

Análisis descriptivo de vigilancia epidemiológica de enfermedad meningocócica. República Dominicana, 2016-2021

Analysis of epidemiological surveillance of meningococcal disease in the Dominican Republic, 2016-2021

Delia Nais Castillo¹ • Jhosvelyn Ramírez²

Cómo citar: Castillo DN, Ramírez J. Análisis descriptivo de vigilancia epidemiológica de enfermedad meningocócica. República Dominicana, 2016-2021. ADOPA. 2(1):9-22. Disponible en: <https://adopa.pediatriadominicana.org/index.php/adopa/article/view/29>

Resumen

Introducción: la enfermedad meningocócica (EM) es una infección causada por la *Neisseria Meningitidis* (NM) y afecta las membranas meníngeas del sistema nervioso. Puede causar importantes daños cerebrales y la letalidad oscila 10 % a 15 %, alcanza hasta 40 % en EM. Las tasas de incidencia más altas se dan en menores de 10 años. A nivel mundial se presenta un patrón estacional (finales invierno - principio primavera). La vigilancia de EM debe ser capaz de detectar, investigar y confirmar los casos, esencialmente para el control de la enfermedad.

Métodos: análisis en tiempo, lugar y persona de 66 casos de EM, de 82 notificados en el período 2016-2021. Los datos se obtuvieron del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, registro primario de resultados del laboratorio nacional y la base poblacional de la ONE. Se calcularon frecuencias y tasas, medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: se notificó un promedio de 11 casos por año. La incidencia en 2016 fue 0.20, en 2017 fue 0.14 y en 2018 fue 0.13; en 2021 la tasa fue 0.03. La provincia Barahona tuvo una incidencia de 2.65 y Duarte de 2.33. En octubre-diciembre aparece el 29 % (19/66) de los casos. El 20 % (13/66) tenía de 1-4 años (mediana 12; rango 2 meses-76 años). El 61 % (40/66) era masculino. Se muestreó al 44 % (29/66) de casos; 46 % (13/28) confirmados. De los serogrupos

¹ Ministerio de Salud Pública. Santo Domingo, República Dominicana. ORCID: 0009-0001-3168-421X • Email: deliacastillo2212@gmail.com

² Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/Sida (ONUSIDA). Santo Domingo, República Dominicana. ORCID: 0009-0002-2760-4309 • Email: jhosvelynrt@gmail.com

identificados el 58 % (7/12) le corresponde NM Tipo C. La letalidad general por EM fue 41 % (27/66); en mayores de 40 fue 89 % (8/9).

Conclusiones: la incidencia más alta fue en 2016; se identificó posible patrón de aparición de casos en otoño y principios de invierno, diferente al patrón mundial de finales de invierno y principios de primavera. Los menores de 4 años se enfermaron más, pero en mayores de 40 años hubo mayor letalidad. De los serogrupos identificados el más frecuente fue NM Tipo C, serogrupo asociado a brotes. Se debe mejorar la cobertura diagnóstica para identificación de serogrupos y su relación a la aparición de casos.

Palabras clave: meningocóemia; Neisseria meningitidis; vigilancia; meningitis bacteriana; meningococo.

Abstract

Introduction: Meningococcal disease (MD) is an infection caused by Neisseria Meningitidis (NM) and affects the meningeal membranes of the nervous system. It can cause significant brain damage and the fatality rate ranges from 10% to 15%, reaching up to 40% in MD. The highest incidence rates occur in children under 10 years of age. Worldwide, there is a seasonal pattern (late winter-early spring). MD surveillance must be able to detect, investigate and confirm cases, essentially to control the disease.

Methods: Analysis in time, place and person of 66 cases of MD based of 82 reported in the period 2016-2021. The data were obtained from the National Epidemiological Surveillance System, primary registry of results from the national laboratory and the population base of the ONE. Frequencies and rates, measures of central tendency and dispersion were calculated.

Results: An average of 11 cases were reported per year. The incidence in 2016 was 0.20, in 2017 it was 0.14 and in 2018 it was 0.13; In 2021 the rate was 0.03. The Barahona province had an incidence of 2.65 and Duarte 2.33. In October-December, 29% (19/66) of cases appear. 20% (13/66) were 1-4 years old (Median 12; Range 2 months-76 years). 61% (40/66) were male. 44% (29/66) of cases were sampled; 46% (13/28) confirmed. Of the serogroups identified, 58% (7/12) corresponded to NM Type C. The overall fatality rate due to MS was 41% (27/66); in those over 40 it was 89% (8/9).

