación débil (RR=1,49) (tabla 19).

**Tabla 19. Asociación del ingreso hospitalario con la muerte por meningitis bacteriana según sus principales agentes etiológicos. Cuba, 1998-2007.**

| | | | Fallecido | | RR |
|---|---|---|---|---|---|
| **Meningitis neumocócica (N=968)** | **Retraso** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 88 | 166 | 1,02 |
| | | **No** | 242 | 472 | |
| **Meningitis por Hib (N=136)** | **Retraso** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 10 | 27 | 1,49 |
| | | **No** | 18 | 81 | |
| **Meningitis meningocócica (N=260)** | **Retraso** | | **Si** | **No** | |
| | | **Si** | 7 | 74 | 0,81 |
| | | **No** | 19 | 160 | |

El análisis de regresión múltiple demostró una fuerte asociación de la edad mayor de 49 años (OR=3,69), la meningitis neumocócica (OR=3,25) y la

meningitis por Hib (OR=2,62) con la muerte. En este análisis, la asociación del retraso en la consulta (OR=1,35) y el ingreso (OR=1,28), con el desenlace fatal fue débil y en el sexo masculino no hubo asociación (OR=1,00) (tabla 20).

**Tabla 20. Factores asociados con la mortalidad por meningitis bacteriana por sus principales agentes etiológicos. Regresión logística múltiple. Cuba, 1998-2007.**

| Variables | Fallecido | | OR |
|---|---|---|---|
| | Si | No | |
| **Edad >49 años** | 462 | 1265 | 3,69 |
| **Sexo masculino** | 462 | 1265 | 1,00 |
| **Meningitis por Hib** | 41 | 245 | 2,62 |
| **Meningitis neumocócica** | 389 | 742 | 3,25 |
| **Retraso de la consulta** | 398 | 1000 | 1,35 |
| **Retraso en el ingreso** | 384 | 980 | 1,28 |

# CAPÍTULO V. DISCUSION

## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

El presente trabajo se aborda con mayor precisión y profundidad distintos aspectos de la epidemiología de la MB, orientado a sus principales agentes etiológicos. Además, aporta evidencias científicas que permiten un enfoque más adecuado de estas enfermedades a partir de los cambios observados en Cuba durante 10 años.

La realización y revisión de las encuestas de la VSNB por los epidemiólogos, y los reparos necesarios efectuados por personal especializado, permitió mejorar de manera importante la calidad de la información. Esto redujo una limitación potencial de este estudio que pudiera ser el uso de los cuestionarios epidemiológicos como fuente de información.

Por otra parte, Pérez y col (2008) han reportado en Cuba un porcentaje de no identificación de los agentes etiológicos causantes de MB entre 40,9-73,4% durante el período de estudio, lo que se ha debido, sobre todo, a la disminución de las capacidades diagnósticas de los laboratorios de microbiología de los hospitales como consecuencia de algunos déficit materiales. También influyó en la no identificación del agente etiológico la aplicación de terapia antibiótica previa a la toma de la muestra de LCR (Pérez y col, 2008; Horemans, 2009), la cual se señala por diversos autores como un factor que disminuye la proporción de aislamiento del agente etiológico de MB (Dueger y col, 2008; Rossi y col, 2009; Papavasileu y col, 2011), sobre todo si se aplica en las 12 horas anteriores a la toma de la muestra (Solbrig y col, 2000). No todos los países informan la proporción de MB sin agente etiológico identificado, pero existen algunos que declaran una proporción que oscila entre 40 y 60% (Theodoridou y

col, 2007; Dueger y col, 2008; Cedeño y col, 2008; Rossi y col, 2009), similar a los porcentajes señalados en Cuba. La OMS (World Health Organization, 2001) reporta que en el sudeste de Asia el porcentaje de cultivos negativos en casos de MB es 60% en Tailandia, 87% en China y 48% en Hong Kong. Por otra parte, en un estudio reciente en Grecia, Karanica y col (2009) reportan 20,4% de cultivos negativos en casos diagnosticados de MB.

No obstante los porcentajes de no identificación del agente en Cuba, la VSNB posibilitó por primera vez, disponer de una perspectiva más integral de la MB, y exploró importantes aspectos de esta enfermedad en Cuba, más allá de lo que son capaces de identificar la mayor parte de los sistemas de vigilancia en otros países (Wenger y col, 1990; Bisgard y col, 1998; World Health Organizaton[b], 2009; Levine y col, 2009; Mudhune y Wamae, 2009; Ba y col, 2010).

Casi todos los microorganismos patógenos para el ser humano son potencialmente capaces de causar meningitis, pero solo un pequeño número ocasiona la mayor parte de los casos (Kim, 2010). En Cuba los principales agentes causantes de MB fueron *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*. Esto coincidió con lo descrito en la mayor parte del mundo, incluidos países de la región africana. El predominio y la circulación de microorganismos varían entre las diferentes regiones geográficas (World Health Organizaton[a], 2009). Después de la aplicación de vacunas específicas contra algunas de las principales bacterias causantes de MB, se originan cambios importantes en la distribución y frecuencia de su circulación ("la cambiante epidemiología de la MB") (Schuchat y col, 1995; Bisgard y col, 1998). Estos cambios se señalan, sobre todo, en los países con altos ingresos económicos de Norteamérica y Europa, aunque

también ya se observan en otros de medianos y pocos recursos (Schuchat y col, 1995; Mudhune y Wamae, 2009; O'Brien y col, 2009; Watt y col, 2009).

Además, existen variaciones importantes en la frecuencia de los principales patógenos de MB de acuerdo con la edad del huésped. Algunos autores señalan que neumococo afecta fundamentalmente a los niños menores de dos años y a los adultos mayores de 65 años (Weber y Rutala, 2003; Traore y col, 2009), mientras Hib y meningococo predominan en niños menores de cinco años (Ladhani y col, 2010; Tully y col, 2006), aunque este último microorganismo se describe también en los adolescentes, resultados que coinciden con los obtenidos en este trabajo.

La mayor afectación por la MB del grupo de niños menores de un año de edad, pudiera relacionarse con la incapacidad que tiene la población de esta edad para responder a los antígenos polisacarídicos bacterianos debido a la inmadurez de su sistema inmune (Moxon, 1990). El primer trimestre de la vida coincide con el comienzo de la disminución de la protección pasiva por los anticuerpos maternos (Martínez y col, 1990), por lo que se incrementa la susceptibilidad a ciertas infecciones bacterianas, sobre todo las ocasionadas por *Streptococcus agalactiae* y *Escherichia coli* (Poehling y col, 2006; de Voer y col 2009). Las condiciones que favorecen el curso de las infecciones del SNC en los lactantes son diversas. Se plantea que los anticuerpos maternos proporcionan inmunidad pasiva hasta alrededor de los seis meses de nacido (Okoko y col, 2001), pero los niveles de estos anticuerpos pueden estar disminuidos en los niños pretérmino o con bajo peso al nacer, lo que incrementa el riesgo de padecer infecciones neumocócicas invasivas durante ese período (Obaro y col, 2004; Holmlund y col,

2006). Otros autores señalan además que, la condición de tener hermanos mayores, también incrementa ese riesgo (Holmlund y col, 2006; Hjuler y col, 2007).

No existen estudios previos en Cuba que permitan comparar la incidencia de la MB según los meses de nacido. La información de la VSNB demostró por primera vez en Cuba, que la meningitis neumocócica predominó en los niños menores de un año, con la excepción de la meningitis por Hib que prevaleció a los seis meses de nacido, mientras que la meningitis meningocócica fue más frecuente a los tres y 10 meses.

Verma y Fisher (2009) describen en los EEUU una alta incidencia de enfermedad neumocócica invasiva entre los 6-11 meses de nacido, país donde se aplican vacunas contra neumococo desde hace muchos años. En Cuba, aún no se aplica la vacuna anti-neumocócica, pero las vacunas dirigidas contra Hib y meningococo B y C se comienzan a aplicar a los dos y tres meses de nacido, respectivamente (Ministerio de Salud Pública, 1997), por lo que la protección que confieren, pudiera ser insuficiente durante el primer trimestre de la vida.

La mayor frecuencia de meningitis por Hib que se observó en los niños a los seis meses de nacido pudo estar relacionada con la gran cantidad de casos notificados en 1998 y 1999, etapa cuando comenzaba la vacunación por primera vez contra este microorganismo. En algunos países en vías de desarrollo donde la vacunación no está implementada, la mayor incidencia se corresponde con los niños de seis meses de edad (Morris y col, 2008). En el período previo a la implementación de las vacunas conjugadas contra Hib, investigadores de países con altos ingresos económicos, señalan un incremento de la meningitis por este

microorganismo después de los seis meses de nacido (Dagan, 1992; Claesson, 1993).

En Cuba se señala, entre 1983 y 1991 un aumento de la proporción de casos de meningitis meningocócica, a los cuatro y cinco meses de nacido y además se observa un pico a los once meses (Rico y col, 1996). Después se observó un incremento a los tres meses de nacido, que pudiera relacionarse con la disminución de la inmunidad y la transferencia de anticuerpos maternos pasivos al lactante (Martínez y col, 1990; Okoko y col, 2001), ya que en esa etapa el niño comienza a desarrollar una inmunidad protectora y además, comienza el esquema de vacunación contra *N. meningitidis* en Cuba. En los EEUU (Shepard y col, 2003) notifican un incremento de la frecuencia de EM a esa edad, si bien en ese país, en contraposición con Cuba, no se aplica la vacuna contra el serogrupo B. Las causas de la alta proporción de casos de meningitis meningocócica a los 10 meses de nacido, pudiera vincularse con la ampliación de la interrelación comunitaria, lo que incrementaría el riesgo de infectarse y enfermar, pero también con una disminución de la memoria inmunológica al transcurrir algún tiempo después de la inmunización (Trotter y col, 2004). Este hecho pudiera sugerir la necesidad de agregar una tercera dosis al esquema que se aplica en Cuba. En Nueva Zelanda, donde se utiliza también una vacuna similar, hecha con la cepa que originó la epidemia en ese país, se aplica una tercera dosis con el criterio de incrementar la protección (Oster y col, 2005; Holmes y col, 2008, Galloway y col, 2008).

En general, se confirmó una tendencia hacia la reducción de la incidencia de los principales agentes causantes de MB, como parte de un declive general de estas

infecciones en el país, pero esta disminución no fue igual para todos los agentes infecciosos.

Sin dudas, la reducción de la incidencia más notable durante el período estudiado se observó en la meningitis por *H. influenzae.* De este microorganismo, el serotipo más frecuentemente identificado en Cuba, ha sido el b (97,6 %). Otros serotipos como el a, e y f son mucho menos frecuentes (inferior de 1%) (Tamargo, 2005).

Entre 1993 y 1998 Hib fue el principal agente causal de MB identificado en los niños menores de cinco años (Tamargo, 2005). Como resultado de la estrategia nacional para reducir las infecciones causadas por este patógeno, en 1999 se incorpora en Cuba la vacuna Vaxem-Hib (Chiron Vaccines S.p.A., Italia) al PNI en los niños menores de un año y de un año de edad con el esquema de cero, una y dos dosis con un refuerzo, alcanzando una cobertura superior al 95%. La vacunación se extiende luego de forma sistemática a todos los nacidos vivos, con tres dosis (dos, cuatro y seis meses) y un refuerzo a los 18 meses, también con coberturas superiores al 95%. A partir de estas acciones se observa un descenso abrupto y significativo de la meningitis por Hib en los niños menores de cinco años y de manera muy especial en los menores de un año (Ministerio de Salud Pública, 1998), lo cual se constata en todo el país desde finales de 1999 hasta 2007.

En el año 2003 tras la obtención exitosa de la vacuna sintética cubana (QuimiHib) contra Hib, se cumplimentan de manera satisfactoria los protocolos de seguridad y eficacia (Verez-Bencomo y col, 2004). A partir de 2005 comienza

su aplicación en Cuba. A finales del año 2006 se incluye entre los componentes de la vacuna pentavalente cubana y esta es la forma en la que se aplica en estos momentos (González y col, 2009). La incidencia baja y mantenida que se constató durante el período de estudio, validó la efectividad de las vacunas utilizadas y lo acertado de la estrategia de vacunación.

En países de diferentes regiones y con disímiles niveles de desarrollo socioeconómico que implementan estrategias de vacunación similares, los resultados son análogos a los de este trabajo (Peltola, 2000; Lee y col, 2008). En las Américas, el uso de estas vacunas disminuye de forma significativa la incidencia de meningitis por Hib (Danovaro-Holliday y col, 2008). En EEUU la incidencia se reduce de $41{,}0/10^5$ habitantes en 1987 hasta cerca de $0{,}1/10^5$ habitantes en 2007 (Centers for Disease Control and Prevention, 2009). También se observa un importante descenso de la incidencia después de la inmunización contra Hib en Europa (Kalies y col 2008; Kalies y col, 2009) y otras regiones del mundo (Hanna, 2004).

