# *Portadores de Neisseria meningitidis en un círculo infantil de Ciudad de La Habana*

Isabel Martínez Motas, Niurka Alvarez García, Franklin Sotolongo Padrón,
Luis Izquierdo Pérez, Niury Nuñez Gutiérrez

## *Resumen*

**Introducción:** Aunque la incidencia de enfermedad meningocócica en Cuba es muy baja, detectar la prevalencia y características de las cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas de portadores, contribuye al conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad.
**Objetivos:** Conocer la prevalencia de portadores de *N. meningitidis*, los posibles factores de riesgo asociados y los marcadores epidemiológicos de las cepas aisladas.
**Pacientes, materiales y métodos:** Se realizó un estudio transversal descriptivo en 160 niños del Círculo Infantil "Canto a la Esperanza" de Ciudad de La Habana, previa autorización del Comité de Etica del Instituto Finlay, Dirección Municipal de Educación, Dirección Municipal de Salud Pública y el consentimiento informado de los padres. Además, éstos llenaron una encuesta donde respondieron sobre los factores de riesgo investigados. A los niños se les tomó exudado de la nasofaringe posterior e inmediatamente se inoculó en medio selectivo para *N. meningitidis*, *Haemophilus* y en Agar Cerebro Corazón más sangre de carnero al 5%. La identificación de los microorganismos aislados se realizó mediante técnicas convencionales y el sistema API NH (*bioMérieux*). *N. meningitidis* se seroagrupó por aglutinación en lámina; los sero/subtipos/inmunotipos se determinaron por ELISA de células enteras con anticuerpos monoclonales. Para determinar la sensibilidad de los aislamientos de *N. meningitidis* frente a la penicilina, se determinó la CMI por el método de dilución en agar.
**Resultados:** El 4,3% resultó portador de meningococo, entre éstos, el 71,4% tenía 4 años de edad y el 85,7% era del sexo masculino. Predominaron las cepas de *N. meningitidis* NA:NT:P1.6:L3,7,9 (71,5%) y moderadamente resistentes a la penicilina (85,7%). Se detectó un porcentaje elevado de *Haemophilus influenzae* (92,5%), *Streptococcus pneumoniae* (77,5%) y *Neisseria lactamica* (47,5%). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los portadores de *N. meningitidis* y los factores de riesgo investigados.
**Conclusiones:** El porcentaje de portadores de meningococo estuvo dentro de los límites descritos en la literatura para este grupo de edad.

***Palabras claves:*** *Neisseria meningitidis*, portador, prevalencia, factores de riesgo, penicilina.

*Recibido para publicación el 12/08/03.*

***Dirección Postal:***
Dra. Isabel Martínez Motas
Instituto Finlay. Avenida 27 Nº 19805, La Coronela, La Lisa. Ciudad de La Habana, Cuba
A.P.16017. C.P.11600
Teléfono: (537) 2711046 - Fax: (537): 336753
E-mail:*isamartinez@finlay.edu.cu*

## *Abstract*

**Introduction:** Although the incidence of meningococcal disease in Cuba is very low, the detection of the prevalence and characteristics of *Neisseria meningitidis* strains isolated from carriers contributes to a better knowledge of the disease epidemiology.
**Objectives:** To study the prevalence of carriers, the possible carrier-associated risk factors and the epidemiological markers of the isolated strains.
**Patients, materials and methods:** A transverse descriptive study was carried out in 160 children from the "Canto a La Esperanza" nursery in the City of Havana, after previous authorisation from the Ethics Committee of the Finlay Institute, Municipal Direction of Education, Municipal Public Health Direction and the informed consent of the parents. Besides, these filled in a form whe-

**Instituto Finlay. Centro de Investigación – Producción de Vacunas.
Ciudad de La Habana, Cuba.**

re they answered questions related to the risk factors under study. Rear nasopharyngeal swabs were done, which were immediately inoculated in a selective medium for *N. meningitidis*, *Haemophilus* and Brain Heart Agar plus 5% sheep blood. The identification of the isolated microorganism was done by conventional technique and the API NH system (*bioMérieux*). *N. meningitidis* was serogrouped by slide agglutination, the sero/subtype determination was made by whole – cell ELISA with monoclonal antibodies and penicillin susceptibility was determined by agar dilution.

