

Epidemiología de la meningitis neumocócica en niños cubanos menores de 6 años

Epidemiology of pneumococcal meningitis in Cuban children younger than 6 years

Félix Dickinson Meneses, Misladys Rodríguez Ortega

Departamento de Vigilancia e Investigaciones Epidemiológicas, Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la meningitis neumocócica es una grave amenaza global para los niños pequeños.

Objetivos: describir y evaluar algunas características epidemiológicas de la meningitis neumocócica en menores de seis años, lo cual ofrece un referente para evidenciar los cambios subsecuentes y evaluar el impacto de potenciales intervenciones.

Métodos: se realizó un estudio observacional retrospectivo de 483 casos notificados (1998-2015), a partir de la vigilancia nacional de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad. Se estimó la incidencia y letalidad (grupo de edad y sexo), y casos probablemente incluidos en meningitis con agente no identificado. Se calculó la asociación de la enfermedad y muerte con algunos riesgos.

Resultados: la incidencia de los menores de seis años fue $3,4/10^5$ habitantes, con variaciones anuales. Los lactantes mostraron la mayor incidencia $9,8/10^5$ habitantes especialmente al cuarto, segundo y sexto mes de nacido. Los varones predominaron discretamente sobre las hembras. Hubo asociación no significativa entre la enfermedad y la asistencia a las instituciones infantiles/preescolares solamente en 2003, 2011, 2012 y 2015. La letalidad alcanza el 24,2 %, con cifras más altas en los lactantes (25,8 %). La demora en la consulta médica (≥ 24 horas) no estuvo asociada a la muerte, pero la hospitalización tardía solo mostró asociación en lactantes ($p < 0,05$).

Conclusiones: *S. pneumoniae* es el principal y más letal agente de meningitis bacteriana a nivel comunitario en menores de seis años, especialmente en lactantes. Aunque el número real de casos puede ser mayor que lo reportado, la vigilancia proporciona información indispensable para evaluar el impacto de las futuras intervenciones y los cambios subsecuentes.

Palabras clave: epidemiología; meningitis neumocócica; lactantes; niños; vacunas antineumocócicas conjugadas.

ABSTRACT

Introduction: pneumococcal meningitis is a serious global threat for small children. **Objectives:** to describe and to evaluate some epidemiological characteristics of pneumococcal meningitis in children aged less than 6 years, which offers a referent to show the subsequent changes and to evaluate the impact of potential interventions. **Methods:** a retrospective observational study was conducted in 483 notified cases (1998-2005) based on the national surveillance of community-acquired bacterial meningitis. The incidence and fatality rates (age group and sex) were estimated together with the probably included cases of meningitis caused by unidentified agent. The association of disease and death with some risks was also determined. **Results:** the incidence rate of children younger than 6 years was 3.4/10⁵ pop with yearly variations. The breast-fed infants showed the highest incidence of 9.8/10⁵ pop, particularly at the second, fourth and sixth months of age. Males slightly predominated over the females. There was not significant association between the disease and the day care/pre-school centers just in 2003, 2011, 2012 and 2015. The fatality rate reached 24.2 % with higher figures in breast-fed infants (25.8 %). Delay in having medical consultation (24 hours or more) was not associated to death but the late admission to hospital showed association just in breast-fed infants (p< 0.05). **Conclusions:** *S. pneumoniae* is the main lethal agent for bacterial meningitis at the community level in children aged less than 6 years, particularly in breast-fed ones. Although the actual number of cases may be higher than the reported one, the surveillance provides indispensable information for evaluation of impact of future interventions and subsequent changes.

Keywords: epidemiology; pneumococcal meningitis; breast-fed infants; children; pneumococcal conjugate vaccines.

INTRODUCCIÓN

Streptococcus pneumoniae es la causa más importante y común de infecciones graves adquiridas en la comunidad. El nicho ecológico de *S. pneumoniae* es la nasofaringe de las personas saludables, predominantemente en niños, quienes representan el reservorio principal en la comunidad.¹ Una vez adquirida la bacteria, puede mantenerse el estado de portador durante algún tiempo, y luego es eliminada en un proceso altamente dinámico.² La colonización nasofaríngea es un prerrequisito para la

invasión de sitios estériles y causar la enfermedad neumocócica invasiva (ENI),¹ que incluye neumonía, meningitis, bacteriemia, sepsis y artritis. También puede presentarse en formas no invasivas: bronquitis, conjuntivitis, sinusitis y otitis media aguda.^{2,3}