Cuando las vacunas conjugadas se aplican de forma masiva, pueden provocar además, el efecto de "inmunidad de rebaño"(del inglés "Herd immunity"), que beneficia a los vacunados y no vacunados, por la eliminación del estado de portador en aquellos que la reciben, y la disminución de la incidencia en ambos grupos (Hviid y Melbye, 2004; Morris y col, 2008). Sin embargo, como efecto no deseable se ha señalado la emergencia y el reemplazo por otros serotipos (Bajanca y Canica, 2004; Mc Connell y col, 2007; Tsang, 2007; McCrea y col, 2010).

Aunque en estos momentos la meningitis por Hib no constituye un problema de salud importante en la población cubana, su vigilancia permitirá detectar oportunamente cualquier cambio de su comportamiento epidemiológico.

En correspondencia con el descenso abrupto de la incidencia observado en la meningitis por Hib, la tasa de meningitis neumocócica se incrementó entre los años 1999 y 2000, para luego descender. Si bien la explicación de este aumento puede ser compleja y estar más allá de los objetivos de este trabajo de tesis, pudiera conjeturarse que, como resultado de la vacunación contra Hib los niños vacunados dejan de ser portadores (Toraño y col, 2004), lo que disminuiría de forma sustancial la incidencia en este grupo (Dagan y col, 2005), así como la transmisión a sus contactos. Esta reducción de la incidencia y la transmisión pudiera facilitar cambios en el nicho ecológico y por ende en la transmisión de otros agentes etiológicos, lo que favorece el aumento de la incidencia de la meningitis neumocócica observado, sobre todo, en los niños menores de un año, ya que meningococo, está bajo control por el PNI en Cuba desde hace más de 20 años.

El reemplazo de los serogrupos y serotipos después de la aplicación de vacunas conjugadas se describe en el mundo desde hace algunos años (Lipstich, 1999; Melegaro y col, 2010, Pedersen, 2010; Tocheva y col, 2010; Sánchez y col, 2010).

Algunos países del continente africano (La Gambia, Kenya, Ruanda y Mali), luego del descenso de los casos de meningitis ulterior a la vacunación contra Hib, no señalaron cambios importantes de la morbilidad por neumococo ni por meningococo (Adegbola y col, 2005; Cowgill y col, 2006; Muganga, 2007; Sow,

2009). Por el contrario, en Senegal, durante los tres años consecutivos a la vacunación contra Hib, observaron que neumococo reemplaza a Hib como principal agente causal de MB (Sow, 2009) y en Sudáfrica se describe un incremento de la morbilidad por neumococo después de la introducción de la vacuna contra Hib, aunque los autores sugieren que este ascenso podría ser una consecuencia del aumento de la infección por VIH/sida y de un mejoramiento en la vigilancia (Von Gottberg y col, 2006). También en la región central de Brasil se notificó un incremento de la incidencia de las infecciones neumocócicas después de la vacunación conjugada contra Hib, pero fue considerado como una consecuencia de algunos cambios en los métodos diagnósticos (Pineli y col, 2004).

Otro estudio realizado en Chile (Díaz y col, 2001) no describe cambios en la frecuencia de la meningitis neumocócica tras el impacto de la vacunación contra Hib, pero sí observaron un incremento significativo de la meningitis meningocócica. Este hecho no se corresponde con los resultados de esta tesis, lo cual pudiera explicarse porque en Chile no existe un programa de vacunación contra *N. meningitidis* B y C como el de Cuba (Ministerio de Salud Pública, 1997).

Durante la epidemia de EM en las décadas de 1970 y 1980 en Cuba, causada inicialmente por los serogrupos C (44,6%) y B (36,4%), la frecuencia del C disminuye considerablemente (7,2%) en 1980, como una consecuencia de la vacunación específica y con altas coberturas que se implementa en 1979. El serogrupo B predomina (78,4%) entonces en la epidemia y reemplaza al C (Varcárcel y col, 1991). Se describen cambios o el reemplazo de cápsulas

después de vacunaciones masivas en la República Checa, España, Italia y Canadá (Kriz y col 1999; Alcalá y col, 2002; Stefanelli y col, 2003; Law y col, 2006).

A pesar de que la incidencia de meningitis neumocócica demostró una tendencia general al descenso a lo largo del período analizado en esta tesis, las tasas anuales y medias fueron considerablemente mayores que las identificadas en la meningitis por Hib y meningocócica. Esto convirtió a *S. pneumoniae* en el principal agente causal de MB en Cuba, situación que coincide con lo descrito en países con altos ingresos económicos, antes del uso habitual de vacunas específicas contra este microorganismo, y también en los países de bajos ingresos económicos donde la vacuna aún no se aplica (Schuchat y col, 1995; Dery y Hasbun, 2007; World Health Organization [b], 2009).

La relevancia de *S. pneumoniae* en todo el mundo, no está solamente dada por la gran cantidad de casos y muertes que causa. Recientemente, se observa un incremento de cepas multirresistentes en diversas regiones, que lo convierte además en un importante desafío terapéutico (Sáez-Llorens, 2002).

Los serotipos de *S. pneumoniae* de mayor circulación en Cuba son: 3, 6, 7, 9, 14, 17, 18, 19, 20 y 23 (Castañeda y col, 2009); y los de mayor importancia por su frecuencia y severidad de las infecciones que producen son 6B, 6A, 14, 23F y 19A (Castañeda y col, 2009), lo que coincide con los reportes en otras regiones del mundo (Weber y Rutala, 2003; Park y col, 2007; Lynch y col 2009).

Las evidencias de esta tesis apoyan la necesidad de la aplicación en Cuba de una vacuna contra neumococo con una estrategia que priorice a los grupos de edad y municipios con mayor riesgo.

En países como EEUU, que ha sido un pionero en la aplicación vacunas contra los tres principales agentes etiológicos de MB, estas enfermedades disminuyen de forma considerable, pero *N. meningitidis* del serogrupo B se mantiene como uno de los agentes etiológicos más relevantes (Dery y Hasbun, 2007; Pelton, 2009; Racloz y Luiz, 2010). En ese país, el serogrupo B es el único contra el que aún no se aplica ninguna vacuna eficaz, por no contar con la aprobación de las autoridades regulatorias (Schuchat y col, 1995).

Esta situación contrasta con los resultados de Cuba, donde la meningitis meningocócica en general, y en particular la causada por el serogrupo B, no constituye un problema de salud a partir de la aplicación de VA-MENGOC BC® (Sierra y col, 1990; Pérez y col, 1999). El comportamiento que muestra la meningitis meningocócica es estable y tiene tendencia a la disminución, confirmado por el presente trabajo. Todo esto avala la efectividad de la vacuna y la estrategia de vacunación con VA-MENGOC BC® implementada en Cuba como una experiencia única en el mundo. Un hecho trascendental es que por primera vez el Comité Global Asesor para la Seguridad de Vacunas reconoce la seguridad de las vacunas vesículas de membrana externa contra meningococo B basados en su aplicación en Cuba, Francia, Nueva Zelanda y Noruega (World Health Organization [b], 2008).

El fenotipo de *N. meningitidis* de mayor circulación en Cuba desde 1979 es el B: 4: P1.19, 15 (Sosa y col, 2001; Martínez y col, 2006) y la vacuna cubana está

diseñada contra el mismo. Otros serogrupos epidemiogénicos (A, C, Y, W135) no circulan en este país desde hace algunos años (Sosa y col, 2001; Martínez y col, 2006).

En el futuro será necesario observar con atención el comportamiento de la meningitis meningocócica en Cuba, considerando que la vacunación está dirigida a los serogrupos B y C y que existe la posibilidad de emergencia de algún otro serogrupo o el surgimiento de nuevas cepas mutantes (Maiden y Caugant, 2006). Estudios recientes revelan importantes cambios en la circulación de los complejos clonales de *N. meningitidis* en Cuba, luego de la aplicación mantenida de VA-MENGOC BC® durante más de veinte años. La frecuencia y diversidad de los complejos clonales hipervirulentos (ST-32 y ST-41/44) en enfermos y portadores disminuye en los últimos años y son reemplazados por el complejo ST-53 (Climent y col, 2010). Este cambio de los complejos clonales puede ocasionar variaciones en el comportamiento de la morbilidad y mortalidad de la EM en Cuba.

En esta tesis, el sexo no fue una condición importante para la morbilidad por estas infecciones durante el período analizado, por ser las tasas muy similares. No obstante, hubo un discreto predominio de la incidencia en los varones sobre las hembras, pero sin grandes diferencias.

Sobre este particular, hay autores que señalan diferencias entre los géneros (Winther y col, 2008; Rossi y col, 2009; Mosavi-Jarrahi y col, 2009) y otros no (Bonthius y col, 2002). Las diferencias se atribuyen a la interacción con otras personas (por ejemplo la relación de las madres con sus hijos pequeños) y a

conductas de riesgo, más que a cuestiones ligadas al género (Hussein y col, 2000; Whyte y col, 2005).

El archipiélago cubano es largo y estrecho y existen trabajos que describen (Ortiz y col, 2006) 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 meningitis neumocócica y meningocócica en esa zona del país. Durante la epidemia de EM en la década de los años 80, momento en que disponía de un diagnostico fortalecido en la red de salud, las tasas en las provincias y municipios del centro del país eran también superiores al resto (Valcárcel y col, 1991).

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) (Ortiz y col, 2006). En este estudio se definió por primera vez la estacionalidad de los agentes causales de MB en Cuba a partir de la fecha de inicio de los síntomas. En los primeros cuatro meses de año (enero-abril) se constató un predominio de la meningitis neumocócica, descrito también por algunos autores (Dowell y col, 2003; Ortiz y col, 2008; Ampofo y col, 2008, Traore y col, 2009, Gessner y col 2010). Sin embargo otros describen cambios estacionales bimodales para los meses de octubre y marzo (Campagne y col, 1999; Kaltoft y col, 2000; Theodoridou y col, 2007). Estas diferencias pueden corresponderse con las particularidades climáticas existentes en cada región geográfica.

La enfermedad invasiva por Hib parece tener un patrón de temporada bifásico (Glaxo Smith Kline, 2005). En EEUU se señala que la incidencia máxima ocurre en septiembre-diciembre y marzo-mayo, mientras que, en Tailandia esta se presenta en enero-marzo y septiembre-diciembre (Glaxo Smith Kline, 2005). Se desconoce la razón para este comportamiento; pero pudiera estar relacionado con un incremento del número de nacimientos en ese período o con la escolarización de los hermanos mayores que introducen y hacen circular *H. influenzae* entre los miembros del hogar (Glaxo Smith Kline, 2005). En Cuba, la inmunización contra Hib desde hace más de 10 años, disminuye de forma importante la cantidad de casos clínicos y como consecuencia se modifica el comportamiento natural de este microorganismo, por lo que no fue posible demostrar un patrón estacional. El patrón estacional para algunas enfermedades puede modificarse a otros más complejos como un efecto de la inmunidad adquirida a partir de la vacunación (Earn y col, 2000, Pedersen, 2010).

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 (Collier, 1992; Block y col, 1993; Rosenstein y col, 2001; Lindsay y col, 2002), aunque otros relacionan el incremento estacional con una disminución de la humedad (Magoni y col, 2006; Grassly y Fraser, 2006) o con los meses secos en el hemisferio norte (Fisman y col, 2007; Kinlin y col, 2009). En algunos países de África, donde está bien identificada la relación existente entre el clima y las epidemias, se observa un incremento de la EM hacia mediados de febrero, momento en que los vientos del Harmattan, (secos, cálidos

y con una alta carga de polvo) son más fuertes en el África sub-sahariana (Molesworth y col, 2003; Sultán y col, 2005; Mueller y col, 2010). Como consecuencia de estas condiciones de humedad baja, vientos secos y altos niveles de polvo en el aire, ocurre una desecación de las mucosas del tracto respiratorio superior, que facilita la entrada y diseminación de la *N. meningitidis* (Van Deuren y col, 2000). Durante estas condiciones del ambiente también se señala un incremento de la razón enfermos/portadores (Greenwood [a], 2006).

En Norteamérica, los cambios agudos por la reducción en la radiación ambiental ultravioleta se relacionan con el incremento estacional de la EM, a través de la disminución de la supervivencia y virulencia de *N. meningitidis* (Kinlin y col, 2009).