Conclusions: The highest incidence was in 2016; a possible pattern of case appearance in autumn and early winter was identified that was different from the global pattern of late winter and early spring. Those under 4 years of age got sicker, but those over 40 years of age had a higher fatality rate. Of the serogroups identified, the most frequent was NM Type C, a serogrupo associated with outbreaks. Diagnostic coverage must be improved to identify serogroups and their relationship to the appearance of cases.

Keywords: Meningococemia; Neisseria meningitidis; surveillance; bacterial meningitis; meningococcus.

Introducción

La enfermedad meningocócica (EM) es una infección bacteriana grave de las membranas que rodean el cerebro y la médula espinal. Puede causar importantes daños cerebrales y es mortal en el 50 % de los casos no tratados. El agente causal es un diplococo aerobio Gram negativo denominado *Neisseria Meningitidis* (*N. Meningitidis*). El período de incubación medio es de 4 días, pero puede oscilar entre 2 y 10 días. Se han identificado 12 serogrupos, seis de los cuales (A, B, C, W, X e Y) pueden causar epidemias. *N. Meningitidis* solo infecta al ser humano; hay personas que son portadoras faríngeas de la bacteria que, a veces, por razones no totalmente esclarecidas, puede superar las defensas del organismo y propagarse al cerebro a través del torrente sanguíneo. Se cree que un 10 a 20 % de la población es portadora de *N. Meningitidis*, aunque la tasa de portadores puede ser más elevada en situaciones epidémicas¹.

La enfermedad presenta un claro patrón estacional predominando la aparición de casos entre finales del invierno y principios de la primavera. Las tasas de incidencia más elevadas se dan en menores de 5 años, en especial entre los 6 y 24 meses, coincidiendo con la desaparición de los anticuerpos transferidos pasivamente desde la madre. El segundo grupo con mayor incidencia es entre 5 y 9 años. La transmisión es de persona a persona a través de gotículas de las secreciones respiratorias o de la garganta. La propagación de la enfermedad se ve facilitada por el contacto estrecho y prolongado con una persona infectada².

La EM se observa en todo el mundo, pero la mayor carga de la enfermedad se encuentra en el cinturón de meningitis del África subsahariana, que se extiende desde Senegal en el oeste hasta Etiopía en el este. Alrededor de 30,000 casos se reportan cada año en esa área¹.

Actualmente, en Latinoamérica, la verdadera carga de la enfermedad meningocócica es subestimada en la mayoría de los países, dado que los sistemas de vigilancia epidemiológica de esta enfermedad son débiles y la información disponible es de poca calidad, en un estudio de revisión de la literatura se encontraron tasas de incidencia en el período 2008-2011 muy diferentes, variando desde menos de 0.1 a 1.8 por 100 000 habitantes, dependiendo del país y año. Esas tasas representan baja endemicidad (<2 casos por 100 000) y están por abajo del límite para ser considerado de alto riesgo para la recomendación de la vacuna en los programas nacionales de inmunización o para el control de brotes, según la OMS¹.

La inmunidad frente al meningococo puede adquirirse de forma pasiva, por vía transplacentaria o de forma activa por infección previa o inmunización. Existe una respuesta inmune de duración desconocida que sigue a las infecciones clínicas y subclínicas y que se incrementa con la edad³.

La morbilidad y la mortalidad de la enfermedad es substancial, con una letalidad entre 10 % y 15 %, alcanzando el 40 % en los casos de meningococemia. En Latinoamérica, se estima que uno en cada cinco casos de EM va a fallecer³.

Las personas con asplenia anatómica o funcional y aquellas con deficiencia de properdina o de los componentes terminales del complemento son más susceptibles a padecer la enfermedad. Otros factores de riesgo descritos son la exposición al humo del tabaco (fumador pasivo), la infección gripal previa (influenza A) y el hacinamiento, algunos de ellos asociados a situaciones de bajo nivel socioeconómico. Los contactos íntimos de los casos y los viajeros a zonas hiperendémicas (cinturón africano de la meningitis) presentan un mayor riesgo de enfermedad⁴.