El riesgo de la enfermedad es mayor en las edades extremas de la vida y en personas con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, enfermedad crónica del pulmón (principalmente asma bronquial), diabetes mellitus, asplenia, anemia falciforme, cáncer, virus de la inmunodeficiencia humana y otras.⁴ A nivel mundial, la meningitis neumocócica (MN) es la causa más grave de meningitis bacteriana adquirida en la comunidad (MBAC) en niños menores de dos años.⁵ La OMS estima que anualmente neumococo causa alrededor de un millón de muertes infantiles.⁶ Por otra parte, los sobrevivientes tienen una alta incidencia de secuelas.⁷ También es preocupante la creciente incidencia de una susceptibilidad disminuida a los antibióticos.⁷

El advenimiento de las vacunas conjugadas antineumocócicas ha permitido la prevención de estas infecciones, y disminuido considerablemente la incidencia en los países donde se han implementado.⁸

Una vigilancia eficiente es decisiva para el monitoreo del comportamiento epidemiológico de estas graves enfermedades. En Cuba, desde 1961, se realiza la vigilancia nacional de la MBAC (VNMBAC); y a partir de 1999, se incorpora como parte del Programa Nacional de Prevención y Control de los Síndromes Neurológicos Infecciosos.⁷

Motivados por la importancia de este tema para el personal de salud del área pediátrica, debido a la gravedad, secuelas y mortalidad que causan estas enfermedades en niños pequeños, así como por la escasez de artículos que aborden esta temática en Cuba, nos propusimos describir y evaluar los aspectos más importantes y novedosos de la epidemiología de la MN en niños menores de seis años.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo basado en la información de la VNMBAC, que abarca desde el 1ro. de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2015. Se incluyeron 483 casos reportados de MN (cuadro clínico compatible con la identificación de *S. pneumoniae* directamente de líquido cefalorraquídeo o la sangre) en menores de seis años, considerando la fecha de inicio de los síntomas.

La incidencia anual y media del período se calculó como el número de casos por 10⁵ habitantes, a partir de los estimados para la población cubana de la Oficina Nacional de Estadísticas (ONE) de Cuba, clasificados en dos grupos: menores de un año y niños de uno a cinco años.

Se calcularon los casos de MN que pudieran estar incluidos en la MBAC con agente no identificado a partir de la fórmula: $\text{Caso}_e = \frac{\epsilon \cdot a}{(\alpha + \beta + \gamma + \delta)}$, donde:

ϵ : casos de MBAC sin agente etiológico identificado

α : casos de MN

β : casos de enfermedad meningocócica

γ : casos de meningitis por *H. influenzae*

δ : casos de meningitis causada por otras bacterias

Para evaluar el riesgo de asistir a instituciones infantiles y preescolares, se conformaron retrospectivamente dos cohortes a partir de los estimados de la ONE, las matrículas de cada curso escolar del Ministerio de Educación y la información de la VNMBAC. Se consideraron expuestos a los niños que asistieron a las instituciones educacionales; y no expuestos, los que no concurren. Esto permitió estimar y comparar la incidencia de la enfermedad en ambos grupos y calcular el Riesgo Relativo (RR) con sus intervalos de confianza (IC) al 95 %, como expresión de la fuerza de asociación, considerando un valor de $p < 0,05$ como significativo (chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher). Se consideró asociación cuando el $RR > 1,6$.

A los efectos de medir el riesgo relacionado con la demora en la consulta médica y el ingreso en el hospital, se definió la primera "cuando el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la consulta con el facultativo fue igual o superior a 24 h". Se consideró la segunda cuando "el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el ingreso en el hospital fue igual o superior a 24 h". La asociación de ambos riesgos con el desenlace fatal, se estimó también mediante el RR y su IC 95 % con $p < 0,05$ considerada como significativa (chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher), considerando asociación cuando el $RR > 1,6$.

La presente investigación fue aprobada por la Comisión Científica del Departamento de Vigilancia e Investigaciones Epidemiológicas del Centro de Investigación, Diagnóstico y Referencia del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Para el análisis de la información se utilizó *Excel 2007*, *EpiInfo 3.4* y *Epidat 3.1*.