A partir del análisis de la meningitis meningocócica en Cuba se demostraron incrementos estacionales durante los meses de octubre, agosto y marzo en orden decreciente. Previamente se observaban incrementos en los menores de un año durante los meses de enero y marzo (Rico y col, 1996), señalamiento que no coincide totalmente con los resultados de esta tesis, ya que no se constató ningún pico en el mes de enero, pero sí en marzo. En 1991, Valcárcel y col (1991) analizan la serie de casos de EM en Cuba entre 1978 y 1984 y también observan el incremento de casos en el mes de octubre, mes que se corresponde con el período de transición de la estación húmeda a la seca, pero que coincide además, con el inicio del curso escolar, cuando miles de niños y adolescentes se reúnen y mantienen un contacto íntimo entre ellos al compartir el mismo ambiente en las instituciones educacionales. La conjunción de las condiciones climáticas, sociales y ambientales puede contribuir decisivamente al incremento

de la incidencia de la enfermedad durante el mes de octubre (Grassly y Fraser, 2006).

Otros autores consideran que algunos fenómenos sociales (migraciones, peregrinajes y otras), las tasas de portadores, las coberturas vacunales, la inmunidad de la población y la introducción de nuevas cepas, son factores condicionantes para la aparición de enfermedades infecciosas como la MB en algunas épocas del año (Mensah y col, 2001; Thomson y col, 2006; Grassly y Fraser, 2006; Cuevas y col, 2007; Leimkugel y col, 2007, Yaka y col, 2008). Algunos señalan la influencia de la interacción de los microorganismos entre ellos mismos en la dinámica de las infecciones estacionales a través de diversos mecanismos (Rohani y col, 2003; Lello y col, 2004). Esas complicadas interacciones pueden conducir a patrones estacionales no predecibles por el análisis particular de cada infección de forma aislada (Rohani y col, 2003). También es importante considerar los efectos de la variabilidad y el cambio climático a nivel local y global, que podrían causar modificaciones substanciales del comportamiento de la MB a corto y largo plazo (Palmgren, 2009). En términos generales, en Cuba se observa una expansión del verano y una contracción de la duración del invierno, traducidos en un aumento de la temperatura, de la sequía y las alteraciones en la distribución espacio-temporal del régimen pluviométrico todo lo cual, incide de forma evidente en el comportamiento de la MB (Ortiz y col, 2008)

Las meningitis causadas por los principales agentes etiológicos son enfermedades de transmisión respiratoria y pueden favorecerse por algunas condiciones del microambiente como la asistencia a las instituciones

preescolares, el hacinamiento, el contacto íntimo de personas, y la pobre ventilación (World Health Organization [a], 1998; Tan, 2002).

La proporción de hacinamiento en los dormitorios de los casos de meningitis por meningocócica superó la de los otros agentes, sobre todo en los adolescentes. La aglomeración se reconoce como una condición de alto riesgo para la transmisión de la MB (Baltimore y col, 2001), sobre todo, cuando existe hacinamiento en los locales y cuando el número de personas por dormitorios supera ciertos límites permisibles (Baker y col, 2000; McCall y col, 2004).

En general, las escuelas con un régimen de internado favorecen el contacto íntimo entre los educandos, al compartir diversos espacios en su actividad diaria, sobre todo en los dormitorios (Rosenstein y col, 2001), donde además no siempre se cumplen las regulaciones higiénicas recomendadas (Taboada y Aguilar, 2008), existentes en Cuba desde hace más de veinte años (Ministerio de Educación [a y b], 1986).

Neumococo como Hib son bacterias de reconocida patogenicidad y virulencia, responsables de casos aislados y brotes limitados en sitios con aglomeración o hacinamiento de personas tales como las escuelas e instituciones preescolares, hogares con muchos niños, instituciones para cuidados prolongados, campamentos militares, cárceles, hospitales y comunidades cerradas (Lynch y col, 2010; Greenwood[b], 2006). Para la ocurrencia de brotes es muy importante la tasa de portadores de estas bacterias en la comunidad y su edad. En algunas instituciones infantiles donde se reportan brotes de meningitis neumocócica y por Hib, las tasas de portadores de Hib han alcanzado hasta 70,0% (Karlsson y col, 2008) y 50,0% (Li y col, 1993), respectivamente.

En este estudio se reportaron casos aislados de meningitis neumocócica y por Hib, y aunque hubo asociación de la asistencia a escuelas de becarios con la meningitis, esta fue muy esporádica, lo que evidenció un escaso potencial epidémico en nuestro contexto. Sin embargo, recientemente se notifican epidemias de meningitis neumocócicas en países africanos, con un comportamiento muy similar a las epidemias por meningococo (Leimkugel y col, 2005; Greenwood[b], 2006; Yaro y col, 2006).

Las instituciones preescolares se consideran ambientes de riesgo para la MB (Deutch y col 2004), por la cantidad de niños que asisten a las mismas, el hacinamiento y la edad (Zemliková y col, 2006). En las instituciones de este tipo donde se describen brotes, las tasas de portadores de meningococo oscilan entre 5,0-10,0% (Dery y Hasbun, 2007). En Cuba, la mayoría de estas instituciones tienen un régimen de seminternado y los niños no pernoctan; solo duermen las siestas en las que permanecen muy cerca uno del otro durante un período de tiempo variable (por lo regular una o dos horas). Además, en estas edades el contacto para el juego y otras actividades es íntimo, lo que favorece el intercambio de las microgotas de saliva y secreciones respiratorias.

En el presente estudio la meningitis meningocócica fue la única que mostró asociación entre la asistencia a las instituciones preescolares y la enfermedad, aunque solo en un año. Además, la frecuencia de la asociación de la asistencia a las escuelas primarias y secundarias básicas internas fue mayor que para los otros agentes etiológicos, a pesar de que todos estos grupos de edad estaban vacunados contra este microorganismo con altas coberturas nacionales. Condiciones como la mayor proporción de hacinamiento en los dormitorios, la

disminución potencial de la protección al transcurrir un largo período después de aplicada la última dosis de vacuna, sin refuerzo, así como el reconocido potencial epidémico de *N. meningitidis* (Valcárcel y col, 1991; World Health Organization[a], 1998; Greenwood[a], 2006) y el hecho de que los adolescentes constituyen la fuente más común de transmisión a la comunidad (Pelton, 2009), podrían explicar estas observaciones. A pesar de esto, se mantiene una baja incidencia de la meningitis meningocócica en Cuba, como consecuencia de la vacunación con VA-MENGOC BC® y de las altas coberturas alcanzadas desde hace 20 años.

Este éxito, también se extiende a la meningitis por Hib, microorganismo contra el cual se vacuna en Cuba desde hace más de 10 años, lo que mantiene las tasas muy bajas y cercanas a la eliminación.

La interacción entre el huésped y el agente infeccioso puede progresar de forma rápida a la muerte durante el curso de una enfermedad infecciosa, algo que ocurre con bastante frecuencia en la MB, debido su severidad y a los graves daños que provoca en el SNC. De las meningitis por los tres principales agentes etiológicos, la ocasionada por neumococo fue la más letal, duplicando las cifras de Hib y triplicando las de meningococo.

En Cuba la letalidad de la meningitis neumocócica en los niños menores de cinco años fue muy inferior a la letalidad global estimada (59,0%) por O'Brien y col (2009) a partir de los datos publicados por distintos autores. En un estudio de 20 años en EEUU (Stanek y Mufson, 1999), señala una letalidad general entre 10,0 y 60,0%, que en los menores de cinco años fue muy inferior (8,3%) a la observada en los adultos (36,8%). En general, la letalidad tiende a ser mayor en

los adultos y ancianos con relación a los niños (Urwin y col, 1996, Laguna del Estal [b] y col, 2010), comportamiento que también se observó en Cuba durante el período analizado, aunque tanto en los niños como en los adultos, las cifras que se detectaron en este trabajo de tesis, fueron más altas que las descritas en países con altos ingresos económicos (Dagan, 1994).

La letalidad de la meningitis por Hib durante el período analizado fue inferior a la cifra global de 43,0% descrita para los niños menores de cinco años, aunque esta varía según las regiones: las Américas, Europa y Pacífico Occidental (27,0%), África (hasta 67,0%) (Watt y col, 2009), pero otros describen una letalidad más baja en este grupo de edad (4,0%) (Ladhani y col, 2010), con cifras mayores en los adultos y ancianos (Dworkin y col, 2007; Ladhani y col, 2010). La letalidad superior al 25,0% observada en los mayores de 11 años, pudiera ser el efecto de la reducción drástica de la incidencia al ocurrir muy pocos casos y fallecer inevitablemente algunos de estos.

En el presente estudio, se observó una letalidad por meningitis meningocócica inferior a la causada por neumococo y Hib, porcentaje que se corresponde con las cifras descritas en los países de altos ingresos económicos (próxima al 10,0%) (Rosenstein y col, 2001, Goldacre y col, 2003; World Health Organization[b], 2009). El comportamiento de la letalidad detectado en esta tesis, puede estar relacionado con los cambios causados por la vacunación contra *N. meningitidis* y con la circulación de clones menos letales desde hace algún tiempo (Climent y col, 2010). Algunos autores señalan que las vacunas contra los principales agentes etiológicos de MB reducen el índice de hospitalizaciones y la letalidad (Tsai y col, 2008).

La evolución de la MB hacia la muerte puede estar influida por múltiples factores: problemas de salud de base del individuo, las prácticas de remisión de los enfermos a los hospitales, la calidad de la atención médica recibida, el tratamiento oportuno, el comportamiento de la población en la demanda de atención médica entre otros (Baker y col, 2005; Lagos y col, 2008; O'Brien y col, 2009; Deloria-Knoll y col, 2009). Aunque se reconoce la relación entre la mortalidad y la demora en recibir atención médica (Nadel y col, 1998; Khwannimit y col, 2004; Hui y col, 2005), no abunda la bibliografía que defina un intervalo de tiempo óptimo para que los enfermos por MB reciban atención médica. Para algunos autores una demora de 48 horas para iniciar el tratamiento se asocia significativamente con una evolución desfavorable (Dzupova y col, 2009). En un meta-análisis de 22 estudios (4 707 pacientes) donde evalúan el intervalo entre el inicio de los síntomas de MB y el tratamiento, pudo observarse que el retraso inapropiado de la terapia incrementó el riesgo de una evolución desfavorable (Radetsky, 1992). En Grecia, Karanika y col (2009), observan que la media del tiempo desde el comienzo de los síntomas y el ingreso hospitalario es de 42,2 horas. Con los criterios adoptados para el presente trabajo, de manera general, no se apreció una asociación entre el retraso en recibir atención médica y la hospitalización de los enfermos de MB con el desenlace fatal y se evidenció que tanto la consulta médica como el ingreso recibidos fueron oportunos, a pesar de que en 1998, la información que aportaron algunas provincias sobre el momento del inicio de los síntomas, la primera consulta médica y el ingreso hospitalario, fue incompleta.

La letalidad para la meningitis neumocócica y por Hib observada en el presente estudio fue superior a la esperada, considerando las características y acciones del SNS cubano, que garantiza el acceso gratuito de toda la población a una atención médica de calidad óptima y a las acciones de prevención y control para la MB (Pérez y col, 1999; Castro y Cuellar, 2009). Otros factores, como el pobre reconocimiento de la enfermedad en los adultos y ancianos, algunas condiciones de salud y comórbidas, la virulencia de las cepas, entre otros, pudieron influir en el desenlace fatal de algunos casos de MB, no fueron objeto de estudio en esta investigación.

En Cuba, las meningitis por Hib y meningococo no constituyen en la actualidad un importante problema de salud, a partir del éxito de las vacunaciones implementadas en este país. La meningitis neumocócica persiste como el problema esencial y aún pendiente de prevención por vacunas en Cuba, hasta tanto sea económicamente viable. Futuras investigaciones permitirán evaluar el impacto de nuevas intervenciones, y monitorear el efecto de las ya implementadas con los datos disponibles. También habrá que observar con mucha atención los cambios en el comportamiento y la circulación de los agentes etiológicos. Especial atención deberá dedicarse al estudio de algunos problemas relacionados con la letalidad y la asistencia médica.