Antecedentes

A partir 1995 se dispone de datos sobre la incidencia de EM a través de la notificación obligatoria al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedad Meningocócica (SVEM). Los acontecimientos que propiciaron esta decisión por parte del Ministerio de Salud de nuestro país fueron: un brote ocurrido en mayo de 1994 en Unaminthe, Haití (una comunidad fronteriza de Dajabón), y el aumento importante en la ocurrencia de casos en la región 2 de salud durante los años 1994-1995, que afectó principalmente a menores de 15 años residentes del municipio de Santiago.

Por otra parte, en el contexto de valoración de la decisión de introducir la vacuna contra *Haemophilus influenzae* B (Hib), en el año 1999 se implementó el Sistema de Vigilancia Especial de Meningitis Bacteriana, el cual integra acciones técnicas para el control de meningitis por *N. meningitidis*.

Desde entonces, el Ministerio de Salud Pública estableció un conjunto de estrategias programáticas que comprenden:

1. Atención médica a los casos
2. Diagnóstico de laboratorio

3. Vigilancia epidemiológica
4. Prevención y control (estructurándose el Sistema Especial de Vigilancia de la Enfermedad Meningocócica [SVEM]).

El control de la EM requiere de un sistema de vigilancia de alta sensibilidad y oportunidad, es decir, alta capacidad para detectar y controlar tempranamente casos sospechosos debido a la gravedad del cuadro que produce, y la alarma social que genera la aparición de un caso.

Métodos

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, de la vigilancia epidemiológica de enfermedad meningocócica en República Dominicana, en el período comprendido entre la semana epidemiológica (SE) 01 de 2016 hasta la SE 52 de 2021. Se utilizó la base de datos de la notificación individual de casos del Sistema Nacional Epidemiológico (SINAVE). En este período se notificaron 82 casos sospechosos de la enfermedad, y se realizó control de calidad de las variables de signos y síntomas, muestra, resultado final y clasificación final, de estos, 66 casos fueron seleccionados basados en el cumplimiento de la definición de caso establecida para esta enfermedad. Para el cálculo de las tasas se utilizaron las estimaciones de la Oficina Nacional de Estadística del año 2016-2021.

Se calcularon frecuencias absolutas, tasas de incidencia y letalidad, medidas de tendencia central y de dispersión. Se utilizó Microsoft Excel, Word y Power Point como herramientas de procesamiento y análisis de datos. Los resultados fueron presentados en cuadros, gráficos y mapas.

Definiciones operativas

Caso sospechoso

Toda persona que en las últimas 24 horas presente fiebre de aparición súbita acompañada de uno o más de las siguientes manifestaciones: púrpuras, petequias, equimosis, irritabilidad, cefalea, somnolencia, rigidez de nuca, vómitos o abombamiento de la fontanela en menores de 1 año.

Caso confirmado

Toda persona que cumpla con caso sospechoso con cultivo o PCR-RT positivo a *Neisseria meningitidis* y/o demostración antígenos en LCR y/o presencia de diplococos Gram negativo en LCR o petequias.

Contacto

Toda persona que haya tenido relación con un caso probable o confirmado al que habite en la misma vivienda, o que haya tenido contacto al menos 10 días antes de la aparición de los síntomas; o que haya mantenido al menos 4 horas de contacto en la semana previa al inicio de los síntomas o aparición de la enfermedad, o que haya mantenido contacto directo con secreciones respiratorias (intubación, aspirado de secreción nasofaríngea o respiración boca a boca).

Brote

Dos o más casos en un área determinada que estén relacionados por un período de hasta 20 días, y que al menos uno de ellos haya sido confirmado por laboratorio; o aparición de un caso en un lugar donde no se había detectado antes.