RESULTADOS

Entre 1998 y 2015 se reportaron un total de 225 casos de MN en niños < 1 año y 258 en niños de 1-5 años, que sumaron un total de 483, para un promedio de 25 casos anuales ([tabla 1](#)). Durante el período de estudio, la incidencia media en lactantes fue $9,8/10^5$ habitantes, mientras que para niños de 1-5 años fue $2,1/10^5$ habitantes. Cuando consideramos ambos grupos como uno, la incidencia alcanzó $3,4/10^5$ habitantes ([tabla 1](#)). En los lactantes la comparación de la incidencia al comienzo y final del período, evidenció una disminución del 53,5 %, confirmado por la tendencia ($y = -0,579x + 15,35$) (datos no mostrados). En este grupo, la mayor incidencia se observó en el año 2000 ($23,8/10^5$ habitantes) y en 2001 ($15,9/10^5$ habitantes). Las tasas más bajas ocurrieron en 2013 ($3,0/10^5$ habitantes) y 2012 ($3,1/10^5$ habitantes) ([tabla 1](#)).

En los niños de 1-5 años hubo un incremento del 46,7 % en la incidencia, cuando se comparó inicio y final del período, aunque la tendencia demuestra un descenso muy discreto ($y = -0,016x + 2,299$). Hubo incrementos en 2004 ($3,3/10^5$ habitantes), 2000 ($3,0/10^5$ habitantes) y 2015 ($3,1/10^5$ habitantes). La incidencia más baja se observó en 2013 ($0,7/10^5$ habitantes) ([tabla 1](#)).

Tabla 1. Casos, fallecidos, incidencia y letalidad anual de la meningitis neumocócica en menores de seis años según grupos de edades

Años	Grupos de edades											
	<1				1-5				Ambos grupos			
	C	F	I	L	C	F	I	L	C	F	I	L
1998	18	5	12,0	27,8	12	4	1,6	33,3	30	9	3,4	30,0
1999	16	1	10,7	6,3	21	3	2,9	14,3	37	4	4,2	10,8
2000	34	8	23,8	23,5	22	9	3,0	40,9	56	17	6,3	30,4
2001	22	7	15,9	31,8	15	5	2,0	33,3	37	12	4,2	32,4
2002	16	5	11,6	31,3	14	3	1,9	21,4	30	8	3,4	26,7
2003	19	9	14,0	47,4	19	6	2,7	31,6	38	15	4,5	39,5
2004	12	3	9,5	25,0	23	4	3,3	17,4	35	7	4,2	20,0
2005	11	3	8,9	27,3	15	5	2,2	33,3	26	8	3,2	30,8
2006	8	2	7,3	25,0	7	2	1,1	28,6	15	4	2,0	26,7
2007	10	4	8,3	40,0	11	3	1,6	27,3	21	7	2,6	33,3
2008	8	0	7,3	0,0	13	4	2,0	30,8	21	4	2,8	19,0
2009	9	3	8,0	33,3	11	0	1,8	0,0	20	3	2,7	15,0
2010	9	1	7,7	11,1	9	0	1,5	0,0	18	1	2,6	5,6
2011	10	2	8,6	20,0	13	2	2,2	15,4	23	4	3,3	17,4
2012	4	2	3,1	50,0	15	3	2,5	20,0	19	5	2,7	26,3
2013	4	1	3,0	25,0	4	1	0,7	25,0	8	2	1,1	25,0
2014	8	0	6,5	0,0	15	3	2,4	20,0	23	3	3,1	13,0
2015	7	2	5,6	28,6	19	2	3,1	10,5	26	4	3,5	15,4
1998-2015	225	58	9,8	25,8	258	59	2,1	22,9	483	117	3,4	24,2

C: casos; I: incidencia (/10⁵ habitantes); F: fallecidos; L: letalidad (%).

Cuando se comparó la incidencia inicial con la final de ambos grupos de edades como uno solo, fue evidente un discreto incremento del 2,8 %, aunque de forma general, la tendencia es al descenso ($y = -0,127x + 4,522$) (datos no mostrados). La mayor incidencia se apreció en los años 2000 ($6,3/10^5$ habitantes), 2003 ($4,5/10^5$ habitantes), 1999 y 2014, ambos con $4,2/10^5$ habitantes, correspondiéndose con algunos de los incrementos observados en los lactantes y niños de 1-5 años ([tabla 1](#)).