**Results:** The meningococcal carriers were 4,3%, among which 71,4% were 4 years old and 85,7% were male. The predominating *N. meningitidis* strains were NA:NT:P1.6:L3, 7,9 (71,5%). They showed moderate susceptibility to penicillin (85,7%). High percentage of *Haemophilus influenzae* (92,5%), *Streptococcus pneumoniae* (77,5%) and *Neisseria lactamica* (47,5%) were found and there were no significant statistical differences among the *N. meningitidis* carriers according to risk factors.

**Conclusions:** The percentage of meningococcal carriers was within the limits described for this age group

Key words: *Neisseria meningitidis,* carrier, prevalence, risk factors, penicillin.

## *Introducción*

Los estudios de portadores de *Neisseria meningitidis* se reportan desde 1890 y desde ese momento reconocen su utilidad e importancia. El papel que desempeñan los portadores de meningococo y la relación entre éstos e individuos con cuadros clínicos invasivos, no está totalmente bien definido. Se demuestra que la presencia de este microorganismo en la nasofaringe humana, constituye un elemento inmunizante capaz de generar anticuerpos bactericidas. Sin embargo, los portadores constituyen probablemente el principal vehículo de transmisión de la enfermedad meningocócica (EM).[1] Es por esto que conocer las características del portador de *N. meningitidis* permitirá: comprender mejor la epidemiología de la EM, hacer una mejor selección para la administración de quimioprofilácticos entre los contactos y demostrar el efecto de la vacunación entre las poblaciones inmunizadas.[2]

En etapas no epidémicas, los estudios de portadores de meningococo se realizan fundamentalmente en escolares, soldados, o contactos íntimos de casos clínicos.[3] Entre éstos, los estudios transversales permiten detectar su prevalencia en un momento y lugar determinado. Resulta también de interés, en este tipo de investigación, la búsqueda de variables o factores de riesgo que favorecen la colonización de *N. meningitidis* en la nasofaringe de los individuos sanos.[4]

La obtención e incorporación de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC®, compuesta por vesícula de proteínas de la membrana externa de *N. meningitidis* serogrupo B y el polisacárido capsular del C, al Programa Cubano de Inmunización y la amplia cobertura alcanzada con éste, juegan un papel decisivo en el control y reducción de la EM en Cuba. Actualmente, la incidencia presenta cifras muy bajas, similares a las del período pre - epidémico (5). Después del impacto alcanzado por la aplicación de VA-MENGOC-BC® en la población infantil cubana y haber transcurrido 12 años de su incorporación al Programa de Inmunización, es importante realizar estudios de portadores de *N. meningitidis* en grupos de riesgo; los resultados obtenidos aportarán datos valiosos a la vigilancia epidemiológica y microbiológica de la EM en nuestro país.

## *Pacientes, materiales y métodos*

De un universo de 219 niños, entre 8 meses y 6 años de edad, que asistían al Círculo Infantil "Canto a la Esperanza" de Ciudad de La Habana, 160 cumplieron los criterios establecidos para participar en este estudio transversal descriptivo realizado durante los meses de marzo a junio del 2001. Previo a su realización, se obtuvo la aprobación del Comité de Etica del Instituto Finlay, Dirección Municipal de Educación y Dirección Municipal de Salud Pública. Además, los padres dieron su consentimiento informado por escrito y llenaron un cuestionario sobre las variables y objetivos de este trabajo.

Se tomaron en cuenta criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron los niños sanos de ambos sexos, de 8 meses a 6 años de edad, matriculados en el Círculo Infantil "Canto a La Esperanza" y cuyos padres manifestaron el consentimiento escrito de participación. Se excluyeron los niños que recibieron antimicrobianos 7 días antes de la toma de muestra, o estuvieran bajo tratamiento inmunosupresor u otro medicamento que modificara su estado inmunológico. Se excluyeron también, los niños cuyos padres no manifestaron el consentimiento escrito de participación.

