

Enfermedad meningocócica. Un estudio de caso control en Ciudad Habana, noviembre 2003-julio 2005

Antonio Pérez^{1*}, Rosa Zamora² y Rolando Pajón³

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí. Autopista Novia del Mediodía Km 6. La Lisa, Ciudad de La Habana. Cuba. PO Box 601. Marianao 13.

²Hospital Aballí. Calzada de 10 de Octubre, Municipio Arroyo. Ciudad de La Habana. Cuba.

³Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB). A.P. 6162, Cubanacán, Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

email: antonio@ipk.sld.cu

Cuba ejecuta un programa de inmunización antimeningocócica desde 1991. El propósito de este estudio fue identificar posibles factores asociados a la ocurrencia de casos en grupos de vacunados. Un total de nueve casos con enfermedad meningocócica (EM) en Ciudad Habana se registraron en el período noviembre de 2003- julio 2005 en menores de 20 años, pero se estudiaron solo 7, por encontrarse uno fuera del país y otro fallecido. Se seleccionaron aleatoriamente 34 controles comunitarios para comparar con los casos e identificar algunos factores de riesgo asociados y evaluar los anticuerpos bactericidas y ELISA existentes contra la proteína de membrana externa del serogrupo B. El 100% de los casos estudiados presentó la forma meningea, con una estadía hospitalaria promedio de 9,8 días y una letalidad de 14,3% (1/7). En el análisis bivariado se encontró la no lactancia materna asociada (OR 3,17 IC95%= 0,44-27,85) a la ocurrencia de la enfermedad, sin significación estadística ($p > 0,05$) por el pequeño universo de estudio. Finalmente, la regresión logística multivariada indicó asociación con la no lactancia materna (OR 3,22 IC95%= 0,52-19,52) con la ocurrencia de la enfermedad, pero igualmente esta no fue significativa. La prueba de Mann Whitney para la comparación de los títulos de anticuerpos para el antígeno B en casos y controles mostró una diferencia muy significativa ($p < 0,01$) a favor de los enfermos, por la respuesta de la memoria inmune a la infección natural. La vacuna cubana es protectora para la enfermedad meningocócica serogrupo BC. En el 57% de los casos de EM los síntomas comenzaron como promedio cuatro años después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna.

Palabras clave: Enfermedad meningocócica, factores asociados, caso-control, VA-MENGOC-BC[®]

Introducción

Neisseria meningitidis (*N. meningitidis*) es una importante causa de serias infecciones bacterianas (meningea, septicemias o ambas) en el mundo (1-3). La mayor parte de las epidemias de enfermedad meningocócica (EM) fueron a los serogrupos A, B, C (4).

En la década de 1980-1990 el serogrupo B causó epidemias en muchos países de América, Europa, Nueva Zelandia y otros, aunque en los últimos años otros serogrupos (Y-W₁₃₅) han tenido alta frecuencia (5, 6). En Cuba a finales de la década del 1970 se inició una epidemia de EM que se extendió durante toda la década de 1980; en su inicio estuvo causada principalmente por el serogrupo C. Por esta situación epidémica a finales de 1979 se realizó una campaña de inmunización con una vacuna francesa contra los serogrupos AC, dirigida a la población menor de 20 años. Posterior a esta medida el ascenso continuó pero a expensas del serogrupo B (7).

Años más tarde se logra una vacuna de producción cubana (VA-MENGOC-BC[®]), preventiva contra esta enfermedad, y desde 1988 hasta abril de 1990 se procedió a vacunar a más del 90% de la población entre 6 meses hasta 19 años de

edad en forma de campaña masiva, con un descenso importante de esta enfermedad. De una tasa de incidencia general máxima de 14,4 casos por cada 100.000 habitantes en el año 1983, se logró una reducción en el año 1992, de 1,4 por cada 100.000 habitantes (8).