Se estimó que 374 casos (incidencia de $16,3/10^5$ habitantes) de MN en lactantes, pudieran estar incluidos entre los reportados como MBAC con agente etiológico no identificado, bajo el supuesto que su proporción en ese grupo fuera similar a la observada entre los agentes identificados. Esta cifra supera ampliamente a los 225 notificados por la vigilancia. La suma de ambas cantidades incrementaría a 599 los casos que potencialmente pudieran corresponder a MN, para una incidencia de $26,1/10^5$ habitantes (datos no mostrados).

La relación varones/hembras favoreció discretamente a los primeros en todos los grupos. Esta relación resultó de 1,4 para ambos grupos de edades considerados como uno solo, 1,3 en los lactantes y 1,4 en los niños 1-5 años. La incidencia también resultó mayor en los varones en todos los grupos (datos no mostrados).

Se obtuvo información sobre los meses de nacido en 219 lactantes (97,7 %) de 258 afectados de MN, de los cuales, las mayores proporciones se observaron a los cuatro (12,8 %), dos (11,0 %) y seis meses (10,0 %) ([tabla 2](#)). La media de la edad en meses para los casos notificados fue de 5,2 meses (desviación estándar: 3,3), la mediana 5,0 y la moda 4,0 (datos no mostrados). También pudo obtenerse información sobre los días de nacido en los menores de un mes. En este grupo, de 17 casos notificados, tres (17,6 %) tenían entre tres y cinco días de nacido. Los restantes 14 casos (82,3 %) tenían entre nueve y 27 días de nacido (datos no mostrados).

Tabla 2. Casos, fallecidos, proporción de casos y letalidad de la meningitis neumocócica en menores de un año según meses de nacido

Meses de nacido	Casos	%	Fallecidos	Letalidad
Menos de 1 mes	17	7,8	4	25,0
1	14	6,4	3	21,4
2	24	11,0	7	29,2
3	14	6,4	1	7,1
4	28	12,8	4	14,3
5	17	7,8	7	41,2
6	22	10,0	3	13,6
7	20	9,1	4	20,0
8	20	9,1	6	30,0
9	18	8,2	10	55,6
10	10	4,6	3	30,0
11	15	6,8	4	26,7

Se estimó la asociación entre la asistencia a las instituciones infantiles y preescolares con la enfermedad. Solo se observó asociación en los años 2003, 2011, 2012 y 2015, pero en ninguno fue significativa estadísticamente ([tabla 3](#)).

Tabla 3. Asociación entre la asistencia a instituciones infantiles y preescolares, con la meningitis neumocócica en niños de 1-5 años

Años	Expuestos	No expuestos	RR	IC 95 %	Valor de p
1998	2	10	0,8	0,1-3,8	0,03
1999	6	15	1,6	0,5-4,3	0,10
2000	6	16	1,5	0,5-4,1	0,09
2002	4	10	1,6	0,3-5,6	0,10
2003	6	13	1,8	0,5-5,1	0,14
2004	3	20	0,6	0,1-2,0	0,08
2005	2	13	0,6	0,1-2,9	0,06
2006	2	5	1,6	0,1-9,7	0,10
2008	2	11	0,7	0,1-3,3	0,05
2009	3	8	1,4	0,2-5,9	0,08
2011	7	6	3,9	1,1-13,9	0,40
2012	6	9	2,1	0,6-6,8	0,21
2014	4	11	1,2	0,3-4,0	0,04
2015	7	12	1,9	0,6-5,2	0,17
1998-2015	60	198	1,1	0,8-1,5	0,41

*Los años 2001, 2007, 2010 y 2013 no se muestran porque algún valor fue igual a 0 y no permite calcular el RR.

Se notificaron un total de 117 fallecidos entre 1998 y 2015, para un promedio anual de 6,5. Las cifras resultaron muy similares en lactantes (58) y niños de 1-5 años (59). No se reportaron fallecidos en 2008 y 2014 en los menores de un año, ni en 2009 y 2010 en los de 1-5 años ([tabla 1](#)). La letalidad en ambos grupos como uno solo fue 24,2 %; en los menores de un año 25,8 %, y en los de 1-5 años 22,9 %, con algunas variaciones anuales. La mayor cifra de letalidad en lactantes se observó en 2012 (50,0 %) y en los niños de 1-5 años en el 2000 (40,9 %) ([tabla 1](#)).