# VI. CONCLUSIONES

## VI. Conclusiones

- La tendencia de la MB por los principales agentes ha sido descendente, con un pronóstico de la incidencia muy bajo para los próximos años. No hubo diferencias substanciales de la incidencia por sexo.
- *S. pneumoniae* fue el principal y más letal agente etiológico. Afecta particularmente a las edades extremas de la vida, sobre todo a los menores de un año.
- La meningitis neumocócica y meningocócica mostraron un patrón estacional en diferentes épocas del año: la primera durante los primeros cuatro meses y la segunda en marzo, agosto y octubre. La mayor incidencia de ambas se observó en algunos municipios de la región central del país.
- La asistencia a las escuelas primarias y secundarias básicas con un régimen de internado se asocia a una mayor ocurrencia de la meningitis meningocócica en los niños y adolescentes.
- La edad mayor de 49 años, *S. pneumoniae* y Hib están asociados a la muerte por MB; el retraso en la consulta médica y el ingreso hospitalario mostraron una asociación más débil para el desenlace fatal.
- Por el efecto de la vacunación específica contra Hib, la incidencia de meningitis por esta bacteria disminuyó de manera sustancial y dejó de ser un importante problema de salud. La meningitis meningocócica tampoco constituye un problema de salud después de 20 años de vacunación contra este microorganismo.

# VII. RECOMENDACIONES

## VII. Recomendaciones

- Dar a conocer a las autoridades competentes los resultados de esta investigación.
- Debe comenzar cuanto antes la vacunación contra *S. pneumoniae*, priorizando a los niños menores de un año y las personas mayores de 60 años.
- Promover la investigación de las causas de alta letalidad, en especial para la meningitis neumocócica y por Hib, dirigida a insuficiencias en la atención médica, manejo de los casos y virulencia de las cepas circulantes.
- A pesar de los éxitos alcanzados en el PNPCSNI, se debe continuar el monitoreo de la MB para identificar los cambios oportunamente y contribuir a definir las nuevas estrategias.

# VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## VIII. Referencias bibliográficas


- Adegbola RA, Secka O, Lahai G, Lloyd-Evans N, Njie A, Usen S, et al. Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) disease from The Gambia after the introduction of routine immunisation with a Hib conjugate vaccine: a prospective study. Lancet. 2005;366:144-50.
- Advisory Committee on Immunization Practices. Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines-Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR. 2010;60 (3):72-6.
- Alcalá B, Arreaza L, Salcedo C, Uría MJ, Fuente LDL, Vázquez JA. Capsule switching among C:2b:P1.2,5 Meningococcal epidemic strains after mass immunization campaign, Spain. Emerg Infect Dis 2002; 8 (12): 1512-14.
- Alvarado AT, Castillo LM. Meningitis bacteriana. Revista Medicina Legal de Costa Rica. 2006;23(1):129-42.
- Ampofo K, Bender J, Sheng X, Korgenski K, Daly J, Pavia AT, et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. Pediatrics. 2008;122(2):229-37.
- Attia J, Hatala R, Cook DJ, Wong JG. The rational clinical examination: does this adult patient have acute meningitis?. JAMA. 1999;282(2):175-81.
- Auranen K, Mehtala J, Tanskanen A, Kaltoft MS. Between-strain competition in acquisition and clearance of pneumococcal carriage-epidemiologic evidence from a longitudinal study of day-care children. Am J Epidemiol. 2010;171:169-76.

- Azzari C, Resti M. Reduction of Carriage and Transmission of *Streptococcus pneumoniae:* The Beneficial "Side Effect" of Pneumococcal Conjugate Vaccine. Clinical Infectious Diseases 2008; 47:997-9.
- Ba O, Fleming JA, Dieye Y, Mutombo B, Ba M, Fafa M. Hospital surveillance of childhood bacterial meningitis in Senegal and the introduction of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine Am J Trop Med Hyg. 2010;83(6):1330-5.
- Bajanca P, Canica M. Emergence of nonencapsulated and encapsulated non-b-type invasive *Haemophilus influenzae* isolates in Portugal (1989-2001). J Clin Microbiol. 2004;42:807-1.
- Baker CI, Barrozo CP, Ryan MAK, Pearse LA, Russell KL. Fatal meningitis in a previously healthy young adult caused by *Streptococcus pneumoniae* serotype 38: an emerging serotype? BMC Infect Dis. 2005. [citado el 24 de julio de 2010];5:38. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/130
- Baker M, McNicholas A, Garrett N, Jones N, Stewart J, Koberstein V, et al. Household crowding a major risk factor for epidemic meningococcal disease in Auckland children. Pediatr Infect Dis J. 2000;(10):983-90.
- Baltimore RS, Jenson HB. Meningococcal vaccine: new recommendations for immunization of college freshmen. Curr Opin Pediatr. 2001;13:47-50.
- Baquero-Artigao F, Vecino R, del Castillo F. Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica: Meningitis bacteriana. 2008. [citado el 14 de marzo de 2010]. Disponible en: http://www.aeped.es/protocolos/

- Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. BMJ. 2001;323:1-5.
- Bermúdez JD, Segura JV, Vercher E. Predicción bayesiana en series temporales: modelo de Holt-Winters. 2010. [citado el 23 de septiembre de 2010]. Disponible en: http://www.uv.es/gudo/GUDO3/LIBRO-GUDO3/p13-Bermudez-et-al.pdf
- Bilukha OO, Rosenstein N. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of meningococcal diseases and meningococcal disease and college students. MMWR. 2000;49(RR-7):11-20
- Bisgard KM, Kao A, Leake J, Sterbel PM, Perkins BA, Wharton M. *Haemophilus influenzae* invasive disease in the United States, 1994-1995: near disappearance of a vaccine-preventable childhood disease. Emerg Infect Dis. 1998,4:229-38.
- Block C, Roitman M, Bogokowsky B, Meizlin S, Slater PE. Forty years of meningococcal disease in Israel: 1951-1990. Clin Infect Dis. 1993;17:126-32.
- Bonthius DJ, Bahri K. Meningitis and encephalitis in children: an update. Neurol Clin N Am. 2002;20:1013-38.
- Bovell F, Embree J. Bacterial meningitis. Current Treatment Options in Infectious Diseases. 2002;4:485-90.
- Bruzzone R, Dubois-Dalcq M, Grau GE, Griffin DE, Kristensson K. Infectious diseases of the nervous system: pathogenesis and worldwide

impact. BMC Proceedings 2008 [citado el 20 de mayo de 2010];2(Suppl 1):1. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1753-6561/2/S1/I1

- Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousséini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. Bull World Health Organ. 1999;77:499-508.
- Castañeda E, Agudelo C, Regueira M, Corso A, de Cunto Brandileone M, Brandão A, et al. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries: A SIREVA II Project, 2000-2005. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(9):265-70.
- Castro BL, Cuellar R. Indicadores de salud infantil en Cuba. Rev Cubana Pediatr. 2009;81(Sup):20-4.
- Cedeño A, Colmenarez J, Contreras MJ, Cáceres JL. Diagnóstico etiológico de Meningitis Bacteriana en lactantes: Hospital "José María Benitez", La Victoria, Venezuela. Comunidad y Salud. 2008;6(1):1-6.
- Centers for Disease Control and Prevention[a]. Continued shortage of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugates vaccines and potential implications for Hib surveillance-United States, 2008. MMWR. 2008; 57:1252-5.
- Centers for Disease Control and Prevention[b]. Vaccine preventable disease surveillance manual. 4th ed. Atlanta: CDC; 2008 [citado el 17 de mayo de 2010]. Disponible en:http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/front-portion.pdf
- Centers for Disease Control and Prevention. *Haemophilus influenzae*. En: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 7th ed.

Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2003:96-114.

- Centers for Disease Control and Prevention. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in five young children, Minnesota, 2008. MMWR. 2009;58(3):58-60.
- Chiavetta L, Chávez E, Ruzic A, Mollerach M, Regueira M. Vigilancia de *Neisseria meningitidis* en Argentina, 1993-2005: distribución de serogrupos, serotipos y serosubtipos causantes de enfermedad invasiva. Rev Argentina Microbiol. 2007;39:21-7.
- Choi C. Bacterial meningitis in aging adults. Clin Infect Dis. 2001, 33:1380-5.
- Chotmongkol V, Techoruangwiwat C. Community acquired bacterial meningitis in adults. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2000, 31: 506-8.
- Claesson BA. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenza* type b disease in Scandinavia. Vaccine. 1993;11:30-3.
- Climent Y, Yero D, Martinez I, Martín A, Jolley KA, Sotolongo F, et al. Clonal distribution of disease-associated and healthy carrier isolates of *Neisseria meningitidis* between 1983 and 2005 in Cuba. J Clin Microbiol. 2010;48(3):802-10.
- Collier CG. Weather conditions prior to major outbreaks of meningococcal meningitis in the United Kingdom. Int J Biometeorol. 1992;36(1):18-29.
- Commission of the European Communities. Surveillance network for invasive *Neisseria meningitidis* in Europe-1999-2000. Final report. 2001.

[citado el 12 de agosto de 2010]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2001/com_diseases/fp_commdis_2001_exs_26b_en.pdf

- Córdova L. Meningoencefalitis purulenta: estudio clínico y etiológico [tesis de Especialista de Primer Grado en Pediatría]. La Habana; 1972.
- Cowgill KD, Ndiritu M, Nyiro J, Slack MP, Chiphatsi S, Ismail A, et al. Effectiveness of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine introduction into routine childhood immunization in Kenya. JAMA. 2006;296:671-8.
- Cuevas LE, Jeanne I, Molesworth A, Bell M, Savory EC, Connor SJ, et al. Risk mapping and early warning systems for the control of meningitis in Africa. Vaccine. 2007;25:12-7.
- Dagan RA. Two yeas prospective: nationwide study to determine the epidemilogy and impact of childhood *Haemophilus influenzae* type b infection in Israel: the pediatric bacteremia and meningitis group. Clin Infect Dis. 1992;15(4):720-5.
- Dagan RA. Epidemiology of pediatric meningitis caused by *Haemophilus influenzae B, Streptococcus pneumoniae*, and *Neisseria meningitidis* in Israel. Isr J Med Sci. 1994;30:351-5.
- Dagan RA, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin G concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. J Infect Dis. 2005;192:367-76.

- Danovaro-Holliday MC, Garcia S, de Quadros C, Tambini G, Andrus JK. Progress in vaccination against *Haemophilus influenzae* type b in the Americas. PLoS Med. 2008 [citado el 14 de septiembre de 2010];5(4):e87. Disponible en: http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0050087
- Davila S, Wright VJ, Khor CC, Sim KS, Binder A, Breunis WB, et al. Genomewide association studies identifies variants in the CFH region associated with host susceptibility to meningococcal disease. Nat Genet. 2010;42(9):772-6.
- Deloria-Knoll MD, Moïsi JC, Muhib FB, Wonodi CB, Lee EH, Grant L, et al. Standardizing surveillance of pneumococcal disease. Clin Infect Dis. 2009;48:37-48.
- Dery MA, Hasbun R. Changing epidemiology of bacterial meningitis. Curr Infect Dis Rep. 2007;9:301-7.
- Deutch S, Labouriau R, Schonheyeder HC, Ostergaard L, Norgard B, Sorensen HT. Crowding as a risk factor of meningococcal disease in Danish preschool children: a nationwide population-based case-control study. Scand J Infect Dis. 2004;36(1):20-3.
- De Voer RM, van der Klis FRM, Niers LEM, Rijkers GT, Berbers GAM. Absence of *Neisseria meningitidis s*erogroup C-specific antibodies during the first year of life in The Netherlands: an age group at risk? Clin Vaccine Immunol. 2009;16(10):1521-3.

- Díaz JM, Catalán L, Urrutia MT, Prado V, Ledermann W, Mendoza C, et al. Tendencias en la etiología de la meningitis bacteriana aguda en niños chilenos, período 1989-1998: impacto de la vacuna anti-*H. influenzae* tipo b (Hib). Rev Med Chile. 2001;129(7):719-26.
- Dowell SF, Whitney CG, Wright C, Rose CE, Schuchat A. Seasonal patterns of invasive pneumococcal disease. Emerg Infect Dis. 2003;9(5): 73-9.
- Dueger EL, Asturias EJ, Halsey NA, Guatemala Pediatric Bacterial Surveillance Working Group. Culture-and antigen-negative meningitis in Guatemalan children. Rev Panam Salud Pública. 2008;24(4):248–55.
- Dworkin MS, Park L, Borchardt SM. The changing epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae d*isease, especially in persons ≥65 years old. Clin Infect Dis. 2007;44:810-6.
- Dzupova O, Rozsypal H, Prochazka B, Benes J. Acute bacterial meningitis in adults: Predictors of outcome. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2009;41: 5:348-54.
- Earn DJD, Rohani P, Bolker BM, Grenfell BT. A simple model for complex dynamical transitions in epidemics. Science. 2000;287:667-70.
- Escribano JC, Ramos, MC, Pérez P. Meningitis (I). Concepto. Clasificación. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Diagnóstico. Medicine. 2003;08 (97):5227-32.
- El Bashir H, Laundy M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis. Arch Dis Child. 2003;88:615-20.