De las vacunas existentes en el mundo para la prevención de esta enfermedad, VA-MENGOC-BC[®] es la que hasta el momento ha demostrado una mayor eficacia y efectividad contra el serogrupo B; se aplica desde el año 1991 a todos los menores de un año de edad a través el Programa Nacional de Inmunización, con un esquema de dos dosis a partir de los 3 y 5 meses de edad, y un intervalo mínimo entre 42 días y máximo de 56 días, de acuerdo con lo establecido por el productor (9,10). Por todo lo antes expuesto, existe una alta cobertura vacunal en Cuba y por tanto la ocurrencia actual de enfermos es con frecuencia en población con antecedentes previos de vacunación. La cepa vacunal serogrupo B4 P1.19.15 es la predominante en los aislamientos de pacientes enfermos (11).

Teniendo en cuenta que se registra una ocurrencia de enfermos con EM en niños y adolescentes que habían sido previamente vacunados, se impone la necesidad de realizar

* Doctor en Ciencias de la Salud, Profesor e Investigador Titular y Especialista de II Grado en Epidemiología.

un estudio que permita caracterizar e identificar factores asociados que expliquen este comportamiento y contribuir a reducir las cifras de incidencia a valores de eliminación.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de caso control en menores de 20 años de edad en Ciudad de La Habana. Se consideraron como casos al total de los 9 pacientes con diagnóstico de la EM, reportados y registrados con fecha desde los primeros síntomas, entre 1ro de noviembre de 2003 al 30 de julio de 2005, en el sistema nacional de vigilancia de meningitis bacteriana del Instituto "Pedro Kouri" (IPK) (12).

Fueron seleccionados aleatoriamente cinco controles por caso, entre aquellos que no habían padecido EM o meningitis bacteriana hasta la fecha de realización del estudio y que residieran y fueran atendidos en el mismo consultorio del médico de la familia del caso. Los controles debían tener, además, edades comprendidas entre ± 3 años para los mayores de un año, o alrededor \pm de 4 meses para los lactantes, acorde con la edad del enfermo, respectivamente.

De no existir población con esas características en el mismo consultorio del caso, se seleccionaron del consultorio contiguo. Fueron seleccionados mayor cantidad de controles para garantizar el mínimo necesario de participación y obtener diferencias significativas esperadas dada la baja ocurrencia de casos.

A casos y controles se les llenó un cuestionario en el que se coleccionaron las variables de interés, según los objetivos propuestos en el estudio. La visita y entrevista se realizó a padres o tutores en el domicilio de residencia, así como a médicos y enfermeras de la familia, donde se recolectaron algunos de los datos de las historias clínicas y tarjetas de vacunación. Simultáneamente se les indicó la toma de una muestra de 4 mL de sangre (2 mL suero) para el estudio de anticuerpos bactericidas B y la prueba de ELISA IgG contra la proteína de la membrana externa (PME) de *N. meningitidis* del serogrupo B. No se analizó el estudio para el serogrupo C, pues hasta la fecha de realizado este estudio sólo estaba circulando el serogrupo B en todo el país.

Las muestras de suero fueron conservadas entre 2-4 °C y se trasladaron refrigeradas al Departamento Meningo Recombinante del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), en el curso de cinco días posterior a su extracción. Cada muestra se acompañó de un modelo con datos de identidad, garantizando a su vez su procesamiento a doble ciegas por los investigadores del laboratorio.

Criterios de inclusión

Fueron considerados los casos aquellos inmunizados con la vacuna VA-MENGOC-BC®, mayores de 5 meses de edad,

con cuadro clínico de la EM, confirmados por cultivo bacteriológico de sangre o líquido cefalorraquídeo, en los que se aisló o identificó *N. meningitidis*.

Criterios de exclusión

- Todo caso que no hubiese completado el esquema de dos dosis de vacunación o no hubiese sido vacunado con VA-MENGOC-BC®.
- Personas (casos o controles) que hubieran recibido tratamiento con estimulantes o depresores del sistema inmunológico en los últimos tres meses previos a la enfermedad (para los casos) o a partir del momento de la toma de muestra de suero en controles.

Definición de variables

- Edad cumplida documentada o comprobada con la tarjeta de identidad del menor al momento de la enfermedad (casos) o edad al momento de la encuesta para los controles.
- Antecedentes: alergia, asma bronquial, diabetes mellitus, parasitismo intestinal, estado nutricional, lactancia materna, registrados por el médico de la familia en la historia clínica.