La comparación de la letalidad a comienzos del período con el final, reveló una disminución en el conjunto de ambos grupos, y en los niños de 1-5 años, con 19,3 y 68,4 % respectivamente, avalado por sus tendencias respectivas ($y = -0,749x + 30,30$; $y = -1,059x + 32,46$). Por el contrario, en los lactantes hubo un incremento de 2,8 %, aunque con una discreta tendencia a la disminución ($y = -0,249x + 27,54$) (datos no mostrados).

En los lactantes, la mayor letalidad se observó a los nueve meses (55,6 %) y a los cinco meses de nacido (41,2 %) ([tabla 2](#)). En los neonatos de entre tres y cinco días de nacido hubo dos fallecidos (66,6 %), mientras que entre nueve y 27 días ocurrieron dos desenlaces fatales (14,3 %) (datos no mostrados).

En el análisis de la relación de la demora en asistir a la consulta médica con la muerte, no hubo asociación ($RR \leq 1,6$) en ningún grupo ([tabla 4](#)). Sin embargo, hubo asociación significativa de la demora en el ingreso hospitalario con la muerte en los

lactantes (RR= 1,9; IC 95 %: 1,1-3,3); no así en los niños 1-5 años, y en ambos grupos considerados como uno solo (RR≤ 1,6) (tabla 4).

Tabla 4. Asociación entre la demora en la consulta médica y la hospitalización, con el desenlace fatal de la meningitis neumocócica en menores de seis años según grupos de edades

Grupos de edades	Demora en la consulta				
	Sí	No	RR	IC 95 %	Valor de p
< 1	38	165	1,3	0,8-2,0	0,32
1-5	53	191	1,5	0,8-2,9	0,25
Ambos	91	356	1,1	0,6-2,1	0,84
Demora del ingreso en el hospital					
< 1	38	165	1,9	1,1-3,3	0,03
1-5	53	191	1,4	0,8-2,3	0,26
Ambos	91	356	1,6	1,1-2,3	0,01

DISCUSIÓN

Se presentan los resultados de 18 años de la vigilancia de la MN en Cuba, lo cual puede contribuir decisivamente en las decisiones relativas a su prevención y control, a pesar de las limitaciones potenciales que pudieran existir y que mencionaremos a continuación.

Primeramente, están las inherentes a la vigilancia con un reporte pasivo. Por otra parte, la identificación de la bacteria causante estuvo alrededor del 50 %, como también ocurre en otras regiones,⁹ lo cual sugiere que en Cuba el número de casos de MN pudiera ser superior al reporte de la VNMBAC. Sobre esta cuestión, se estima que más de 300 casos de MN en lactantes pudieran estar incluidos entre los casos reportados de MBAC con agente etiológico no identificado, lo que incrementaría la incidencia de la enfermedad más allá del doble de la estimada, a partir de los casos reportados exclusivamente.

No obstante, el estudio tiene varias fortalezas importantes. El análisis de la información acumula 18 años de vigilancia, por lo que ofrece una visión más completa y consistente del comportamiento de la enfermedad en el contexto nacional, y permite un tratamiento más profundo de la temática. La VNMBAC garantiza la calidad de la información en área geográfica y población bien definidas; en un país donde cada ciudadano tiene acceso libre, gratuito y por igual a la atención médica, la vacunación y otros servicios de salud.¹⁰

S. pneumoniae ha sido identificado en muchos países y regiones del mundo como el principal agente etiológico causante de MBAC⁵ y muy letal,⁹ especialmente en los menores de dos años,^{5,11} lo cual coincide, de forma general, con los resultados del presente estudio, que señala a los lactantes como el grupo con mayor incidencia, superando a los niños de 1-5 años, que también es considerado otro grupo de alto riesgo.¹² La mayor proporción de casos antes de los siete meses de nacido, con una media alrededor de los cinco meses, puede estar relacionada con la inmadurez del sistema inmune, que conlleva a la incapacidad de respuesta a los antígenos

polisacáridos bacterianos durante esta fase del desarrollo. El primer trimestre de la vida, coincide con el comienzo de la disminución de la protección pasiva por los anticuerpos maternos,¹³ lo que puede incrementar la susceptibilidad a ciertas infecciones bacterianas. Las condiciones que favorecen el curso de las infecciones del sistema nervioso central en los lactantes son diversas. Aunque se plantea que los anticuerpos maternos proporcionan inmunidad pasiva hasta alrededor de los seis meses de nacido, en los niños nacidos pretérmino -o con un bajo peso al nacer- los niveles de anticuerpos pueden estar disminuidos e incrementar el riesgo de padecer ENI. También la condición de tener hermanos mayores puede aumentar el riesgo de enfermar.¹⁴