Las variables investigadas fueron cualitativas y cuantitativas. Dentro de las cualitativas se incluyeron: sexo, hacinamiento (si en el dormitorio del niño dormía un número de personas mayor a tres), antecedente de infección respiratoria aguda (IRA), fumador pasivo (sí el niño convivía con, al menos, un fumador), amigdalectomía y el posible efecto inhibitorio de la flora bacteriana acompañante de la nasofaringe. Entre las cuantitativas se tuvo en cuenta la edad (años).

Las muestras se obtuvieron en el propio círculo infantil, con la ayuda de un depresor lingual estéril. Se tomó exudado de la nasofaringe posterior y amígdalas con hisopo estéril e inmediatamente éste se sembró en:

a) Agar Mueller Hinton (Merck) más suero fetal bovino (HyClone) y VCN (vancomicina 3 mg/ml, nistatina 120 mg/ml, colistina 750 mg/ml, (*bioMérieux*), para aislamiento de especies pertenecientes al género *Neisseria;*
b) Agar Infusión Cerebro Corazón (Merck) más Hemina (Fluka), NAD (Difco) y Bacitracina (Oxoid), para el aislamiento de *Haemophilus* y
c) Agar Infusión Cerebro Corazón (Merck) más sangre de carnero desfibrinada al 5% para el aislamiento e identificación del resto de los microorganismos estudiados.

Las muestras se trasladaron, en un lapso de tiempo no mayor de 2 horas, al Laboratorio de Microbiología de la Dirección de Asistencia Científico Técnica Aplicada (DACTA) del Instituto Finlay. En el laboratorio, las placas se estriaron e incubaron a 37ºC en atmósfera húmeda con 5% de $C0_2$, realizándose la lectura a las 24 y 48 horas de incubación. La identificación de los microorganismos pertenecientes a los géneros *Neisseria*, *Moraxella* y *Haemophilus*, se realizó por métodos convencionales[6,7] y el sistema API NH (*bioMérieux*). Las seroagrupación de cepas de *N. meningitidis* se realizó por aglutinación en lámina con antisueros específicos de grupo: A, B, C, X, Y, Z, W135 (Difco) y para determinar los sero/subtipos e inmunotipos, se utilizó el ensayo inmunoenzimático (ELISA) de células enteras con anticuerpos monoclonales (AcM).[8] Para el sero/subtipaje se emplearon los AcM del paquete comercial del Instituto Nacional de Investigaciones para el Hombre y el Ambiente de Holanda (RIVM) y para el inmunotipaje, los AcM (L3,7,9; L8 y L10), producidos por el Instituto Nacional para el Control Biológico y Estándares del Reino Unido (NIBSC).

Las colonias de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus* β-hemolítico grupo A, se identificaron por métodos convencionales[7] y, posteriormente, se confirmaron por aglutinación con Látex (Slidex Strepto - Kit, Slidex pneumo - Kit y Staphyslide – Test, *bioMérieux*).

La sensibilidad a la penicilina se determinó por el método de dilución en agar, según las recomendaciones del Comité Nacional de Estándares de Laboratorios Clínicos (NCCLS, *National Committee* for *Clinical Laboratory Standards*).[9] Se utilizó Agar Mueller Hinton (Merck) más sangre de carnero desfibrinada al 5%. Se emplearon diluciones dobles de penicilina (Difco), desde 0,002 a 2 mg/ml. Las cepas se interpretaron como: sensibles (CMI ≤ 0,06 µg/ml), sensibilidad disminuida (CMI = 0,12 - 1 µg/ml) y resistentes (CMI ≥ 2 mg/ml). Se utilizó como control la cepa de *S. aureus* ATCC 29213.

En el análisis estadístico se empleó el paquete SPSS, versión 10 para Windows. Siempre que los datos lo permitieron, se utilizó el test Chi cuadrado o el test exacto de Fisher para detectar asociaciones entre la variable *N. meningitidis* y el resto de las variables. Para la variable *N. meningitidis* y edad, se empleó el test *t* – Student. Para todas las comparaciones se empleó un nivel de significación del 0,05.

## Resultados

La distribución de los niños según la edad y el sexo se refleja en la Tabla I. En los 160 exudados nasofaríngeos realizados, *N. meningitidis* se aisló en 7 niños (4,3%). Entre éstos, mostraron los porcentajes más altos, los niños de 4 años (71,4%) y pertenecientes al sexo masculino (Tabla II). No existió relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre los portadores de meningococo, la edad y el sexo.