- Fisman DN. Seasonality of infectious diseases. Annu Rev Public Health. 2007;28:127-43.
- Flexner S. The results of serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. J Exp Med. 1913:553-76.
- Foster C, Nadel S. New therapies and vaccines in bacterial meningitis. Expert Opin Investig Drugs. 2002;11(8):1-10.
- Galeano LA, Echeverry ML. Efectividad de una vacuna antimeningocócica en una cohorte de Itagui, Colombia, 1995. Bol Epidemiol Antioquia. 1995;20:28.
- Galloway Y, Stehr-Green P, McNicholas A, O'Hallahan J. Use of an observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. Int J Epidemiol. 2009;38(2):413-8.
- Garcia S, Levine OS, Cherian T, Gabastou JM, Andrus J. The Working Group Members. Pneumococcal disease and vaccination in the Americas: an agenda for accelerated vaccine introduction. Rev Panam Salud Pública. 2006;19(5):340-8.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TC, Horan TH, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. Am J Infect Control. 1988; 16:128-40.
- Gardner P. Prevention of Meningococcal Disease. N Engl J Med. 2006;355:1466-73.
- Gatica R. Meningitis bacteriana. México: INSP; 2001. [citado el 23 de junio de 2010]. Disponible en: http://www.inso.mx/salvia/9711/sal97113.html

- Gessner BD, Mueller JE, Yaro S. African meningitis belt pneumococcal disease epidemiology indicates a need for an effective serotype 1 containing vaccine, including for older children and adults. BMC Infect Dis. 2010 [citado el 14 de agosto de 2010];10:22. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/22
- Glaxo Smith Kline Public Site. *Haemophilus influenzae* type b. 2005 [citado el 23 de junio de 2010]. Disponible en: http://www.worldwidevaccines.com/haemophilus%20sp/disease.asp
- Goldacre MJ, Roberts SE Yeates D. Case fatality rates for meningococcal disease inan English population, 1963-98: database study. BMJ. 2003; 327:596-7.
- González M, Valcárcel M, Galindo MA. Inmunizaciones en Cuba. Rev Cubana Pediatr. 2009;81:48-52.
- Gorrotxategui P, Iturrioz A. Vacuna conjugada contra el neumococo. ¿Es una prevención universal adecuada de la enfermedad neumocócica? Rev Pediatr Aten Primaria. 2010;12:443-55.
- Gorse GJ, Thrupp LD, Nudleman KL, Wyle FA, Havkins B, Cesario TC. Bacterial meningitis in the elderly. Arch Intern Med 1984, 144:1603-7.
- Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. Proc R Soc B. 2006;273:2541-50.
- Greenwood B[a]. 100 years of epidemic meningitis in West Africa: has anything changed?. Trop Med Intern Health. 2006;11(6):773-80.
- Greenwood B[b]. Pneumococcal meningitis epidemics in Africa. Clin Infect Dis. 2006;43:701-3.

- Greenwood B. Selective primary health care: strategies for control of disease in the developing world: acute bacterial meningitis. Rev Infect Dis. 1984;6:374-89.
- Hanna JN. Impact of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccination on Hib meningitis in children in Far North Queensland, 1989 to 2003. Commun Dis Intell. 2004;28:255-7.
- Harrison L, Pelton SI, Wilder-Smith A, Holst J, Safadi MAP, Vázquez J, et al. The Global Meningococcal Initiative: Recommendations for reducing the global burden of meningococcal disease. Vaccine. 2011;29:3363-71.
- Heyman D. El control de las enfermedades transmisibles. 18ª ed. Washington, D.C.: OPS; 2005. Publicación Científico y Técnica; 613.
- Hjuler T, Wohlfahrt J, Simonsen J, Kaltoft MS, Koch A, Kamper-Jorgensen M, et al. Perinatal and crowding-related risk factors for invasive pneumococcal disease in infants and young children: a population-based case-control study. Clin Infect Dis. 2007;44:1051-6.
- Holmes JD, Martin D, Ramsay C, Ypma E, Osters P. Combined administration of serogroup B meningococcal vaccine and conjugated serogroup C meningococcal vaccine is safe and immunogenic in college students. Epidemiol Infect. 2008;136:790-9.
- Holmlund E, Quiambao B, Ollgren J, Nohynek H, Kayhty H. Development of natural antibodies to pneumococcal surface protein A, pneumococcal surface adhesin A and pneumolysin in Filipino pregnant women and their infants in relation to pneumococcal carriage. Vaccine. 2006;24:57-65.

- Horemans J. Classification of bacterial meningitis subtypes in Cuba. [Thesis for Master in Applied Statistics]. La Habana; 2009.
- Hui A, Ng K, Tong P, Mok V, Chow K, Wu A, et al. Bacterial meningitis in Hong Kong: 10-years' experience. Clin Neurol Neurosurg. 2005;107:366-70.
- Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis: a 12 year review. Medicine. 2000;79:360-8.
- Hviid A, Melbye M. Impact of routine vaccination with a conjugate *Haemophilus influenzae* type b vaccine. Vaccine. 2004;22:378-82.
- Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiología médica. 18ª ed. México, DF: El manual Moderno; 2005.
- Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Rossi PG, Borgia P. *Streptococcus pneumoniae* in Western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. Lancet Infect Dis. 2006;6:405-10.
- Jesse S, Steinacker P, Lehnert S, Sdzuj M, Cepek L, Tumani H, et al. A proteomic approach for the diagnosis of bacterial meningitis. PLoS One. 2010 [citado el 24 de agosto de 2010];5(4);e10079. Disponible en: http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0010079
- Jiménez JF, Gázquez JC, Sánchez R. La capacidad predictiva en los métodos Box-Jenkins y Holt-Winters: una aplicación al sector turístico. Revista Europea de Dirección y Economía de la Empresa. 2006; 15(3):185-98.

- Kalies H, Grote V, Siedler A, Grondahl B, Schmitt HJ, von Kries R. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive Haemophilus influenzae type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. Vaccine. 2008;26:2545-52.
- Kalies H, Siedler A, Gröndahl B, Grote V, Milde-Busch A, Kries R. Invasive *Haemophilus influenzae* infections in Germany: impact of non-type b serotypes in the post-vaccine era. BMC Infect Dis. 2009 [citado el 25 de mayo de 2010];9:45. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/45
- Kaltoft MS, Zeuthen N, Konradsen HB. Epidemiology of invasive pneumococcal infections in children aged 0-6 years in Denmark. Acta Paediatr. 2000;89(suppl):3-10.
- Karanika M, Vasilopoulou VA, Katsioulis AT, Papastergiou P, Theodoridou MN, Hadjichristodoulou CS. Diagnostic clinical and laboratory findings in response to predetermining bacterial pathogen: data from the Meningitis Registry. PLoS One. 2009 [ citado el 13 de febrero de 2010];4(7):e6426. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714179/pdf/pone.0006426.pdf
- Karlsson D, Jansson A, Henriques-Normark B, Nilsson P. An individual-based network model to evaluate interventions for controlling pneumococcal transmission. BMC Infect Dis. 2008 [citado el 12 de mayo de 2010];8:83. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/83

- Kim KS. Neurological diseases: pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. Nat Rev Neurosci. 2003;4(5):376-85.
- Kim KS. Mechanisms of microbial traversal of the blood–brain barrier. Nat Rev. 2008;6:625-34.
- Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. Lancet Infect Dis. 2010;10:32-42.
- Kinlin LM, Spain CV, Ng V, Johnson CC, White ANJ, Fisman DN. Environmental exposures and invasive meningococcal disease: an evaluation of effects on varying time scales. Am J Epidemiol. 2009;169: 588-95.
- Khwannimit B, Chayakul P, Geater A. Acute bacterial meningitis in adults: A 20 year review. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004;35:886-92.
- Klemets P, Lyytikainen O, Ruutu P, Ollgren J, Nuorti JP. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: Implications for prevention strategies. BMC Infectious Diseases. 2008 [citado el 20 de mayo de 2010];8:96. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/8/96
- Kristiansen BE, Tveten Y, Jenkins A. Which contacts of patients with meningococcal disease carry the pathogenic strain of *Neisseria meningitidis*? A population based study. BMJ. 1998; 317: 621-25.
- Kriz P, Giorgini D, Musilek M, Larribe M, Taha MK. Microevolution through DNA exchange among strains of *Neisseria meningitidis* isolated during an outbreak in the Czech Republic. Res Microbiol 1999; 150:273-80.

- Ladhani S, Slack MPE, Heath PT, von Gottberg A, Chandra M, Ramsay ME, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease, Europe, 1996–2006. Emerg Infect Dis. 2010;16(3):455-83.
- Lagos R, Muñoz A, San Martin O, Maldonado A, Hormazabal JC, Blackwelder WC, et al. Age-and serotype-specific pediatric invasive pneumococcal disease: insights from systematic surveillance in Santiago, Chile, 1994-2007. J Infect Dis. 2008;198:1809-17.
- Laguna del Estal P[a], García-Montero P, Agud-Fernández M, López-Cano M, Castañeda-Pastor A, García-Zubiri C. Meningitis bacteriana por bacilos gramnegativos en adultos. Rev Neurol. 2010; 50:458-62.
- Laguna Del Estal P[b], García-Madero R, Gil-Navarro M, García-Zubiri C, Agud-Fernández M. Meningitis aguda bacteriana en ancianos. Rev Clin Esp. 2010;210 (2):57-64.
- Law DK, Lorange M, Ringuette L, Dion R, Giguere M, Henderson AM. Invasive meningococcal disease in Quebec, Canada, due to an emerging clone of ST-269 serogroup B meningococci with serotype antigen 17 and serosubtype antigen P1.19 (B:17:P1.19). J Clin Microbiol. 2006;44:2743-9.
- Lee EH, Corcino M, Moore A, Garib Z, Peña C, Sánchez J, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine on bacterial meningitis in the Dominican Republic. Rev Panam Salud Publica. 2008; 24(3):161-8.
- Leiberman A, Dagan R, Leibovitz E, Yagupsky P, Fliss DM. The bacteriology of the nasopharynx in childhood. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1999;49:151-3.

- Leimkugel J, Hodgson A, Forgor AA, Pflüger V, Dangy J-P, et al. Clonal waves of *Neisseria* colonisation and disease in the African meningitis belt: eight-year longitudinal study in Northern Ghana. PLoS Med. 2007 [citado el 23 de junio de 2010];4(3):e101. Disponible en: http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.0040101
- Leimkugel J, Forgor AA, Gagneux S, Pfluger V, Flierl C, Awine E, et al. An outbreak of serotype 1 *Streptococcus pneumoniae* meningitis in northern Ghana with features that is characteristic of *Neisseria meningitidis* epidemics. J Infect Dis. 2005;192:192-9.
- Lello J, Boag B, Fenton A, Stevenson IR, Hudson, PJ. Competition and mutualism among the gut helminths of a mammalian host. Nature. 2004; 428:840-4.
- Levine OS, Cherian T, Hajjeh R, Knoll MD. Progress and future challenges in coordinated surveillance and detection of pneumococcal and Hib disease in developing countries. Clin Infect Dis. 2009;48:33-6.
- Levy D. Meningitis causada por neumococos. Enciclopedia médica en español. VeriMed Healthcare Network; 2004. [citado el 13 de junio de 2010]. Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000607.htm
- Li KI, Dashefsky B, Wald ER. *Haemophilus influenzae* type b colonization in household contacts of infected and colonized children enrolled in day care. Pediatrics. 1986;78:15-20.

- Lindsay AP, Hope V, Marshall RJ, Salinger J. Meningococcal disease and meteorological conditions in Auckland, New Zealand. Aust N Z J Public Health. 2002;26(3):212-8.
- Lingappa JR, Rosenstein N, Zell ER, Shutt KA, Schuchat A, Perkins BA, Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team. Surveillance for meningococcal disease and strategies for use of conjugate meningococcal vaccines in the United States.Vaccine. 2001;19:4566-75.
- Lipstich M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. Emerg Infect Dis. 1999;5:336-45.
- Lynch JP III, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology, risk factors, and strategies for prevention. Semin Respir Crit Care Med. 2009; 30:189-209.
- Lynch JP III, Zhanel GG. *Streptococcus pneumoniae*: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines. Curr Opin Pulm Med. 2010;16(3):217-25.
- Magoni M, Matteelli A, Signorini L, Francesco D. Do environmental factors influence the occurrence of acute meningitis in industrialized countries?: an epidemic of varying aetiology in Northern Italy. Eur J Epidemiol. 2006; 21(6):465-8.
- Mai NTH, Chau TTH, Thwaites G, Chuong LV, Sink DX, Nghia HDT, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2007;357:2431-40.