El estado nutricional se valoró según las tablas cubanas de peso para la talla, se consideró bajo peso el que se encontraba por debajo del 10 percentil. La lactancia materna se confirmó con la revisión de la historia clínica del área de salud e interrogatorio a la madre, considerando un factor de riesgo la no lactancia materna, es decir, a los que no lactaron nunca o que lactaron sólo en los primeros tres meses. El tiempo transcurrido desde la fecha de aplicada la última dosis y la fecha de comienzo de la enfermedad se determinaron comparando ambas fechas, por datos recogidos en historia clínica hospitalaria y registro de vacunación del consultorio del médico de familia.

Determinación de anticuerpos: Se midieron en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba los títulos de anticuerpos de las PME contra *N. meningitidis* del serogrupo B por la técnica de anticuerpos bactericidas y el método ELISA.

Para la determinación de anticuerpos bactericidas se utilizó una cepa homóloga de *N. meningitidis* B4: P1.19,15 (CU385/83), mediante el procedimiento descrito por Sotolongo (13), que sigue la metodología del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) Atlanta, Estados Unidos (14). Para el método ELISA indirecto contra proteínas de membrana externa se utilizó el método desarrollado por Ferriol y cols (15), que expresa los resultados en unidades de IgG por mililitro (U/mL). Las muestras con valores de concentración por debajo del límite de detección (700 U/mL) se reportaron como la mitad de este valor (350 U/mL) y fue realizado de la forma siguiente: las placas de cloruro de

polivinilo fueron recubiertas con 10 ug/mL de STA en solución tampón carbonato-bicarbonato 50 Mm, pH 9.6, a 4 °C toda la noche. Después de realizar tres lavados con 0,05% tween 20-PBS (NaCl 100 mM, KCl 2 mM, Na₂HPO₄ 10 Mm, KH₂PO₄ 1 mM, pH 7.2) (PBS-T), se bloqueó con leche descremada al 3% en solución salina fosfatada (PBS) por una h a 37 °C.

Posterior a los lavados se incubaron las placas con los sueros humanos diluidos 1:100 con PBS-T, y se incubaron durante dos h a 37 °C. Las placas se lavaron nuevamente y se incubaron 1 h a 37 °C con anti-IgG humana conjugado a peroxidasa 1:8000 (Amersham). La reacción fue visualizada con el cromógeno o-fenilendiamina (OPD, Sigma) al 0,05% en solución tampón citrato-fosfato 0,1 M, y H₂O₂ al 0,01%. La reacción se detuvo a los 10 min con 2,5 N de H₂SO₄ y la densidad óptica (DO) se leyó en un lector de placa a 492 nm.

El suero control positivo utilizado fue el de un individuo positivo, previamente identificado. Como control negativo se utilizó un suero humano que en la dilución 1:100 no muestra reconocimiento de las proteínas de membrana por ELISA. El título de los sueros en estudio se calculó por un programa de regresión contra el suero patrón. En la evaluación de los títulos bactericidas se realizaron tres réplicas del ensayo, siguiendo el protocolo descrito por Maslanka y cols, 1997 (16).

Para el presente estudio se utilizaron medidas estadísticas descriptivas y analíticas, utilizando tablas de contingencia, estimando el Odds Ratio (Oportunidad relativa o Razón de disparidad) como indicador de asociación que por consenso de expertos para este trabajo se decidió un valor de OR ≥ 2, así como el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) y el valor p para precisar su significación estadística (estimado por Fisher cuando hubiese celdas con valores de 5 o menos).

El valor estimado de OR se consideró con el propósito de encontrar asociaciones significativas para un número bajo de casos, por lo que la relación controles por caso fue seleccionada entre 5:1 para una confiabilidad del 95% y potencia del 80%, y una prevalencia estimada por Statcalc de un 0,25%. Posteriormente a partir de las variables con valores de OR>1 se realizaron corridas con el modelo de

regresión logística multivariada para identificar las que presentaban asociación según lo definido.

Para la comparación de los títulos de anticuerpos bactericidas y ELISA de casos y controles se utilizó la prueba de Mann Whitney con su estadígrafo U y valor de p. Para el procesamiento estadístico correspondiente se utilizaron los paquetes de EPINFO 2000, NCSS 2000.