Todas las cepas de *N. meningitidis* resultaron no agrupables (NA). Respecto a la clasificación de sero/subtipos e inmunotipos, 5 cepas fueron fenotípicamente idénticas

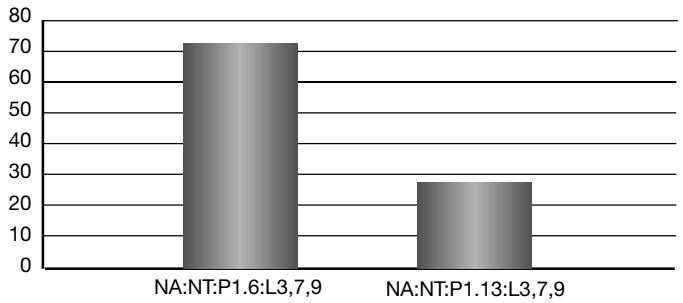
Tabla I
**Distribución según edad y sexo de los niños investigados. Círculo Infantil "Canto a La Esperanza". La Habana, 2001**

| Edad (años) | Sexo | | % |
|---|---|---|---|
| | Femenino | Masculino | |
| < 1año | 1 | - | 0,6 |
| 1 - 2 | 22 | 21 | 26,8 |
| 3 – 4 | 38 | 43 | 50,7 |
| 5 - 6 | 18 | 17 | 21,9 |
| **Total** | **79** | **81** | **100** |

ReQAL
Reseñas en Quimioterapia
Antimicrobiana Latinoamericana

Tabla II
**Portadores de *N. meningitidis* según edad y sexo.**
**Círculo Infantil "Canto a La Esperanza". La Habana, 2001**

| Edad | Portadores *N. meningitidis* | | Total |
|---|---|---|---|
| | Fem. Nº (%) | Masc. Nº (%) | No. (%) |
| 2 años | - | 1 (14,3) | 1 (14,3) |
| 4 años | 1 (14,3) | 4 (57,1) | 5 (71,4) |
| 5 años | | 1 (14,3) | 1(14,3) |
| Total | 1(14,3) | 6 (85.7) | 7 (100) |




NA= No agrupales; NT= No tipables

Figura 1. **Fenotipos de cepas de *N. meningitidis*. Círculo Infantil "Canto a La Esperanza". La Habana, 2001**

Tabla III
**Otros microorganismos aislados de la nasofaringe.**
**Círculo Infantil "Canto a La Esperanza". La Habana, 2001**

| Microorganismos | Nº | % |
|---|---|---|
| *Haemophilus* spp | 148 | 92,5 |
| *Streptococcus pneumoniae* | 124 | 77,5 |
| *Neisseria lactamica* | 76 | 47,5 |
| *Sthaphylococcus aureus* | 6 | 3,7 |
| *Moraxella catarrhalis* | 6 | 3,7 |
| *Streptococcus* β-hemolítico A | 4 | 2,5 |
| *Streptococcus* β-hemolítico C | 2 | 1,2 |
| *Streptococcus* β-hemolítico G | 1 | 0,6 |
| *Pseudomonas* spp | 1 | 0,6 |

(NA:NT:P1.6:l3,7,9) y en las dos restantes (28,5%), la diferencia radicó en el subtipo (NA:NT:P1.13:L3,7,9) (Figura 1).

Predominaron las cepas de *N. meningitidis* con sensibilidad disminuida a la penicilina (85,7%). Entre éstas, 4 se inhibieron con una CMI = 0,125 mg/ml (57,1%); 2 mostraron una CMI = 0,25 mg/ml (28,6%) y sólo 1 cepa (14,3%) resultó sensible CMI = 0,06 mg/ml. La Tabla III muestra el resto de los microorganismos que formaron parte de la flora bacteriana nasofaríngea. Los porcentajes más elevados de aislamiento correspondieron a: *Haemophilus* spp (92,5%), *S. pneumoniae* (77,5%) y *Neisseria lactamica* (47,5%). Mientras que la Tabla IV presenta la asociación de *N. meningitidis* con el resto de las bacterias identificadas. La asociación más frecuente de *N. meningitidis* fue con *Haemophilus* spp y *S. pneumoniae*. Este resultado no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Tampoco hubo