- Maiden MCJ, Caugant DA. The population biology of *Neisseria meningitidis*: implications for meningococcal disease epidemiology and control. En: Frosch M, Maiden MCJ, Wiley-VCH, editores. Handbook of meningococcal disease. Germany: Verlag; 2006. p. 17-34.
- Martínez E, Maciques R, González I, Moreno N, Rivera EG. Transplacental immunity to meningococcus B. Rev Cubana Pediatr. 1990;62(5):692-8.
- Martínez I, Sierra G, Núñez N, Izquierdo L, Climen Y, Mirabal M. Caracterización fenotípica de cepas invasivas de *Neisseria meningitidis* aisladas en Cuba durante 20 años. VacciMonitor. 2006;15(1): 8-16.
- Martínez JA. Estudio bacteriológico de 340 casos de meningitis purulenta en la infancia. Rev Cubana Lab Clin. 1947;12:257-70.
- McCall BJ, Neill AS, Young MM. Risk factors for invasive meningococcal disease in southern Queensland, 2000-2001. Intern Med J. 2004; 34(8):464-8.
- McConnell A, Tan B, Scheifele D, Halperin S, Vaudry W, Law B, et al. Invasive infections caused by *Haemophilus influenzae* serotypes in twelve Canadian IMPACT centers, 1996-2001. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26:1025-31.
- McCrea W, Xie J, Marrs CF, Gilsdorf JR. Prevalence of genetic differences in phosphorylcholine expression between nontypeable *Haemophilus influenzae* and *Haemophilus haemolyticus*. BMC Microbiol. 2010 [citado el 14 de octubre de 2010];10:286. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2180/10/286.

- Mehlhorn A, Sucher B. An overview of bacterial meningitis. US Pharm. 2005;30(8):3-12.
- Melegaro A, Choi YH, George R, Edmunds WJ, Miller E, Gay NJ. Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease. BMC Infect Dis. 2010 [citado el 5 de marzo de 2010];10:90. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/90
- Mensah N, Binka F, Genton B. Risk factors for meningococcal meningitis in northern Ghana. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001;95:477-80.
- Miller LG, Choi C. Meningitis in older patients: how to diagnose and treat a deadly infection. Geriatrics. 1997; 52(8): 43-4, 47-50, 55.
- Ministerio de Educación[a]. Sistema Nacional de Educación. Reglamento de salud para la educación primaria y media: documento normativo para el Sistema Nacional de Educación. La Habana: MINED; 1986.
- Ministerio de Educación[b]. Reglamento de Salud de los Círculos Infantiles. Documento Normativo para el Sistema Nacional de Educación. La Habana: MINED; 1986.
- Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. Programa de prevención y control de la infección intrahospitalaria. La Habana: MINSAP; 1996.
- Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. Programa Nacional de Inmunización. La Habana: MINSAP; 1997.

- Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Epidemiología. Programa de Vacunación contra *Haemophilus influenzae* en la República de Cuba. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública; 1998.
- Molesworth AM, Cuevas LE, Connor SJ, Morse AP, Thomson MC. Environmental risk and meningitis epidemics in Africa. Emerg Infect Dis. 2003;9:1287-93.
- Morris SK, Moss WJ, Halsey N. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and eff ectiveness. Lancet Infect Dis. 2008;8:435-43.
- Morse SS. Global infectious disease surveillance and health intelligence. Health Affairs. 2007;26(4):1069-77.
- Mosavi-Jarrahi A, Esteghamati A, Asgari F, Heidarnia M, Mousavi-Jarrahi Y, Goya M. Temporal analysis of the incidence of meningitis in the Tehran metropolitan area, 1999-2005. Population Health Metrics. 2009 [citado el 13 de mayo de 2010];7:19. Disponible en: http://www.pophealthmetrics.com/content/7/1/19
- Moxon ER, Rappuoli R. *Haemophilus influenzae* infections and whooping cough. En: Moxon ER, editor. Modern vaccines-current practice and new approaches. London: Edward Arnold; 1990. p. 100-13.
- Mudhune S, Wamae M. Report on invasive disease and mMeningitis due to *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumonia* from The Network for Surveillance of Pneumococcal Diseases in the East African Region (netSPEAR). Clin Infect Dis. 2009;48(2):147-52.

- Mueller JE, Gessner BD. A hypothetical explanatory model for meningococcal meningitis in the African meningitis belt. Int J Infect Dis. 2010;14(7):553-9.
- Muganga N, Uwimana J, Fidele N, Gahimbare L, Gessner BD, Mueller JE, et al. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine impact against purulent meningitis in Rwanda. Vaccine. 2007;25:7001-5.
- Nadel S, Britto J, Booy R, Maconochie I, Habibi P, Levin M. Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. Accid Emerg Med. 1998;15:298-303.
- Obaro SK, Deubzer HE, Newman VO, Adegbola RA, Greenwood BM, Henderson DC. Serotype-specific pneumococcal antibodies in breast milk of Gambian women immunized with a pneumococcal polysaccharide vaccine during pregnancy. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:1023-9.
- O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. Lancet. 2009;374:893-902.
- Oficina Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Cuba. Notas Metodológicas 2008. Edición 2009. Capitulo 18: Educación. [citado el 14 de octubre de 2010] Disponible en: http://www.one.cu/aec2008/datos/Notas%20Metodologicas.pdf
- Okoko JB, Wesumperuma HL, Hart CA. The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in a rural West African population. Trop Med Int Health. 2001;6:529-34.

- Ortiz PL, Pérez AE, Rivero A, León N, Díaz M, Pérez A. Assessment of Human vulnerability to climate variability and change in Cuba. Environmental Health Perspectives. 2006;114:1942-9.
- Ortiz PL, Pérez AE, Rivero A, Pérez A, Cangas JR, Lecha LB. La variabilidad y el cambio climático en Cuba: potenciales impactos en la salud humana. Rev Cubana Salud Pública. 2008 [citado el 13 de mayo de 2010]; 34 (1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Ortiz PL, Pérez AE, Rivero A, Díaz M. Pronóstico bioclimático, Enero 2009. Bol IPK. 2008 [citado el 12 de febrero de 2010];18(52). Disponible en: http://www.ipk.sld.cu/bolepid4/bol52-08.htm
- Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB™: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. Vaccine. 2005;23:2191-6.
- Panamerican Health Organization. *Haemophilus influenza* tipo b: Epidemiología y Prevención. [citado el 28 de marzo de 2007] Disponible: http://www.paho.org/spanish/hvp/hvi/hvp_hib_epidprev.htm
- Palmgren H. Meningococcal disease and climate. Global Health Action. 2009 [citado el 14 de mayo de 2010]. Disponible en: http://www.globalhealthaction.net/index.php/gha/article/view/2061/2519
- Papavasileiou K, Papavasileiou E, Tzanakaki G, Voyatzi A, Kremastinou J, Chatzipanagiotou S. Acute Bacterial Meningitis Cases Diagnosed by

Culture and PCR in a Children's Hospital Throughout a 9-Year Period (2000–2008) in Athens, Greece. Mol Diagn Ther. 2011;15 (2):109-13.

- Park IH, Pritchard DG, Cartee R, Brandao A, Brandileone MC, Nahm MH. Discovery of a new capsular serotype (6C) within serogroup 6 of Streptococcus pneumoniae. J Clin Microbiol. 2007;45:1225-33.
- Pedersen TI, Howitz M, Ostergaard C. Clinical characteristics of *Haemophilus influenzae* meningitis in Denmark in the post-vaccination era. Clin Microbiol Infect. 2010;16:439-46.
- Peltola H. Meningococcal disease: still with us. Rev Infect Dis. 1983;5:71-91.
- Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b disease at the beginning of the 21st century: global analysis of the disease burden 25 years after the use of the polysaccharide vaccine and a decade after the advent of conjugates. Clin Microbiol Rev. 2000;13:302-17.
- Pelton SI. Prevention of Invasive Meningococcal Disease in the United States. Pediatr Infect Dis J. 2009;28:329-32.
- Pérez AE, de la Fuente L, Seuc A. Carga de enfermedad por meningitis bacteriana, Cuba 2006. Rev Cubana Med Trop. 2011;63(3):246-52.
- Pérez A, Dickinson F, Baly A, Martínez R. The epidemiological impact of antimeningococcal B vaccination in Cuba. Men Inst Oswaldo Cruz 1999; 94 (4): 433-40.
- Pérez A, Rodríguez M, Toledo I, Molina N, de la Fuente L, Abad Y, et al. Connotación de la Meningitis Bacteriana sin especificar agente en la población cubana, 1998-2007. Informe Científico-Técnico. IPK. 2008.

- Pfeiffer R. Die aetiologie der influenza. Z Hyg Infektionskr. 1893;13:357-86.
- Piédrola Gil G. Medicina preventiva y salud pública. 10ª ed. Barcelona: Masson; 2000.
- Pilishvili T, Noggle B, Moore MR. Vaccine Preventable Disease Surveillance Manual. Pneumococcal Disease: Chapter 11, 4th ed. EEUU, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2008 [citado el 10 de diciembre de 2010]. Disponible en: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt11-pneumo.htm
- Pineli Simoes LL, Andrade ALSS, Laval CA, Oliveira RM, Silva AS, Martelli CMT, et al. Impact of *Haemophilus influenzae* b (Hib) vaccination on meningitis in Central Brazil. Rev Saude Pública. 2004;38(5):664-70.
- Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. JAMA. 2006;295:1668-74.
- Prado V. Conceptos microbiológicos de *Streptococcus pneumoniae.* Rev Chile Infectol. 2001;18(Supl. 1):6-9.
- Quintana I, Sotolongo F, Llop A, Cuevas I, Martínez N, Velázquez JC, et al. Programa nacional de prevención y control de los síndromes neurológicos infecciosos. La Habana: MINSAP; 1999.
- Racloz VN, Luiz SJD. The elusive meningococcal meningitis serogroup: a systematic review of serogroup B epidemiology. BMC Infect Dis. 2010 [citado el 23 de abril de 2010];10:175. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/175

- Radetsky M. Duration of symptoms and outcome in bacterial meningitis: an analysis of causation and the implications of a delay in diagnosis. Pediatr Infect Dis J. 1992;11(9):694-97.
- Rico O, Bravo J, Díaz M. Effectiveness of VAMENGOC-BC from 0 to 5 years old in Cuba: first year of observation. Rev Cubana Med Trop. 1994;46:94-8.
- Rico O, Jiménez R, Pereira C. Enfermedad meningocócica y VA-MENGOC BC en menores de 1 año, Cuba, 1983 a 1991. Rev Cubana Med Trop. 1996;48(1):34-9.
- Robert NP. Bacterial meningitis and inflammation: inflammatory diseases and infection. Curr Opin Neurol. 2006;19(4):369-73.
- Rohani P, Keeling MJ, Grenfell BT. The interplay between determinism and stochasticity in childhood diseases. Am Nat. 2002;159:469-81.
- Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med. 2001;344:1378-88.
- Roos K. Acute bacterial meningitis. Sem Neurol. 2000;20:293-306.
- Rossi PG, Mantovani J, Ferroni E, Forcina A, Stanghellini E, Curtale F, et al. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of an integrated surveillance system. BMC Infect Dis. 2009 [citado el 14 de mayo de 2010] ;9:13. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/130.
- Sacchi CT, De Lemos APS, Camargo MCC. Meningococcal disease caused by *N. meningitidis* serogroup B serotype 4 in São Paulo, Brazil 1990-1996. Rev Inst Med Trop São Paulo. 1998;40:65-70.

- Sáez-Llorens X. Impacto de la infección neumocócica invasora en niños. An Esp Pediatr. 2002;57(5):391-3.
- Sánchez JM, Serrano O, Murga V, Kanaan S, Sabín S, Cuscó MJ. Prevalencia de meningitis neumocócica en la provincia de Salamanca. Bol Pediatr 2010; 50: 277-280.
- Schuchat A, Robinson K, Wenger JD, Harrison LH, Farley M, Reingold AL, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. N Engl J Med. 1997;337:970-6.
- Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcic meningitis with sulfanilamide. JAMA. 1937;108:1407-8.
- Shepard CW, Rosenstein NE, Fischer M, Active Bacterial Core Surveillance Team. Neonatal meningococcal disease in the United States, 1990 to 1999. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:418-22.
- Sierra G, Campa C, García L, Sotolongo F, Izquierdo L, Valcárcel M, et al. Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VA-MENGOCBC against disease caused by serogroup B *Neisseria meningitidis.* En: Atchman M, editor. *Neisseria.* Berlin:Walter Gruyter; 1990. p. 129-34.
- Sierra G, Campa C, Valcárcel M, García L, Izquierdo PL, Sotolongo PF, et al. Vaccine against group B. *Neisseria meningitidis* protection trial and mass vaccination results in Cuba. NIPH Annals. 1991;114:195-210.
- Solbrig MV, Healy JF, Jay CA. Infections of the nervous system. En Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM & Marsden CD, editors. Neurology in Clinical Practice. Boston: Butterworth–Heinemann; 2000. p. 1317-1351.