Consideraciones éticas

El proyecto de investigación fue sometido a la consideración y aprobación de las comisiones científicas de Epidemiología, de Atención Médica, así como a la Comisión de Ética del Instituto “Pedro Kourí”. El proyecto garantizó el consentimiento informado y aprobación escrita por participar voluntariamente a los padres o tutores, así como a los propios niños seleccionados que tuvieran edad para ello. Se les hizo saber los beneficios de su participación.

Resultados

De un total de 9 casos con EM en Ciudad de La Habana, en el período noviembre de 2003-Julio 2005, todos con antecedentes de vacunación previa, sólo fue posible estudiar 7 (77,7%), dado que uno de ellos estaba fuera del país y otro había fallecido. El 100% de los casos estudiados presentó la forma clínica meningea, con una estadía hospitalaria promedio de 9,8 días y una letalidad de 14,28% (1/7). De los siete casos estudiados dos pertenecían al municipio Arroyo, dos al municipio 10 de Octubre, dos a Boyeros, y uno en Habana del Este, sin existir ninguna relación entre ellos. Además, se estudiaron un total de 34 controles, con un promedio de cinco controles por caso, lo que se detalla en la Tabla 1.

Del total de enfermos, 5 (71%) eran mayores de un año y 2 (28,5%) lactantes. Estos últimos tenían 9 meses de edad y los restantes, un caso con 1 año de edad, uno con 4 años; dos de 13 años y uno de 19 años. Al hacer un análisis bivariado con algunos antecedentes previos y características del huésped (Tabla 2), identificamos la no lactancia materna (OR 3,17 IC95% = 0,44-27,85) con asociación según lo

Tabla 1. Enfermedad meningocócica. Casos y controles, distribuidos por municipios y áreas de salud. Ciudad de La Habana, noviembre 2003-Julio 2005.

Municipio	Área de salud	Casos	Controles
	Párraga	1	4
Arroyo	Capri	1	6
10 de Octubre	Luis de la Puente Uceda	2	6
Boyeros	Capdevila	2	14
Habana del Este	Betancourt Neninger	1	4
Total	-	7	34

Tabla 2. Enfermedad meningocócica. Análisis bivariado de algunos de los factores asociados al huésped. Ciudad de La Habana, noviembre 2003-Julio 2005.

Variables	Casos	Controles	OR	IC 95%	Valor de p (Fisher)
Alergia	4	20	0,93	0,14- 6,40	0,6257
Asma Bronquial	3	12	1,38	0,20- 9,23	0,5099
Lactancia materna < 3 meses o no lactancia	5	15	3,17	0,44- 27,85	0,1844
Bajo peso	1	0	indefinido		
Antecedentes de Parasitismo	0	3	0,0	0,00	13,03

IC95%=Intervalo de confianza 95% OR=Odds Ratio

Tabla 3. Enfermedad meningocócica. Análisis multivariado de factores asociados. Ciudad de La Habana, noviembre 2003-Julio 2005.

Variabes	OR	IC-95%	p (Fisher)
Alergia	0,72	0,059-8,88	0,8011
Asma bronquial	1,60	0,13-19,52	0,7091
Lactancia materna <3 meses o no lactancia	3,22	0,52-19,89	0,2067
Bajo peso	0,99	0,95-1.04	0,7557

IC95%=Intervalo de confianza 95% OR=Odds Ratio

Tabla 4. Enfermedad meningocócica. Resultados de la determinación de los títulos de anticuerpos bactericidas B y ELISA contra la PME de serogrupo B de casos y controles*. Ciudad de La Habana, noviembre 2003-julio 2005.

	T. Bactericida B Casos	T. Bactericida B Control	T. ELISA Caso	T. ELISA Control
Caso I				
19 años	2048	256 128 64 16	3987	3927 1631 887 <700
Caso II				
13 años	1024	256 128 128 64 32 16 8 < 4	4233	3728 2623 2328 1871 1755 1657 705 <700
Caso III				
13 años	512	512 128 32 8 8	3876	2197 1880 1740 819 <700
Caso IV				
4 años	256	64 32 16 8 < 4 < 4	1896	1021 812 <700 <700 <700 <700
Caso V				
9 meses	256	16 16 < 4 < 4	1965	1553 1008 977 <700
Caso VI				
9 meses	512	128 16 4 4	2881	<700 <700 <700 <700

*Excluidos un caso fallecido y tres controles por no presentación a la extracción.

establecido para el presente estudio para la ocurrencia de la enfermedad, aunque estas no fueron significativas por valores $p > 0,05$. El antecedente de asma bronquial aunque con valor ligeramente por encima de 1 no llegó a lo establecido como asociación.