Descripción del sistema

La actual vigilancia epidemiológica de la enfermedad meningocócica está incluida en la vigilancia de las infecciones meningéas, descansa en la notificación de casos bajo las modalidades de 'notificación individual de caso' y 'vigilancia sindrómica'. Los objetivos de la vigilancia según las normas nacionales de vigilancia epidemiológicas son:

1. Detectar y controlar tempranamente brotes (clúster) de casos de EM a través de la captación del 100 % de los casos sospechosos y probables a nivel nacional.
2. Confirmar por el laboratorio el 80 % de los casos probables.
3. Reforzar la capacidad de análisis epidemiológico del nivel local, asegurando que las investigaciones clínico-epidemiológicas de campo se completen en el 100 % de los casos.
4. Eliminar el estado de portador en el 100 % de los contactos íntimos de un caso probable mediante la aplicación de quimioprofilaxis.
5. Disponer de información precisa a la decisión de inmunización masiva en casos de brotes confirmados.
6. Monitorear el impacto de la vacunación sobre la incidencia de la enfermedad en casos de brotes.

La población objetivo de la vigilancia de enfermedad meningocócica es la población en general, con mayor énfasis en los menores de 5 años.

En el nivel local, cuando el personal de salud capta un caso sospechoso, según las definiciones de caso implementadas, se debe notificar de manera inmediata al servicio de epidemiología para que sea registrado en las primeras 24 horas en la plataforma del SINAVE. Se tomará una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) antes de instaurar tratamiento antibiótico, pero nunca se debe retrasar el inicio de la antibioterapia por esperar la colecta del LCR. Se remite inmediatamente al laboratorio Nacional de Salud Pública Dr. Defilló, a temperatura ambiente, donde de manera posterior se le realiza cultivo y tinción de Gram para identificación de *diplococos* Gram-negativos. Luego de este procedimiento, se remite al laboratorio del Hospital Infantil Robert Reid Cabral, donde se aplica la técnica aglutinación con látex para determinación del serogrupo.

Las DPS/DAS realiza la investigación epidemiológica y las actividades de control y prevención en la comunidad y la aplicación de quimioprofilaxis a los contactos íntimos del caso sospechoso o confirmado. La Dirección General de Epidemiología (DIGEPI) realiza el análisis a nivel nacional y difunde la información por medio de boletines diario, semanal y trimestral.

En los casos de fallecimiento, se debe gestionar el traslado del cadáver al Instituto Nacional de Patología Forense y se aplicarán las medidas de precauciones necesarias para proteger al personal que realizará la necropsia.

En el cierre de caso, el personal de epidemiología de la Dirección Provincial de Salud o Área de salud (DPS/DAS) debe evaluar individualmente cada caso detectado para establecer la clasificación final del mismo con base en las evidencias clínicas y epidemiológicas que estén disponibles.

Resultados

Desde la SE 1 de 2016 hasta la SE 52 de 2021, se notificaron 66 casos de enfermedad meningocócica, con un promedio de 11 casos por año. Los casos se clasificaron en sospechosos 53 (80 %) y confirmados 13 (20 %). La mayor frecuencia de casos le corresponde al 2016, con 29 % (19/65), seguido de 2017, con 20 % (13/66), y 2019, con 18 % (12/66). Los casos disminuyeron en el año 2021, con 5 % (2/66) de los casos registrados (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de casos de enfermedad meningocócica por año de inicio de síntomas. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Año de inicio síntomas	Sospechoso	Confirmado	Total	Frecuencia
2016	16	3	19	29%
2017	10	3	13	20%
2018	8	2	10	15%
2019	10	2	12	18%
2020	8	2	10	15%
2021	1	1	2	3%
Total	53	13	66	100%

Fuente: SINAVE.

Según los casos captados durante el período de estudio, la mayor frecuencia de casos se reportó en los meses de octubre, noviembre y diciembre, con incrementos en los meses de febrero y mayo. (Figura 1)

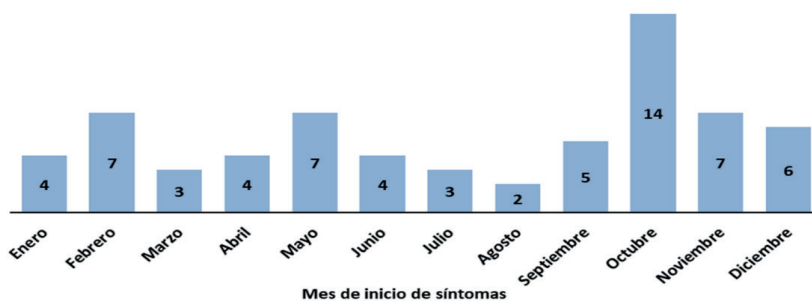


Figura 1. Curva epidémica de enfermedad meningocócica. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Fuente: SINAVE.