- Solórzano F, Miranda MG, Diaz RD. Meningoencefalitis bacteriana. Enf Infecc Microbiol. 2002;22(1):2-13.
- Sosa J, Llanes R, Guzmán D, Quintana I, Flores M, Gutierrez O. Typing and susceptibility to penicillin of *Neisseria meningitidis* isolated from patients in Cuba (1993-1999). Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001;96:523-5.
- Sotolongo F, Campa C, Casanueva V, Fajardo EJ, Cuevas I, González N. Cuban Meningococcal BC Vaccine: Experiences & Contributions from 20 Years of Application. MEDICC Review. 2007; 9 (1): 16-22.
- Sow SO, Tapia MD, Diallo S, Keita MM, Sylla M, Onwuchekwa U, et al. *Haemophilus influenza* type b conjugate vaccine introduction in Mali: impact on disease burden and serologic correlate of protection. Am J Trop Med Hyg. 2009;80:1033-8.
- Stanek RJ, Mufson MA. A 20-year epidemiological study of pneumococcal meningitis. Clin Infect Dis. 1999;28:1265-72.
- Stefanelli P, Fazio C, Neri A, Sofia T, Mastrantonio P. First report of capsule replacement among electrophoretic type 37 *Neisseria meningitidis* strains in Italy. J Clin Microbiol. 2003;41(12):57.
- Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. Vaccine. 2009;27:71-7.
- Sultan B, Labadi K, Guégan JF, Janicot S. Climate drives the meningitis epidemics onset in West Africa. PLoS Medicine. 2005 [citado el 2 de octubre de 2010];2(1):43-9. Disponible en: http://www.plosmedicine.org
- Taboada BM, Aguilar J. Salud Escolar: texto básico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008.

- Tamargo I. Caracterización de aislamientos de *Haemophilus influenzae* en Cuba. [Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias de la Salud]. La Habana; 2005.
- Tan T. Prevention of pneumococcal meningitis. Curr Infect Dis Rep. 2002;4:317-23.
- Tang LM, Chen ST, Hsu WC, Lyu RK. Acute bacterial meningitis in adults: a hospital base epidemiological study. Q J Med 1999, 92:719-25.
- Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2008;21(3):519-37.
- Theodoridou MN, Vasilopoulou VA, Atsali EE, Pangalis AM, Mostrou GJ, Syriopoulou VP, et al. Meningitis registry of hospitalized cases in children: epidemiological patterns of acute bacterial meningitis throughout a 32-year period. BMC Infect Dis. 2007 [citado el 18 de agosto de 2010];7. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/7/101
- Thomson MC, Molesworth AM, Djingarey MH, Yameogo KR, Belanger F, Cuevas LE. Potential of environmental models to predict meningitis epidemics in Africa. Trop Med Int Health. 2006;11:781-8.
- Tocheva AS, Jefferies JMC, Christodoulides M, Faust SN, Clarke SC. Increase in Serotype 6C Pneumococcal Carriage, United Kingdom. Emerging Infectious Diseases. 2010; 16(1):154.
- Toraño G, Hernández I, Toledo ME, Baly A, Tamargo I, Carmenate A. Naturally Acquired Immunity to *Haemophilus influenzae* Type B in Healthy Cuban Children. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2004;99(7): 687-89.

- Traore Y, Tameklo TA, Njanpop-Lafourcade BM, Lourd M, Yaro S, Niamba D, et al. Incidence, Seasonality, Age Distribution, and Mortality of Pneumococcal Meningitis in Burkina Faso and Togo. Clinical Infectious Diseases. 2009; 48:181-9.
- Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup. C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet. 2004;364:365-67
- Tsai CJ, Griffin MR, Nuorti P, Grijalva CG. Changing epidemiology of pneumococcal meningitis after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the United States. Clin Infect Dis. 2008;46:1664-72.
- Tsang RSW, Sill ML, Skinner SJ, Law DKS, Zhou J, Wylie J. Characterization of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Manitoba, Canada, 2000–2006: invasive disease due to non–type B strains. Clin Infect Dis. 2007;44:1611-4.
- Tully J, Viner RM, Coen PG, Stuart JM, Zambon M, Peckham C, et al. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study. BMJ. 2006;332(7539):445-50.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39(9):1267-84.
- Urwin G, Yuan MF, Hall LM, Brown K, Efstratiou A, Feldman RA. Pneumococcal meningitis in the North East Thames Region UK: epidemiology and molecular analysis of isolates. Epidemiol Infect. 1996; 117:95-102.

- Valcárcel M, Rodríguez CR, Molinert HT. La enfermedad meningocóccica en Cuba: cronología de una epidemia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1991.
- Van de Beek D, de Gans J, Spanjaard L, Weisfelt M, Reitsma JB, Vermeulen M. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2004;351:1849-59.
- Van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, Wijdicks EF. Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med. 2006;354:44-53.
- Van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. Clin Microbiol Rev. 2000;13:144-66.
- Verma R, Fisher MC. Bacterial Meningitis Vaccines:Not Just for Kids. Current Infectious Disease Reports. 2009;11:302-8.
- Verez-Bencomo V, Fernández-Santana V, Hardy E, Toledo ME, Rodríguez MC, Heynngnezz L, et al. A synthetic capsular polysaccharide vaccine against *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide. Science. 2004;305:522-4.
- Vieusseaux M. Mémoire sur la maladie qui a regné a Génève au printemps de 1805. J Med Chir Pharmacol. 1805;11:163.
- Von Gottberg A, de Gouveia L, Madhi SA, du Plessis M, Quan V, Soma K, et al. Impact of conjugate *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine introduction in South Africa. Bull World Health Organ. 2006;84:811-8.

- Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. Lancet. 2009;374:903-11.
- Weber DJ, Rutala WA. *Streptococcus pneumoniae* infections: microbiology, epidemiology, treatment, and prevention. Medscape. 2003 [citado el 15 de septiembre de 2010]. Disponible en: http://cme.medscape.com/viewarticle/451448
- Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten meningitis cerebrospinalis. Fortschr Med. 1887;5:573.
- Wenger JD, Hightower AW, Facklam RR, Gaventa S, Broome CV, Bacterial Meningitis Study Group. Bacterial meningitis in the United States, 1986: report of a multistate surveillance study. J Infect Dis. 1990;162:1316-23.
- Whyte D, Fitzgerald R, Greally T. Epidemiology of bacterial meningitis in the HSE Mid-Western Area, 1998 to 2005. Health Service Executive Mid-Western Area. 2005 [citado el 14 de agosto de 2010]. Disponible en: http://hse.openrepository.com/hse/handle/10147/43813
- Williams CJ, Willocks LJ, Lake IR, Hunter PR. Geographic correlation between deprivation and risk of meningococcal disease: an ecological study. BMC Public Health. 2004 [citado el 12 de octubre de 2010];4:30. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2458/4/30
- Winther TN, Kristensen TD, Kaltoft MS, Konradsen HB, Knudsen JD, Birthe H. Invasive pneumococcal disease in Danish children, 1996-2007, prior to the introduction of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. Acta Paediatrica. 2008;98(2):328-31.

- World Health Organization[a]. Control of epidemic meningococcal disease: WHO practical guidelines. 2nd ed. Geneva; WHO; 1998.
- World Health Organization[b]. Global Programme for Vaccines and Immunization. The WHO position paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugated vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 1998;73:64-71.
- World Health Organization. WHO recommended surveillance standards. Geneva: WHO; 1999. [citado el 14 de mayo de 2010]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/whocdscsrisr992.pdf
- World Health Organization. Report of a meeting on priorities for pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine development and introduction. 2001. WHO/V&B/01.14. [citado el 15 de septiembre de 2011]. Disponible en: www.who.int/vaccines-documents/
- World Health Organization[a]. Prevention of nosocomial.acquired infections practical guidelines. 2nd edition. 2002. [citado el 14 de mayo de 2010]. Disponible en: www.who.int/csr/.../ES_WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12.pdf
- World Health Organization[b]. Global literature review of *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* invasive disease among children less than five years of age 1980-2005. Immunization, Vaccines and Biologicals. Geneva: WHO; 2002.
- World Health Organization[a]. Recommended surveillance standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva: WHO; 2003. [citado el 14 de mayo de 2010]. Disponible en: http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf.

- World Health Organization[b]. Meningococcal meningitis: fact sheet N°141. 2003. [citado el 10 de mayo 2008; citado del 15 de mayo de 2010]. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/2003/fs141/en/
- World Health Organization[a]. International Classsification of Diseases. Chapter VI. Diseases of the nervous system (G00-G99). Inflammatory diseases of the central nervous system. (G00-G09). 2007. [citado del 19 de octubre de 2010]. Disponible en: http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/
- World Health Organization[b]. World Health Report 2007: A safer future. Geneva: WHO; 2007.
- World Health Organization[a]. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2008; 42 (83): 373-84.
- World Health Organization[b]. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 December 2007. Safety of meningococcal B vaccines. Wkly Epidemiol Rec. 2008;83:42-3.
- World Health Organization[a]. Initiative for vaccine research: bacterial infections. Geneva: WHO; 2009.
- World Health Organization[b]. The pediatric bacterial meningitis surveillance network in WHO's African region, 2001-2008. Wkly Epidemiol Rec. 2009;84:173-84.
- Yaka P, Sultan B, Broutin H, Janicot S, Philippon S, Fourquet N. Relationships between climate and year-to-year variability in meningitis outbreaks: a case study in Burkina Faso and Niger. Int J Health

Geographics. 2008 [citado el 4 de Julio de 2010];7:34. Disponible en: http://www.ij-healthgeographics.com/content/7/1/34

- Yaro S, Lourd M, Traoré Y, Njanpop-Lafourcade BM, Sawadogo A, Sangare L, et al. Epidemiological and molecular characteristics of highly lethal epidemic pneumococcal meningitis in Burkina Faso. Clin Infect Dis. 2006;43:693-700.
- Zemlicová H, Urbáscová P, Adámková V, Motlová J, Lebedová V, Procházka B. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* and *Staphylococcus aureus* isolated from the nasopharynx of healthy children attending day-care centres in the Czech Republic. Epidemiol Infect. 2006;134:1179-87.
- Zwijnenburg PJG, van der Poll T, Roord JJ, van Furth AM. Chemotactic factors in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis. Infect Immun. 2006;74(3):1445-51.

# IX. 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 $1^{ROS}$ SINTOMAS: _____ FECHA $1^{RA}$.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 □ $1^{RA}$ DOSIS: _____ $2^{DA}$ DOSIS: _____
ANTIHEMOFILO □ $1^{RA}$ DOSIS: _____ $2^{DA}$ DOSIS: _____
$3^{RA}$ 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 acápite 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.

# IX. BIBLIOGRAFÍA DEL AUTOR

## IX. Bibliografía del autor

### 10.1.-Bibliografía del autor incluida en la tesis


1. Pérez A, Dickinson F. Resultados del Programa Nacional de Inmunización Antimeningocócica BC en menores de 1 año en Cuba. Revista Cubana de Pediatría 1998; 70(3): 133-40.
2. Dickinson F, Batlle MC. Meningoencefalitis bacterianas y el reemplazo de serotipos. BolIPK 1999; 9(42):333-34.
3. Dickinson F, Pérez A. Meningoencefalitis en Cuba al final del milenio: periodo 1998-1999. Primera parte. BolIPK 2000; 10(43):1-4.
4. Dickinson F, Pérez A. Meningoencefalitis en Cuba al final del milenio: periodo 1998-1999. Segunda parte. BolIPK 2000; 10(44):1-3.
5. Dickinson F. Meningoencefalitis Bacterianas en Cuba. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología 2001; 39(2):86-94.
6. Dickinson F. Meningoencefalitis Bacterianas. BolIPK 2001; 11(23):1-5.
7. Dickinson F, Pérez A, Galindo MA, Quintana I. Impacto de la vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en Cuba. Rev Panam Salud Pública 2001; 10(3): 169-74.
8. Dickinson F, Pérez A. Resultados de la Vigilancia Nacional de las Meningoencefalitis Bacterianas en Cuba, Trienio 1998-2000. BolIPK 2002; 12(23):1-5.
9. Dickinson F, Pérez A. Las meningoencefalitis bacterianas en la población infantil cubana: 1998-2000. Rev Cub Pediatría 2002; 75(2):106-14.
10. Dickinson F, Pérez A. Epidemiología de las meningoencefalitis bacterianas en Cuba, 2002. BolIPK 2002; 13(3):177-181.
11. Dickinson F, Pérez A. Meningoencefalitis bacterianas en el adulto mayor cubano: 1998-2000. Geriátrika 2002; 18(6): 203-9.
12. Dickinson F, Pérez A, Galindo M, Tamargo Isis, Quintana I. Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en Cuba: experiencia e impacto. Revista Latinoamericana de Microbiología 2002; 4 (4).