En el análisis de regresión logística multivariado (Tabla 3) sólo encontramos asociación con la no lactancia materna (OR 3,22 IC95%= 0,52-19,89), aunque no significativa ($p > 0,05$).

Cuatro de los enfermos (57%) tuvieron los primeros síntomas transcurrido un promedio de 53 meses (4,5 años), después de aplicada la segunda dosis. Sólo en tres comenzaron los síntomas con menos de un año de aplicada la segunda dosis.

En los controles menores de 4 años hubo un promedio de 24 meses (2 años), con una desviación estándar de 0,75, desde la última dosis de vacunación y la toma de muestra para el estudio de anticuerpos, y en los mayores de 4, el promedio fue de 156 meses (13 años), con una desviación estándar de 1,90.

Fue posible realizar pruebas serológicas al 90% del universo de estudio (37/41). De los 4 no estudiados uno correspondió al paciente fallecido y tres a controles que no se presentaron a la extracción de la muestra de sangre.

Es importante señalar que el título de anticuerpos bactericidas para el antígeno B

encontrado entre los casos fue de un mínimo de 1:256 y un máximo de 1:2048; para los controles el mínimo identificado fue <1:4 y el máximo 1:512. En cuanto a la técnica de ELISA para el antígeno B en casos el mínimo fue 1896 y el máximo 4223; para los controles el mínimo fue menor que 700 y el máximo de 3927 (Tabla 4).

La prueba de Mann Whitney para la comparación de ambos grupos identificó una diferencia significativa entre ellos ($p > 0,01$), siendo mucho mayor en los casos con un valor del estadígrafo U de 175 para los títulos de anticuerpos bactericidas y 5 para los controles. En la prueba de ELISA el valor del estadígrafo U fue de 171 y 15 para casos y controles, respectivamente.

Discusión

No se encontró relación temporo-espacial entre los casos estudiados por lo que correspondían a diferentes focos de infección y en mayor frecuencia tenían un año y más de edad.

Es de destacar que aunque el número total de enfermos estudiados fueron pocos y pudiera considerarse una limitante para el presente trabajo, el hecho de corresponder al total de casos de EM ocurridos, es a la vez una fortaleza del éxito que ha tenido Cuba en el programa de control y prevención. Por ello consideramos muy importante los resultados presentados.

Se identificó como factor asociado a la ocurrencia de la enfermedad la no lactancia materna, aunque la misma fue no significativa ($p > 0,05$) por el pequeño número de casos estudiados.

Es conocido que la lactancia materna ofrece protección contra muchas enfermedades infecciosas por el paso de anticuerpos de la madre al niño, creando en este una inmunidad pasiva durante los primeros meses de vida y por ende menor frecuencia de infecciones.

La leche humana contiene concentraciones altas de anticuerpo IgA secretoras que impide la adherencia de microorganismos, además de macrófagos que son capaces de sintetizar el complemento, elementos que confieren mejor protección al niño durante esta etapa de la vida. La concentración de IgA secretora, tanto la total como la subclase IgA₂ aumenta más rápidamente en los niños amamantados con leche materna (17).

Aunque los estudios son limitados, algunos datos indican también que la lactancia materna puede incrementar la respuesta frente a los antígenos vacunales. Es decir, que además de la conocida acción de protección pasiva contra las infecciones durante la lactancia, esta parece tener la capacidad de estimular el sistema inmune del lactante posiblemente con diversos efectos positivos a largo plazo. Algunos otros factores presentes en la leche materna como

anticuerpos antiidiotípicos y linfocitos T y B se han relacionado con la potenciación de la respuesta inmune en los recién nacidos que lactan. También varias citocinas y factores de crecimiento presentes en la leche materna pueden ayudar a la estimulación activa del sistema inmune del niño (18).