Tabla IV
**Asociación entre *N. meningitidis* y otros microorganismos detectados. Círculo Infantil "Canto a La Esperanza". La Habana, 2001**

| Microorganismos | Casos |
|---|---|
| *Neisseria meningitidis* + *Haemophilus* spp + *Streptococcus pneumoniae* | 3 |
| *Neisseria meningitidis* + *Haemophilus* spp + *Streptococcus* b hemolítico A | 1 |
| *Neisseria meningitidis* + *Haemophilus* spp + *Streptococcus* b hemolítico C | 1 |
| *Neisseria meningitidis* + *Haemophilus* spp | 1 |
| *Neisseria meningitidis* + *Moraxella catarrhalis* | 1 |
| **Total** | **7** |

diferencias estadísticamente significativas cuando se analizó el estado de portador de meningococo con el resto de los factores de riesgo investigados (hacinamiento, fumador pasivo, amigdalectomía).

## *Discusión*

Los estudios de prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en niños pequeños (0 – 5 años), no son frecuentes. Fontanals, en su trabajo sobre la prevalencia de portadores de meningococo en la población de Cerdanyola, Barcelona, España,[10] señala la incidencia más baja (4,5%) en el grupo de 0 – 3 años, cifra similar a la nuestra. Otro estudio también realizado en España, investiga la presencia de *N. meningitidis* y *N. lactamica* en escolares de Galicia con 5 – 19 años de edad. Sus autores no incluyeron niños menores de 5 años aludiendo que trabajos realizados con antelación en esa región, no detectan la existencia de portadores de meningococo en este grupo de edad.[11]
El bajo porcentaje de portadores de *N. meningitidis* en los niños del Círculo Infantil "Canto a La Esperanza" pudiera estar influenciado por el hecho de que, desde 1991, la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC® está incluida en el Programa Cubano de Inmunización.[12] Recientemente, realizaron un estudio de portadores de *N. meningitidis* en 318 niños de 5 a 12 años que asisten a una escuela primaria de Ciudad de La Habana[13] y entre éstos, el 6,9% resultó portador de meningococo, cifra ligeramente superior a la nuestra.
Situación totalmente diferente se detecta en Cuba durante la epidemia de EM por *N. meningitidis* serogrupo B. En esa etapa epidémica, el 11,6% de los niños que asisten a un círculo infantil de Artemisa, Provincia Habana, resultaron portadores de meningococo.[14]
Aunque no existió diferencia estadísticamente significativa entre el sexo y los portadores de *N. meningitidis*, la mayoría perteneció al sexo masculino. Fontanals señala entre los varones, un riesgo significativamente mayor.[10] Sin embargo, Parodi en Uruguay,[15] encuentra la mayor prevalencia de portadores entre las niñas y Ronne en Dinamarca, no detecta diferencias significativas entre el sexo y los portadores de meningococo.[16]
Actualmente, la incidencia de EM en Cuba presenta un comportamiento no epidémico, situación que pudiera explicar por qué todas las cepas de *N. meningitidis* aisladas resultaron NA. Además, si se tiene en cuenta que el trabajo se realizó en niños ya inmunizados con VA-MENGOC-BC®, se podría justificar el predominio de cepas NA y la ausencia de los serogrupos B y C. Otros estudios realizados en Cuba durante esta etapa no epidémica reportan el predominio de cepas NA.[13,17,18] Trabajos realizados en otros países, también señalan una mayor prevalencia de cepas con estas características entre los portadores de *N. meningitidis*.[15,19]
En nuestro estudio prevaleció el fenotipo NA:NT: P1.6:L3,7,9 contrastando así, con el resultado de las cepas de portadores aisladas en Cuba durante la epidemia, momento en el que se detecta un franco predominio de cepas B:4:P1.19,15:L3,7,9.[20]
Al analizar los factores de riesgo se observó que, a pesar de no existir condiciones de hacinamiento en las viviendas de los niños investigados, casi todos los portadores de *N. meningitidis* pertenecieron a niños del quinto año de vida, cuya matrícula (54 niños) en el Círculo Infantil "Canto a La Esperanza", excedía los parámetros establecidos. Está regulado que, el total de niños por grupo, no debe ser superior a 30. Al existir un exceso de matrícula, los niños tuvieron una mayor posibilidad de contacto durante su permanencia en la Institución (aproximadamente 8 horas diarias).
En el resto de las variables o factores de riesgo investigados, tampoco existieron resultados con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, un nú-