13. Pérez A, Dickinson F, Quintana I. Behaviour of Pneumococcal meningitis in Cuba during the last years. Revista Latinoamericana de Microbiología 2002; 4 (4): 23.
14. Pérez A, Dickinson F, Tamargo I, Sosa J, Quintana I, Ortiz P et al. Resultados y experiencias de la vigilancia nacional de meningitis bacteriana en Cuba. Biotecnología Aplicada 2003; 20(2):118-22.
15. Dickinson F, Pérez A. Situación epidemiológica de las meningitis bacterianas: Enero-Julio del 2003. BolIPK, 2003: 13(37):289-93.
16. Dickinson F, Pérez A, Sosa J, Tamargo I. Meningitis Bacteriana en menores de 15 años en Cuba: 1998-2002. Sociedad Iberoamericana de Información Científica, Selectas de Infectología [revista en Internet]. 2004 [citado el 16 de abril de 2004] 173. Disponible en: http://www.siicsalud.com/tit/4363.htm/
17. Dickinson F, Pérez A. Meningitis Bacterianas en preescolares y escolares cubanos. I Congreso Ambiente, Escuela y Salud, II Taller Internacional de Salud Escolar y IV Congreso de Ambiente y Salud [CD-ROM]. La Habana: Génesis Multimedia, Prensa Latina; 2004.
18. Dickinson F, Pérez A. Bacterial Meningitis in pediatric population after massive vaccination against *Haemophilus influenzae* type b and *Neisseria meningitidis* serogroup B and C. Int J Infect Dis 2004; 8 Suppl 1: S68.
19. Dickinson FO, Perez AE. Bacterial Meningitis in children and adolescents: an observational study based on the national surveillance system. BMC Infectious Diseases 2005 [citado el 5 de marzo de 2008] 5:103. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/content/5/1/103.
20. Pérez AE, Dickinson FO, Rodriguez M. Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade. BMC Infectious Diseases 2010 [citado el 10 de diciembre de 2010]10:130. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/130.
21. Pérez A, Dickinson F and Llanes R. Invasive meningococcal disease. Cuba 1983-2006 VacciMonitor 2010; 19 (3): 8-12.

## 10.2.-Bibliografía del autor relacionada con el tema de tesis


1. Dickinson F, Pérez A, Rodríguez M. Vacunación Antimeningocócica B-C en un municipio de Ciudad de La Habana: siete años de observación. Revista Panamericana de Infectología 1998; 2(1): 15-20.
2. Pérez A, Ortiz P, Dickinson F, Díaz M, Guevara V. Evaluación de una medida de intervención contra la enfermedad meningocócica en Cuba. BOLIPK 1998; 8(41).
3. Pérez A, Dickinson F, Baly A, Martínez R. The Epidemiological Impact of Antimeningococcal B Vaccination in Cuba. Memorias Instituto Oswaldo Cruz 1999; 94(4):433-40.
4. Pérez A, Dickinson F, Baly A, Martínez R. Repercusión de la vacuna VA-MENGOC-BC sobre la mortalidad por enfermedad meningocócica en Cuba. Rev Panam Infectol 1999; 3(2): 56-61.
5. Pérez A, Dickinson F. Vacuna VA-MENGOC-BC: su repercusión sobre la enfermedad meningocócica en niños de 1 a 4 años. Rev Cub Med Trop 1999;51(3): 189-93.
6. Dickinson F, Pérez A. La Enfermedad Meningocócica:¿un problema de salud para los ancianos? Geriátrika 2 000; 15(4): 15-20.
7. Pérez A, Dickinson F. Situación epidemiológica de la Enfermedad Meningocócica. Cuba 1998-2002 (Informe Técnico).
8. Dickinson F. Epidemia de meningitis meningocócica por serogrupo W135 en Burkina Faso. BolIPK 2003. 13(23):177-181.
9. Batlle MC, Dickinson F, Pérez MF, Tamargo T, Similis A. Meningitis bacteriana y *Pseudomonas aeruginosa*: a propósito de un caso. Rev Cubana Med Trop 2005;57(3).
10. Pérez MF, Batlle MC, González C, Tamargo I, Dickinson F. Meningoencefalitis por *Pseudomonas cepacia.* Rev Cubana Med Trop 2006; 58 (2).
11. Seuc AH, Pérez A, Dickinson F, Ortiz D, Domínguez E. Carga de la meningitis bacteriana en Cuba, año 2000. Rev Cub Salud Pública 2008[citado el 12 de junio de 2009]34(2). Disponible en:

http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662008000200005&lng=en&nrm=iso

12. Rodríguez M, Pérez A, Dickinson F, Toraño G, Toledo I, Feliciano O, Gutiérrez O. Meningitis bacteriana en Cuba, Enero-Junio de 2009 y 2010. Informe preliminar de los datos reportados en las encuestas recibidas. BolIPK 2010; 20 (39): 305.
13. Rodríguez M, Pérez A, Dickinson F, Toledo I, Pérez K, Llanes R, Toraño G. Meningitis bacterianas en Cuba, enero- julio 2008 y 2009. Resultado de las encuestas recibidas desde la semana 1- 30 del 2008 y 2009 (INFORME TÉCNICO al Viceministerio de Higiene y Epidemiología).
14. Rodríguez M, Pérez A, Dickinson F, Toraño G, Toledo I, Feliciano O, Gutiérrez O. Meningitis bacteriana en Cuba, Enero-Junio de 2009 y 2010. Informe preliminar de los datos reportados en las encuestas recibidas. BolIPK 2010; 20 (39): 305.
15. Pérez A, Dickinson F, Rodríguez M. Efectividad de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC® en el primer año de vida, Cuba, 1997-2008. Rev Cubana de Medicina Tropical 2011[citado el 30 de mayo de 2011]63(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol63_2_11/mtr08210.htm

### 10.3.-Eventos científicos donde se han presentado resultados de la tesis

1. Taller Nacional de Síndromes Neurológicos Infecciosos. Ponente: Conferencia sobre E. Meningocócica en Cuba. Instituto Finlay.1997.
2. Consejo de Actividades Científicas del Hospital Docente Clínico-Quirúrgico “10 de Octubre”. Ponente: Meningoencefalitis. HCQ “10 de Octubre”. 1998.
3. Taller Nacional sobre Síndromes Neurológicos Infecciosos. Instituto Finlay. 1998.
4. I Jornada Nacional de Infectología Pediátrica. Mesa redonda: Síndromes Neurológicos Infecciosos; Ponente: Resultados de la vacunación antimeningocócica B-C en Cuba. CIMEQ, 1999.

5. Jornada Gallego-Cubana de salud pública y epidemiología. Impacto de la vacunación contra *H. Influenzae* en Cuba. Ponente. Cuba, 1999.
6. Taller Regional de Síndromes Neurológicos Infecciosos de las Provincias Occidentales. Ponente: situación del reporte y aislamientos de casos de MEB en hospitales de Ciudad de La Habana. Instituto Finlay. Abril del 2000. Cuba.
7. XIV Forum de base de Ciencia y Técnica. Ponente: Enfermedad Meningocócica: 17 años de vigilancia. IPK. 16 de Junio del 2001
8. Infecciosas 2k, II Congreso Internacional de la Enfermedad Meningocócica en la República Dominicana, 1er Congreso Internacional de Enfermedades infecto-contagiosas. Ponente: Meningitis bacterianas en Cuba. R. Dominicana, 2000.
9. Congreso Nacional de Neurociencias Clínicas y II Congreso Internacional de Neurointensivismo. Mesa redonda: Infecciones del SNC en Pediatría. Ponente: Meningitis en niños. P. Convenciones. Julio 2001. Cuba.
10. Convención Internacional "Salud Pública 2002". Epidemiología de las meningoencefalitis bacterianas en los niños cubanos. Ponente. Cuba, 2002.
11. XVI Congreso Latinoamericano de Microbiología, VI Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología, III Congreso Cubano de Medicina Tropical. Evaluación Post-licenciamiento de la vacuna VA-MENGOC-B C y Vacunación contra *Haemophilus influenzae* tipo b en Cuba: experiencia e impacto. Ponente. Cuba, 2002.
12. XIV Forum Nacional de Ciencia y Técnica. "Alerta Epidemiológica de la necesidad de una dosis de refuerzo de la vacuna VA- MENGOC-BC y "Enfermedad Meningocócica: 17 años de vigilancia". Ponente. Cuba, 2002.
13. Taller Provincial de Síndromes Neurológicos Infecciosos. Ponente: Meningitis bacterianas en niños. Ciudad de La Habana. Hosp. "W. Soler", Cuba, Febrero 2004.
14. Taller sobre Estudios de Carga de Enfermedad. IPK. Mayo 2004.
15. XVI Forum de Base de de Ciencia y Técnica, XII Jornada Provincial de Pediatría, V Jornada Interna Quirúrgica y Técnica, V Jornada Hospitalaria de Enfermería Pediátrica del Hospital Pediátrico Universitario "Paquito

González Cueto", Cienfuegos. Ponente: Meningitis neumocócica. Mayo 2004.

16. I Congreso Ambiente, Escuela y Salud, II Taller Internacional de Salud Escolar y IV Congreso de Ambiente y Salud. Ponente: Meningitis bacteriana en Preescolares y escolares cubanos. Palacio de las Convenciones, Cuba 2004.
17. Evaluación Internacional por expertos de la OPS del Programa de Inmunización Cubano. Mesa Redonda sobre Impacto de VA-MENGOC B-C. Salón Lanzarote del Hotel Meliá Habana. Diciembre 2004.
18. II Congreso Internacional de Ciencias Históricas en Venezuela y XII Jornada Nacional de Investigación y docencia en la ciencia de la historia. Ponente: Evolución de las enfermedades de transmisión respiratoria en América Latina: meningitis bacteriana. Barquisimeto, Venezuela del 24-27 de julio de 2007.
19. Congreso 70 Aniversario del IPK, VII Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología, IV Congreso Nacional de Medicina Tropical: Simposio Síndromes Neurológicos Infecciosos. Vigilancia en Cuba: situación de la meningitis neumocócica. 1-4 de junio de 2009, La Habana, Cuba.

### 10.4.-Distinciones científico-técnicas relacionadas con el tema de tesis

1. "Vacuna VA-MENGOC-BC: su repercusión sobre la mortalidad de la enfermedad meningocócica en Cuba":
   - Mención por la investigación científica en el XII Forum Nacional de Ciencia y Técnica, 1998.
2. "Enfermedad Meningocócica: 17 años de vigilancia":
   - Premio Nacional Anual de la Academia de Ciencias de Cuba, 1999.
   - Premio Anual de la Salud Pública en la categoría de investigación aplicada, 2001.
   - Mención en Concurso para el Gran Premio de la Salud Pública, 2001.
   - Ponencia Relevante en el XIV Forum Nacional de Ciencia y Técnica, 2001.

3. “Progresos en la Vigilancia de las meningoencefalitis bacterianas”.
    - Ponencia Relevante en el XIII Forum Municipal de Ciencia y Técnica, 2000.
4. “Resultados del Programa Nacional de inmunización antimeningocócica”:
    - Resultado Relevante Institucional del IPK, 2001.
    - Premio Nacional de la Academia de Ciencias de Cuba, 2002.
    - Mención en XIII Forum de Ciencia y Técnica, 2000.
    - Destacado en el XV Forum Provincial de Ciencia y Técnica, 2003.
    - Destacado en XV Forum Nacional de Ciencia y Técnica, 2003.
5. "Enfoque integral de las Meningitis Bacterianas: más de una década de aportes":
    - Resultado Relevante de la Ciencia en Cuba del IPK, 2010.
    - Premio de la Academia de Ciencias de Cuba, 2010.