Durante el período analizado, el 27 % (18/66) de los casos residía en la provincia de Santo Domingo, el 15 % (10/66) en el Distrito Nacional, el 11 % (7/66) en Duarte, el 9 % (6/66) en San Cristóbal, el 8 % (5/66) en Barahona y el 5 % (3/66) en San Pedro de Macorís. Otras 14 provincias acumularon menos de 2 casos cada una (Tabla 2).

Tabla 2. Casos de enfermedad meningocócica por provincia de residencia. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Provincia	Casos	Frecuencia	Provincia	Casos	Frecuencia
Santo Domingo	18	27%	Sánchez Ramírez	1	2%
Distrito Nacional	10	15%	La Altagracia	1	2%
Duarte	7	11%	La Romana	1	2%
San Cristóbal	6	9%	Santiago	1	2%
Barahona	5	8%	La Vega	1	2%
San Pedro de Macorís	3	5%	Monseñor Nouel	1	2%
Valverde	2	3%	San Juan	1	2%
Peravia	2	3%	Azua	1	2%
Monte Plata	2	3%	Samaná	1	2%
Puerto Plata	1	2%	Hermanas Mirabal	1	2%

Fuente: SINAVE.

La incidencia más alta de enfermedad meningocócica se registró en 2016 (0.20), seguido de los años 2017 y 2018 con tasas de 0.14 y 0.13, respectivamente. En el 2021 la tasa disminuyó de forma significativa en un 96 %, en comparación al período 2016-2020. La tasa de incidencia por 100 000 habitantes de enfermedad meningocócica fue más alta en Barahona (2.65) y Duarte (2.33), mientras que la más baja durante el período de estudio se registró en Santiago (0.09) (Figura 2).

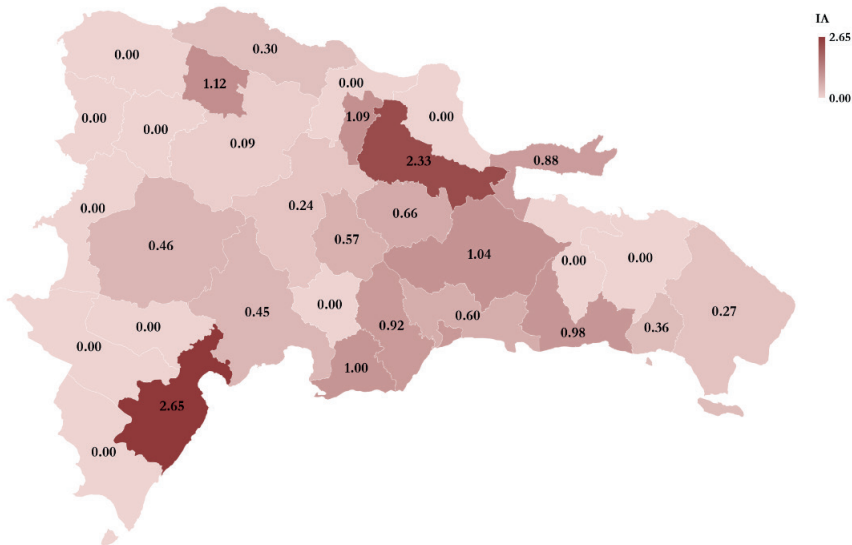


Figura 2. Tasa (100 000 hab.) de enfermedad meningocócica por provincia de residencia. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Fuente: SINAVE.

El grupo de edad más afectado fue el de 1 a 4 con el 20 % (13/66), seguido del de 10 a 19 con 17 % (11/66) de los casos identificados y el 15 % (10/66) corresponde al grupo de 5 a 9 años de los casos captados. La mediana de edad entre los casos de enfermedad meningocócica identificados en el período de estudio fue de 12 años (rango: 2 meses a 76 años) (Figura 3).