En el presente estudio solo una discreta proporción de los casos en lactantes ocurren durante el período neonatal, y se observó, además, una alta letalidad, superior a reportes en países de Latinoamérica,^{15,16} aunque inferior a otras regiones.^{17,18} Se señala que, si bien neumococo causa infecciones en este grupo de edad con menor frecuencia, estas pueden asociarse con una elevada mortalidad.^{15,16}

La comparación de la incidencia de los lactantes en los inicios del período con relación al final, evidencia una tendencia a la disminución, a pesar de no haberse implementado aún la vacunación conjugada antineumocócica. Una explicación puede ser el significativo incremento de la incidencia observado durante 1999 y 2000. En 1999 se implementó a menores de dos años en todo el país la vacuna conjugada contra *H. influenzae*, lo cual causó un descenso abrupto de la incidencia de meningitis por esta bacteria,¹⁹ que a su vez amplió el nicho para *S. pneumoniae*, aumentó la probabilidad de su colonización, y por tanto, el riesgo de infección y enfermedad. Este comportamiento ha sido observado y reportado por autores en otras regiones del mundo,^{20,21} y evidencia la complejidad de la ecología de *S. pneumoniae*.

Durante el período de estudio la relación varón/hembra favoreció a los primeros en todos los grupos, lo cual coincidió con estudios de otros investigadores.²² Algunos señalan que esta diferencia puede atribuirse más a conductas de riesgo y a la interacción con otras personas, que a cuestiones ligadas propiamente con el género.²³ Neumococo es una bacteria de reconocida patogenicidad y virulencia, que puede ser responsable de casos aislados y brotes limitados, especialmente cuando ocurre aglomeración y/o hacinamiento de personas en guarderías infantiles, escuelas, instituciones para cuidados prolongados, campamentos militares, cárceles, hospitales, comunidades cerradas y otras.²⁴ Para la ocurrencia de brotes de esta enfermedad es muy importante que la tasa de portadores de esta bacteria supere ciertos límites, ya sea en la comunidad o en algunos grupos de edad en particular. En Italia las tasas de portadores varían de 2,0 al 80,0 %, ²⁵ y en algunas instituciones infantiles donde se han presentado brotes, han alcanzado hasta un 70,0 %. La asistencia a estas instituciones favorece el contacto íntimo entre los educandos, y está asociada a un incremento de la prevalencia de portadores y del riesgo de ENI.²⁶

Entre 1998 y 2015 solo se notifican en Cuba casos aislados de MN y ningún brote familiar o asociado a instituciones infantiles y preescolares, lo que evidencia un escaso potencial epidémico en este contexto. Aunque hubo asociación entre la asistencia a esas instituciones y la enfermedad en algunos años, esta no fue significativa estadísticamente. No obstante, recientemente se han notificado epidemias de MN en países africanos, que han mostrado un comportamiento muy similar a las ocasionadas por meningococo,²⁷ lo cual justifica plenamente mantener la vigilancia estrecha de esta enfermedad en esos ambientes.

La MN está considerada una enfermedad frecuentemente fatal y capaz de causar una letalidad alrededor del 20 %, ²⁸ muy similar a nuestros resultados, aunque otros autores reportan cifras inferiores. ²⁹ Algunas características intrínsecas del huésped y del agente, así como la calidad y oportunidad de la atención médica, pueden influir sobre la letalidad. En el presente estudio pudimos explorar la demora en recibir atención médica y el ingreso en el hospital, ocasión y lugar donde habitualmente se inicia el tratamiento antibiótico empírico al enfermo. En esta enfermedad la atención médica oportuna está reconocida como un factor esencial, que puede condicionar la evolución del paciente hacia el agravamiento, las secuelas o la muerte. ³⁰ A pesar de esto, en nuestro contexto, solo se aprecia la asociación de la demora en el ingreso en el hospital con la muerte en los lactantes, a pesar de estar priorizado este grupo por la familia, la salud pública y la sociedad en general. Estos resultados pueden indicar que, aunque una parte importante de los pacientes acuden oportunamente al médico, algunos no son ingresados en las primeras horas. Será necesario realizar estudios que profundicen en el análisis de las causas y efectos de ese retraso, considerando las condiciones para el acceso a la salud y la calidad de la atención médica existentes en todo el país.