mero elevado de niños convivía con personas fumadoras. Blackwell señala un mayor riesgo para los hijos de madres fumadoras[21] y Fontanals refiere que, por cada 10 cigarrillos consumidos al día, existe un riesgo superior al 45%, aunque no detecta, en su trabajo, asociación significativa entre los portadores de *N. meningitidis* y el fumador pasivo.[10]

Se sabe que la nasofaringe humana constituye un reservorio natural para algunas bacterias como *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* y *N. meningitidis*. Por su alto contenido en bacterias vivas, la saliva de los individuos sanos ejerce un efecto inhibitorio para *N. meningitidis*, mientras que, en el mucus nasal no sucede igual. Esta condición podría explicar por qué este microorganismo habita preferentemente en la nasofaringe posterior.[22] Detectar bacterias potencialmente patógenas en los individuos sanos resulta de extraordinario valor y, a pesar que se trabaja mucho en este sentido, la actividad resulta compleja. A este nivel, la flora bacteriana está compuesta por microorganismos aeróbicos y anaeróbicos, lo que, unido a la carencia de métodos de laboratorio que permitan reproducir y cuantificar a la mayoría de éstos, hacen extremadamente difíciles los estudios de interacción entre *N. meningitidis* y el resto de los microorganismos que componen la flora nasofaríngea.[4]

Entre los niños del Círculo Infantil "Canto a La Esperanza", *N. meningitidis* no se asoció a *N. lactamica*. Se plantea que los portadores de *N. lactamica* son más frecuentes en los niños pequeños y que su presencia en la nasofaringe disminuye a medida que aumenta la edad.[23] También sugieren su posible efecto protector y asociación con la formación de anticuerpos bactericidas contra *N. meningitidis*. Esta propiedad hace que *N. lactamica* se valore como candidato vacunal contra la infección meningocócica.[24]

La simultaneidad de aislamientos bacterianos en un mismo niño sugiere que algunos microorganismos pueden frecuentemente incrementar el riesgo de colonización por otros patógenos potenciales.[25]

La sensibilidad de *N. meningitidis* a la penicilina adquiere en los últimos años gran importancia clínica, debido al reporte de cepas con resistencia moderada a este antibiótico. Antes de la década del 80, apenas existe la notificación de cepas con estas características. Sin embargo, tras la detección en España, de la primera cepa con resistencia moderada, muchos países reportan este fenómeno.[26] La resistencia se debe, al menos en parte, a una disminución de afinidad por la penicilina de las PBP2 (proteínas fijadoras de la penicilina 2), descenso que también se detecta en neisserias comensales de la nasofaringe. Estudios genéticos poblacionales atribuyen la aparición de estas cepas a procesos de recombinación, capaces de sustituir partes del gen PBP2, por las correspondientes regiones del gen de estas neisserias saprófitas.[27]

En el trabajo de Fontanals,[10] el 42% de las cepas muestran una CMI entre 0,12 – 0,5 mg/ml y aunque al serogrupo C corresponden las de mayor resistencia, las NA representan el 35% de las cepas de *N. meningitidis* aisladas entre los portadores de Cerdanyola. Fontanals se refiere a que, a pesar del porcentaje de portadores de meningococo de España (5 – 10%), el enorme uso de la penicilina en esa comunidad y los bajos niveles de este antimicrobiano en la saliva, resulta sorprendente que la resistencia de *N. meningitidis* a la penicilina haya tardado tanto tiempo en aparecer. En aislamientos de gonococos y neumococos esta resistencia se presenta con antelación, en 1958 y 1977 respectivamente.[10]

La sensibilidad disminuida a la penicilina la detectan también en Canadá,[28] Gran Bretaña[29] y Argentina,[30] por citar algunos países. En el año 2000 realizan en España, un estudio de sensibilidad antimicrobiana de 901 cepas de *N. meningitidis*. De de éstas, 789 corresponden a portadores y en el 39% detectan resistencia moderada a la penicilina.[32]

El Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo de Cuba, realiza estudios de sensibilidad antimicrobiana desde 1986. En 253 cepas aisladas de enfermos entre 1990 – 1992, el 5,6% de las cepas de *N. meningitidis* analizadas presentan sensibilidad disminuida a la penicilina.[33] Posteriormente, otro estudio de 682 cepas aisladas también de casos clínicos, muestra el 16,3%[34] y en 90 cepas de portadores del año 1998, el porcentaje de cepas con sensibilidad disminuida a la penicilina resultó ligeramente superior (17,8%).[35]

Se puede concluir que, en este trabajo, el porcentaje de portadores de *N. meningitidis* estuvo entre los límites descritos en la literatura para este grupo de edad. Predominaron las cepas NA:NT:P1.6:L3,7,9 y con sensibilidad disminuida a la penicilina. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los portadores de meningococo y los factores de riesgo investigados y en un número elevado de niños se detectó *Haemophilus* spp, *S. pneumoniae* y *N. lactamica.*

La identificación de los marcadores epidemiológicos de cepas de *N. meningitidis* aisladas de enfermos y portadores, resulta imprescindible para comprender mejor la epidemiología de la EM y poner en marcha medidas de protección útiles para su control.

## *Bibliografía*


1. Broome C. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 Supl A:25-34.
2. Nicolas P, Debonne J-M, Martet G. *Neisseria meningitidis* et meningitis. *Med Tropicale* 1999; 59(1):59-78.
3. Arreaza L, Vázquez J. Portadores de meningococo: un enigma a finales del siglo XX. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000; 18:352-355.
4. Cartwright KAV. Meningococcal carriage and disease. En: Cartwright K, editor. Meningococcal disease. Chichester, England: John Wiley Sons, Ltd; 1995:115-146.
5. MINSAP. Principales indicadores y otros datos de salud. Programa de Prevención y Control de Enfermedades Transmisibles. MINSAP 2000, Ciudad de La Habana, Cuba.
6. Martínez MI. *Neisserias* y *Moraxella Catarrhalis*. En Llop A, Valdés – Dapena M, Zuazo JL, editors. Microbiología y Parasitología Médicas 1ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2001; p. 197-238.
7. Isemberg HD, Baron EJ, D' Amato RF, Johnson RC, Murray PR, Rodgers FG, von Graevenitz A: Recommendations for the isolation of bacteria from clinical specimens. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ eds: Manual of Clinical Microbiology. American Society for Microbiology, Washington DC (1991) pp. 216-221.
8. Abdillahi H, Poolman JT. Whole-cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Lett* 1987; 48:367-371.
9. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Fifth International Supplement. NCCLS Document M 100-55. NCCLS, Villanova, Pennsylvania, 1994.
10. Fontanals D, Van Esso D, Pons I, Pineda V, Sanfeliu I, Mariscal D. Estudio de la prevalencia de portadores de *Neisseria meningitidis* en la población de Cerdanyola (Barcelona). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13:398-405.
11. Fernández S, Arreaza L, Santiago I, Malvar A, Berrón S, Vázquez JA et al. *Gaceta Sanitaria* 1999; 13 (90):9217.
12. Valcarcel M, Rodríguez R, Terry H. La enfermedad meningocócica en Cuba. Cronología de una epidemia. Ciudad Habana. ECIMED. Editorial Ciencias Médicas de Cuba 1991 pp. 319-397.
13. Martínez I, López O, Sotolongo F, Zamora L, Bencomo A, Mirabal M. Risk factors for carriage of *Neisseria meningitidis* in a Primary School in Havana. In: Proceedings 6th Latin American Immunology Congress. CD–ROM ALAI, Havana, Cuba, 9-13/XII/2002.
14. Valcárcel M. Prevalencia de portadores de *Neisseria meningitidis* en escolares y niños del Círculo Infantil del Municipio de Artemisa. Provincia Habana. Trabajo para optar por el Título de Especialista de Primer Grado de Epidemiología. Ciudad de La Habana 1979.
15. Parodi V, Allende F, Torres E, Macedo M, Maglione R, Algorta G. Portadores de *N. meningitidis* en una población de Montevideo. *Rev Med Uruguay* 1998; 14(3):221-225.