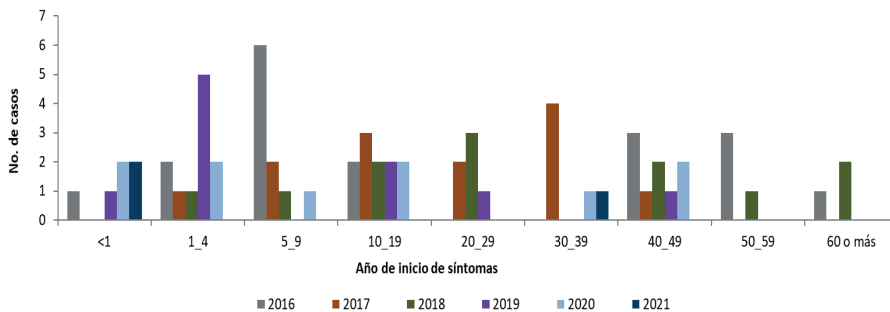


Figura 3. Casos de enfermedad meningocócica por grupos de edad. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Fuente: SINAVE.

En lo que respecta al sexo, durante el período en estudio, el 61 % (40/66) de los casos fueron de sexo masculino y el 39 % (26/66) de sexo femenino. Solo en el año 2016 no hubo diferencia de sexo (Figura 4).

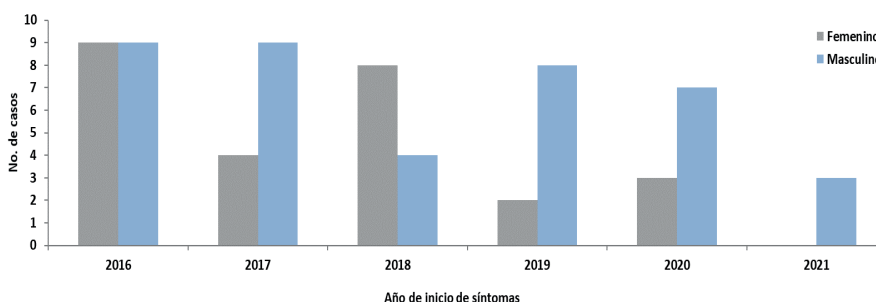


Figura 4. Casos de enfermedad meningocócica por sexo. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Fuente: SINAVE.

Durante el período de análisis, la letalidad general por EM estuvo en 41 % (27/66); en 2020 fue de 60 % (6/10), en 2018 fue de 50 % (5/10) y en 2017 fue de 46 % (6/13). La letalidad entre casos confirmados fue de 23 % (3/13), es decir, de 100 % (2/2) en 2019 y de 33 % (1/3) en 2017 (Figura 5).

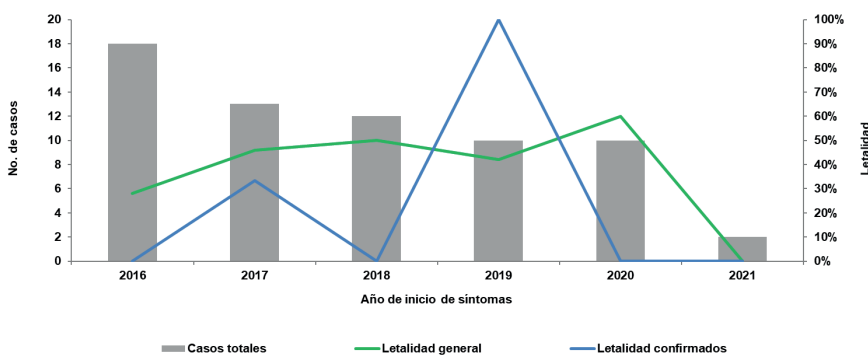


Figura 5. Letalidad por enfermedad meningocócica por año de inicio de síntomas. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Fuente: SINAVE

Analizando la letalidad, el grupo de edad más afectado les corresponde a 40-49 con 89 % de las fatalidades (Tabla 3).

Tabla 3. Letalidad por enfermedad meningocócica por grupo de edad. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Grupo de edad	Muerto	Vivo	Casos	Letalidad
<1	2	2	4	50%
1_4	6	7	13	46%
5_9	1	9	10	10%
10_19	2	9	11	18%
20_29	3	3	6	50%
30_39	3	3	6	50%
40_49	8	1	9	89%
50_59	2	2	4	50%
60 o más	0	3	3	0%

Fuente: SINAVE.