Por tanto, todo hace suponer que la lactancia materna prolongada aporta nutrientes que facilitan una mejor y más rápida maduración del sistema inmunitario, facilitando una respuesta y memoria superior ante las vacunaciones e infecciones posteriores.

Aunque en nuestro estudio no encontramos una asociación con antecedente de asma en la ocurrencia de la enfermedad, probablemente esté relacionado con el pequeño número de casos. Hay autores que argumentan esta entidad como factor predisponente a muchas otras enfermedades, debido a que los pacientes asmáticos son propensos a infecciones respiratorias que disminuyen la acción protectora de la mucosa faríngea ante múltiples microorganismos. En el asma bronquial se considera que existe un desbalance del sistema inmune en el cual la respuesta T cooperadora tipo 2 (Th2, del inglés "T helper 2") predomina sobre la respuesta Th1. El predominio de la respuesta Th2 es normal en el feto y el recién nacido, pero esto es reemplazado durante los primeros años de vida por un predominio de la respuesta Th1 (19). No está claro por qué persiste el predominio Th2 en los niños asmáticos, ni el efecto de la interacción de este patrón de respuesta en estos pacientes con las vacunas. Sin embargo, otros estudios han demostrado que no existe disminución de la respuesta inmune frente a diversas vacunas en los niños asmáticos (20).

También otros señalan una reducción de la eficacia de algunas vacunas en niños con asma bronquial, dado el uso frecuente de esteroides, lo que influye en la disminución de los mecanismos de defensa, facilitando a que adquieran enfermedades infecciosas (21). En este sentido se reportó el fallo en niños vacunados con una vacuna contra la varicela que estuvo asociado con la administración de esteroides por vía oral en asmáticos (22).

Es interesante destacar que de todos los casos estudiados un solo enfermo tuvo bajo peso (tercer percentil), de ahí que se corresponda con el resultado final de no encontrar una asociación en el análisis multivariado. Es comprensible suponer que la malnutrición es un factor para una respuesta inmune deficiente y como consecuencia incrementa la susceptibilidad a cualquier problema de salud.

La forma clínica predominante en nuestros enfermos fue la meníngea y puede ser expresión o indicador indirecto del efecto protector de la vacuna.

Es conocido que la forma clínica de presentación en la enfermedad que nos ocupa constituye un importante factor

pronóstico, pues la letalidad mayor se relaciona con la meningococemia.

Entre los siete enfermos estudiados, solo uno falleció, pero cuando se recogieron los datos clínico-epidemiológicos del mismo se constató, retrospectivamente, una demora de cuatro días en el tratamiento. La entidad que nos ocupa está caracterizada por su severidad y por ende la precocidad del diagnóstico y tratamiento mejoran la sobrevida de los pacientes.

Mientras mayor fue el tiempo transcurrido desde la fecha de la segunda dosis de vacunación hubo mayor frecuencia de enfermos, apareciendo en el 57% de los casos, después de 4 años de aplicada la vacuna. Por tanto, la aplicación de una dosis de refuerzo oportuna pudiera contribuir a reducirlos y contribuir a una estrategia de eliminación de la EM por los serogrupos BC en nuestro país. La decisión definitiva tal vez requerirá del monitoreo sistemático de estas observaciones y de futuras investigaciones al respecto.

Estudios realizados recientemente, donde se evaluaron los valores de anticuerpos contra la vesícula de membrana externa de la cepa B:4P1.19.15, componente de VA-MENGOC-BC®, en niños adolescentes indicó que sólo el 42% tenía anticuerpos bactericidas específicos $\geq 1:4$, confirmando que una dosis de refuerzo incrementó el porcentaje de seroconversión como evidencia de una respuesta anamnésica (23).

Al analizar los títulos bactericidas y ELISA contra PME del serogrupo B se mostró que el promedio de títulos fue mucho mayor en los enfermos, contrapuesto a los controles, encontrando así diferencias estadísticamente significativas.

Quedó demostrado que los enfermos respondieron muy bien ante la infección natural por el mismo serogrupa, lo que resultó como un refuerzo a la memoria inmunológica. Fue descartado también que los pacientes estudiados no fueran inmunodeprimidos, posible factor que explicaría la ocurrencia de la enfermedad en una población vacunada.