Las vacunas conjugadas antineumocócicas existentes de siete (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F), diez (serotipos de la heptavalente + 1, 5 y 7F) y trece valencias (serotipos de la decavalente + 3, 6A y 9A), cubren la mayoría de los serogrupos y serotipos causantes de ENI en el mundo. ²¹ En Cuba, las proporciones de serogrupos y serotipos de *S. pneumoniae* aislados a partir de la VNMBAC entre los años 2000 y 2011 -y cubiertos por esas vacunas- son 71,4, 60,0 y 53,8 % respectivamente. ⁷ En la actualidad, está en fase de desarrollo una vacuna conjugada antineumocócica cubana. El preparado, de siete valencias (1, 5, 6B, 14, 18C, 19F y 23F), y sintetizado químicamente, está siendo desarrollado en una colaboración multicéntrica, y ya ha pasado satisfactoriamente las fases iniciales de su evaluación en humanos. ^{6,31} Su aplicación en Cuba, con una estrategia basada en la VNMBAC y estableciendo prioridades por grupos de riesgo, regiones, frecuencia y circulación de serogrupos y serotipos, indudablemente tendrá un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad de esta grave enfermedad.

Se concluye que la MN, aunque con un escaso potencial epidémico, constituye desde hace casi dos décadas la causa principal MBAC en niños menores de seis años en Cuba, especialmente en los lactantes, en los que resulta frecuentemente fatal. Esta investigación previa a la introducción de la vacuna conjugada antineumocócica en Cuba, ofrece un referente para evidenciar los cambios en el comportamiento de la enfermedad, favorece la toma de decisiones, y además, permite evaluar el impacto de potenciales intervenciones.

Agradecimientos

Al profesor *Antonio Pérez Rodríguez*, iniciador de las investigaciones en esta temática en Cuba por sus valiosos y útiles comentarios. También a los jefes del Programa Nacional de Prevención y Control de los Síndromes Neurológicos Infecciosos de todas las provincias del país por su inestimable cooperación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simell B, Auranen K, Käyhty H, Goldblatt D, Dagan R, O'Brien KL, et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11:841-55.
2. Abdullahi O, Karani A, Tigoï CC, Mugo D, Kungu S, Wanjiru E, et al. Rates of acquisition and clearance of pneumococcal serotypes in the nasopharynges of children in Kilifi District, Kenya. *J Infect Dis*. 2012;206:1020-9.
3. Hernández S, García JJ, Gene A, Esteva C, del Amo E, Muñoz C. Pneumococcal carriage in children attending a hospital outpatient clinic in the era of pneumococcal conjugate vaccines in Barcelona. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2012;74:258-62.
4. Pelton S, Weycker D, Farkouh R, Strutton D, Shea K, Edelsberg J. Risk of pneumococcal disease in children with chronic medical conditions in the era of pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2014;59(5):615-23.
5. Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Hance LF, Reithinger R, et al. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* [serie en Internet]. 2010 oct [citado 12 de Mayo de 2016];7. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371%2Fjournal.pmed.1000348>
6. World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82:93-104.
7. Dickinson F, Rodríguez M, Toraño G. Pneumococcal meningitis in Cuban children and adolescents: A fifteen years follow up. *Pediatrics Research International Journal* [serie en Internet]. 2015 jun [citado 12 de Mayo de 2016]. Disponible en: <http://www.ibimapublishing.com/journals/PRIJ/2015/596251/a596251.html>
8. Azevedo LCP, Toscano CM, Bierrenbach AL. Bacterial Meningitis in Brazil: Baseline Epidemiologic Assessment of the Decade Prior to the Introduction of Pneumococcal and Meningococcal Vaccines. *PLoS ONE* [serie en Internet]. 2013 jun [citado 12 de Mayo de 2016];8(6). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064524>
9. 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* [serie en Internet]. 2007 [citado el 18 de Mayo de 2016];7. Disponible en: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-7-101>
10. Pérez AE, Dickinson FO, Rodríguez M. Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade. *BMC Infectious Diseases*. 2010;10(130):1-9.
11. Granón SI, Salvi Grabulosa MC, Requeira MM, Fossatti MS, von Specht MH. Pneumococcal meningitis in children under 15 years of age in Misiones (Argentina). Sixteen year's epidemiological surveillance. *Rev Argent Microbiol*. 2014;46(1):14-23.
12. Maimaiti N, Lotfizadeh M, Ahmed Z, Rahimi A, Jadoo SA, Aljunid S. Incidence of pneumococcal meningitis in children less than 5 years age in Malaysia, Singapore and Thailand. *Malaysian Journal of Public Health Medicine*. 2015;15(1):25-9.