De los casos notificados por enfermedad meningocócica durante el período de estudio 2016-2021, solo en el 44 % (29/66) se tomó una muestra, de los cuales en el 41 % (12/29) se identificó *Neisseria Meningitidis* y en el 3 % (1/29) se detectó *Diplococo Gram Negativo*. De los serogrupos identificados, el 58 % (7/12) corresponde a *Neisseria Meningitidis* Tipo C, seguido de *Neisseria Meningitidis* Tipo B en el 25 % (3/12) de los casos confirmados (Tabla 4).

Tabla 4. Serogrupos identificados por enfermedad meningocócica por año de inicio de síntomas. República Dominicana, SE 1 de 2016 a SE 52 de 2021

Serogrupo	Casos confirmados	Frecuencia
<i>Neisseria Meningitidis</i> Tipo C	7	58%
<i>Neisseria Meningitidis</i> Tipo B	3	25%
<i>Neisseria Meningitis</i>	1	8%
<i>Neiseria Meningitidis</i> Tipo W135	1	8%
Total general	12	100%

Fuente: SINAVE.

Discusión

Nuestro país se ha caracterizado por la presencia de casos aislados y pequeños clústeres, y en análisis del sistema de vigilancia de enfermedades meningéas realizados en años anteriores no se había identificado un patrón epidémico estacional, sin embargo, durante este estudio se evidenció que para los meses de octubre-diciembre (otoño-invierno) se observa un incremento en la aparición de casos, resultado que difiere a lo descrito por la OPS en la estacionalidad de los países de Europa y Estados Unidos, con mayor incidencia de casos en el invierno.

Los patrones de afectación para los grupos de edad durante el período de estudio indican que la mayoría de los afectados se encuentran en el rango que va de 1 a 4 años, especialmente en los menores de 2 años, resultado similar a lo descrito en el Manual MSD para profesionales de la salud en su revisión de julio del 2020, el cual explica que la incidencia de las infecciones meningocócica es mayor en los menores de 2 años.

Se encontró que el sexo más afectado fue el masculino, similar a un estudio realizado en el año 2018 en el Hospital Pediátrico Docente Provincial Mártires de Las Tunas, que determinó un predominio franco para el sexo masculino, aunque en general no se describen diferencias en la incidencia por sexo.

La letalidad para el período de estudio fue de 1:4, esta proporción supera lo descrito por la OPS, que estima que uno en cada cinco casos va a fallecer.

Conclusión

- La mayor tasa de incidencia por enfermedad meningocócica ocurrió en 2016.
- Se identificó un patrón epidémico estacional en los meses de octubre-diciembre.
- Las provincias con mayor incidencia de casos fue Barahona y Duarte.
- El grupo de edad más afectado fue el de 1 a 4 años.
- De los casos de enfermedad meningocócica el sexo más afectado le correspondió al sexo masculino.
- La letalidad fue más alta durante el año 2020.
- De los serogrupos identificados, el más frecuente fue Neisseria Meningitidis Tipo C.

Recomendaciones

- Monitoreo continuo de la enfermedad en los meses de mayor incidencia de casos.
- Intensificar la identificación de los agentes circulantes de enfermedad meningocócica por laboratorio, para detección oportuna de brotes.
- Capacitación continua del personal de salud para la identificación oportuna de los casos.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud: Meningitis meningocócica, nota descriptiva: 28 de septiembre de 2021. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>
2. Salgado Balbás Y, Deschamps Perdomo A. Enfermedad meningocócica: a propósito de un caso de exposición ocupacional y análisis de su prevención y control. *Revista de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo*. 2019;28(2):136-43. Epub. Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-62552019000200006&lng=es&tlng=es
3. Organización Panamericana de la Salud: Meningitis meningocócica, nota descriptiva: Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/meningococo>
4. Red de vigilancia de la comunidad de Madrid, enfermedades obligatorias. Protocolo de vigilancia de la enfermedad meningocócica. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/enfermedad_meningococica_protocolo_de_vigilancia_rev_julio_2019_0.pdf
5. Pimentel R. *Evaluación sistema de vigilancia de enfermedad meningocócica*. [Tesis para optar por la maestría de Salud Pública]. Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD); febrero 2005.