Fernández y cols. (24) en un estudio cinético llevado a cabo en adultos jóvenes, pero limitado a un año después de la inmunización, valoró positivamente el efecto de una tercera dosis al año de completado el esquema básico de dos dosis, demostrando la memoria inmunológica significativamente para el componente proteico de la vacuna. Reportes de la literatura internacional a distintos serogrupos han demostrado que los títulos de anticuerpos protectores se elevan después de la segunda dosis y un año después de aplicada la misma disminuyen a niveles casi prevacunales, sugiriendo la necesidad de una tercera dosis para reactivar la memoria inmunológica (25, 26).

Nuestra vacuna ha demostrado ser muy efectiva no sólo contra el serogrupo B, sino también que ha logrado cortar la

transmisión del serogrupo C. La vacuna cubana es protectora para la ocurrencia de la enfermedad meningocócica del serogrupo BC. La presentación de la enfermedad ocurrió con un promedio de alrededor de cuatro años posterior a la aplicación de la segunda dosis.

La no lactancia materna fue un factor presente en los casos de EM. Los títulos de anticuerpos bactericidas B y ELISA fueron muy superiores en los casos, lo que demuestra una memoria y respuesta inmunológica satisfactoria a la infección natural en niños vacunados.

Referencias

1. Rosenstein NK, Perkins HA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1378-88.
2. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:142-64.
3. Morley SL, Booy R. Epidemiology and prevention of meningococcal disease, *Current Pediatrics* 1997; 7:232-37.
4. Wenger JD, Perkins BA. Patterns in emergence of epidemic meningococcal disease. In: Scheld WM, Arm strong SD, Hughes JM, eds. *Emerging infectious diseases*. Washington, DC: ASM Press; 1998.
5. WHO. Meningococcal vaccines polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Weekly Epidemiological Record* 2002;80 (37):331-40.
6. Roghunathan PL, Bernhardt SA, Rosenstein NE. Opportunities for control of meningococcal disease in the United States. *Annul Rev Med* 2004; 55:333-53.
7. Valcárcel Novo M, Rodríguez Cruz R, Terry Molinert H. La Enfermedad Meningocócica en Cuba: Cronología de una Epidemia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1990.
8. Pérez A, Dickinson F, Baly A, Martínez R. The Epidemiological Impact of Antimeningococcal B vaccination in Cuba. *Rev Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999; 94 (4):433-40.
9. Rico Cordeiro O, Jiménez Barrera R, Pereira Colls 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.
10. Pérez Rodríguez A, Dickinson Meneses F O. Vacuna VA-MENGOC-BC: Su repercusión sobre la Enfermedad Meningocócica en niños de 1 a 4 años. *Rev Cubana Med Trop* 1999; 51 (3): 189-93.
11. Sosa J, Maestre JL, Martínez I, Patton AS, Llanes R, Suárez O, y cols. Estudio de DNA en cepas de *Neisseria meningitidis* por análisis de restricción. *Enf Infec y Microbiol* 1998; 18(5):198-202.
12. Pérez AE, Dickinson F, Rodríguez M. Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade. *BMC Infectious Disease* 2010;10:130. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-23344/10/130>). Accedido: 25/ mayo/2010.
13. Sotolongo PF. *Neisseria meningitidis*. Aspectos Teórico-prácticos sobre el diagnóstico, clasificación y valoración de