13. Martínez E, Maciques R, González I, Moreno N, Rivera EG. Transplacental immunity to *meningococcus B*. Rev Cubana Pediatr. 1990;62(5):692-8.
14. 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.
15. Assandri E, Amorín B, Gesuele JP, Algorta G, Pírez MC. Enfermedad neumocócica invasora en recién nacidos, antes y después de la vacunación universal con vacuna conjugada 7 y 13 valente en Uruguay. Rev Chilena Infectol. 2015;32(2):167-74.
16. Hirose TE, Maluf EM, Rodrigues CO. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile pre and post-introduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. J Pediatr (Rio J). 2015;91(2):130-5.
17. Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, Borrow R, Slack MP, Miller E. Impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in infants younger than 90 days in England and Wales. Clin Infect Dis. 2013;56(5):633-40.
18. Fernández B, Rubio L, Ruiz L, Cuadrado I, Kuder K. *Streptococcus pneumoniae*: The Forgotten Microorganism in Neonatal Sepsis. Fetal and Pediatric Pathology [serie en Internet]. 2015 jun [citado 12 de Mayo de 2016];34(3). Disponible en: <http://www.clinica-santa-elena.org/resources/doc/150604-articulo-neumococo-2931047940810966327.pdf>
19. 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.
20. Sow SO, Tapia MD, Diallo S, Keita MM, Sylla M, Onwuchekwa U, et al. *Haemophilus influenzae* 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.
21. Domenech M, Damián D, Ardanuy C, Liñares J, Fenoll A, García E. Emerging, Non-PCV13 Serotypes 11A and 35B of *Streptococcus pneumoniae* Show High Potential for Biofilm Formation *In Vitro*. PLoS ONE [serie en Internet]. 2015 abr [citado 12 de Mayo de 2016];10(4). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0125636>.
22. Baldovin T, Lazzari R, Russo F, Bertoncillo C, Buja A, Furlan P, et al. A surveillance system of invasive Pneumococcal Disease in North-Easter Italy. Ann Ig. 2015;27:15-24.
23. Hussein AS, Shafran SD. Acute bacterial meningitis: a 12 year review. Medicine. 2000;79:360-8.
24. Peltola V. Pneumococcal meningitis in the era of conjugate vaccines. Acta Paediatrica. 2010;99:1600-1.
25. Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del Grosso M, et al. Pneumococcal Carriage in Young Children One Year after Introduction of the 13-Valent Conjugate Vaccine in Italy. PLoS ONE [serie en Internet]. 2013 oct [citado 12 de Mayo de 2016];8(10). Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076309>.

26. Dunais B, Bruno P, Touboul P, Degand N, Sakarovitch C, Fontas C. Impact of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* Among Children Attending Group Daycare in Southeastern France. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:286-8.

27. 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 Infectious Diseases*. 2010 Feb;10:22.

28. Navarro-Torné A, Gomes Dias J, Hrubá F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Amato Gauci AJ, et al. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerg Infect Dis* [serie en Internet]. 2015 Mar [citado 12 de Mayo de 2016];21(3). Disponible en: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/3/14-0634_article

29. Stockmann C, Ampofo K, Byington CL, Filloux F, Hersh AI, Blaschke AJ, et al. Pneumococcal Meningitis in Children: Epidemiology, Serotypes, and Outcomes From 1997-2010 in Utah. *Pediatrics*. 2013;132(3):421-8.

30. 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.

31. Dotres CP, Puga R, Ricardo Y, Broño CR, Paredes B, Echemendía V, et al. Safety and preliminary immunogenicity of Cuban pneumococcal conjugate vaccine candidate in healthy children: A randomized phase I clinical trial. *Vaccine*. 2014;32:5266-70.

Recibido: 9 de Junio de 2016.

Aprobado: 6 de Julio de 2016.

Félix Dickinson Meneses. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí". Autopista Novia del Mediodía, km 6½, municipio La Lisa. La Habana, Cuba. Correos electrónicos: dickinson@ipk.sld.cu misladys@ipk.sld.cu