- la respuesta inmune. Serie Monográfica. Ciudad de La Habana: Ediciones Finlay;1995.
14. Kapezynski DR, Williams DB, Harakeh HS, Carlone GM. *Neisseria meningitidis* serogroup B Bactericidal assay. Childhood and vaccine-preventable immunology section. Atlanta, Georgia, USA: Centre for Control Disease; 1997.
 15. Ferriol X, García AM, Ochoa R, Bravo I, Blanco R, Estrada E y cols. Validación de un ELISA para la cuantificación de IgG humana anti proteína de la *Neisseria meningitidis* serogrupo B. *Rev Cubana Med Tropical* 1999; 51 (2): 99-105.
 16. Malaska SA, Gheesling L, Libutti D, Donalson K, Harakeh H, Dykes J, et al. Standardization and a Multilaboratory Comparison of *Neisseria Meningitidis*. Serogroup A and C Serum Bactericidal Assay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* 1997; 4 (2):156-67.
 17. Fitzsimmons SP, Evans MK, Pearce CL, Sheridan MJ, Wientzen R, Cole MF. Immunoglobulin A subclasses in infants' saliva and in saliva and milk from their mothers. *J Pediatr* 1994;124:566-73.
 18. Hanson LA. Breastfeeding provides passive and likely long-lasting active immunity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:523-33.
 19. Donovan CE, Finn PW. Immune mechanisms of childhood asthma. *Thorax*. 1999;54:938-46.
 20. Kostinov MP, Gervazieva VB, Balabolkin II, Maksimova NM, Pereverzeva NV. The vaccinal prevention of diphtheria and tetanus in children suffering from bronchial asthma and asthmatic bronchitis. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1993; 3:76-80.
 21. Wainszelbaum RN, Plager R, Larlori R. El asma en la infancia como enfermedad prolongada. Revisión farmacológica. Tratamiento por vía inhalatoria. *Rev Hosp. B Aires* 1994;36 (158/159):268-80.
 22. Verstraeten T, Jumaan AO, Mullooly JP, Seward JF, Izurrieta HS, DeStefano F, et al. A Retrospective Cohort Study of the Association of Varicella Vaccine Failure With Asthma, Steroid Use, Age at Vaccination, and Measles-Mumps-Rubella Vaccination. *Pediatrics* 2003;112:98-103.
 23. Camaraza MA, Martínez I, Ochoa R, Arnet A, Sotolongo F, Hernández D y cols. Respuesta de anticuerpos inducidos por la vacuna antimeningocócica cubana VA-MENGOC-BC frente a la cepa de *Neisseria meningitidis* B:4:P1.19,15 en adolescentes después de 12 años de inmunizados *VacciMonitor* 2006;15(3):1-4.
 24. Fernández JA, Malberty JA, Sotolongo F, Bacallao J, Camaraza MA, Nerey MC y cols. Cinética de la respuesta de anticuerpos bactericidas y de la IgG específica en individuos vacunados con VA-MENGOC-BC. *Rev Cubana Hematol Immunol Hemoter* 1997;13(1):38-5.
 25. Trotter CL, Andrews NJ, Kaezmarck EB, Millar E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet* 2004;364:309-10.
 26. Holst J, Feiring B, Fuglesang JE, Harby EA, Nokleby H, Aaberge IS, Rosenqvist E. Serum bactericidal activity correlates with the vaccine efficacy of outer membrane vesicle vaccines against *Neisseria meningitidis* serogroup B disease. *Vaccine* 2003, 21:734-7.

Meningococcal Disease. A case control study in the City of Havana, November 2003-July 2005

Abstract

Cuba has carried out a meningococcal immunization program since 1991. Current article aims at knowing the factors associated to meningococcal disease (MD) in vaccinated persons. The universe were the nine cases under 20 years old registered as MD from November 2003 to July 2005 in the City of Havana and 34 community controls to compare to the cases and to identify associated risk factors and to evaluate existing bactericide and ELISA antibodies against the outer membrane protein from serogroup B. Only seven cases were studied because one was out of the country and the other was a dead case. The 100% of studied cases showed the meningitis form, with an average hospital stay of 9.8 days and a lethality of 14.3% (1/7). Bivariate analysis showed no maternal nursing (OR 3.17 IC 95% = 0.44-27.85) associated to the occurrence of the disease. But it was not significant ($p > 0.05$) due to the study universe. Multivariate analysis found out association with no maternal nursing (OR 3.22 IC95% = 0.52-19.52) but it also was not significant. Mann Whitney test to compare antibody titers against B antigen in both groups, showed a very significant difference ($p < 0.01$) for the immune memory response to natural infection. The Cuban vaccine protects from MD caused by serogroup BC. The onset symptoms of the illness occurred with an average of four years after the second dose of the vaccine in 57 % of the cases.

Keywords: Meningococcal disease, associated factors, case-control, VA-MENGOC-BC®.