16. Ronne T, Berthelsen L, Buhl LH, Lind I. Comparative studies of pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* during a localized outbreak of serogroup C meningoccocal disease. *Second J Infect Dis* 1993; 25:331-339.
17. Martínez MI, Matute I, Gutiérrez VM, Nuñez N, Sotolongo PF, García D et al. Ensayo de un diseño metodológico para la búsqueda de portadores de *Neisseria meningitidis. VacciMonitor* 1999; 8(12):2-9
18. Zamora ML, Martínez MI, Gutiérrez VM, Nuñez N, Ginebra M, Climent Y et al. Serogrupos, sero/subtipos, inmunotipos y susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas de portadores. *VacciMonitor* 2002; 11(1):1-4.
19. Caugant DA, Hoiby EA, Mahnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994; 32:323-330.
20. Epidemiological markers of epidemic strains of *Neisseria meningitidis* isolated in Cuba. In Abstracts of the 13 th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC). Oslo, Noruega, Sep. 1-6, 2002. Editors Dominique A. Caugant, Elisabeth Wedege pp: 348.
21. Blackwell CC, Weir DM, James US, Todd WTA, Benatvala N, Chadhuri AKR et al. Secretor status, smoking and carriage of *Neisseria meningitidis. Epidemiol Infect* 1990; 104:203-209
22. Olsen SF, Djurhous B, Rasmussen K, Joensen HD, Larsen SO, Zoffman H et al. Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in households with infants within areas with high and low incidences of meningococcal disease. *Epidemiol Infect* 1991; 106:443-457.
23. García A, Bordes A, Lafarga B, Vazquéz J, López E, García PO y col. Encuesta de portadores de *N. meningitidis* en el Area de Salud de Gran Canaria. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 74:419-42 4.
24. Oliver KJ, Reddin KM, Bracedirdle P, Hudson MJ, Barrow R, Feavers IM et al. *Neisseria lactamica* protects against experimental meningococcal infection. *Infect Immun* 2002; 70:3621-3626.
25. Montgomery J, Lehman D, Smith T, Michael A, Joseph B, Luperra T, et al. Bacterial colonisation of the upper respiratory tract and its association with acute lower respiratory tract infection in highland children of Papa New Guinea. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Suppl 8):1006-1016.
26. Saéz Nieto JA, Vázquez JA. Moderate resistance to penicillin in *Neisseria meningitidis. Microbiología SEM* 1997; 13:337-342.
27. Bowler LD, Zhang Q, Riou JY, Sprat BG. Interspecies recombination between the penA genes of *Neisseria meningitidis* and comensal *Neisseria* species during the emergence of penicillin resistance in *Neisseria meningitidis*: natural events and laboratory simulation. *J Bacteriol* 1994; 4:913-919.
28. Blondeau JM, Yaschuk Y. *In vitro* activities of ciprofloxacin, cefotaxime, ceftriaxone, chloramphenicol, and rifampin against fully susceptible and moderately penicillin-resistant *Neisseria meningitidis. Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2577-2579.
29. Sutcliffe EM, Jones DM, El-Sheikh S, Percival A. Penicillin-insensitive meningoccoci in the U.K. *Lancet* 1998; i:657-658.
30. Lopardo H, Santander C, Ceinos MC, Rubeglio EA. Isolation of moderately penicillin susceptible strains of *Neisseria meningitidis* in Argentina. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:1728-1729.
31. Arreaza L, de la Fuente L, Vázquez JA. Antibiotic susceptibility patterns of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and asymptomatic carriers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:1705-1707.
32. Tzanakaki G, Blackwell C, Kremastinou J, Kallergi C, Kouppari G, Weir DM. Antibiotic sensitivities of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and carriers in Greece. *Epidemiol Infect* 1992; 108:449-445.
33. Patton AS, Martínez I, Valdés E, Sosa J, Llanes R, Palma S. Estudio de la susceptibilidad de *Neisseria meningitidis* a diferentes antimicrobianos (enero 1990-diciembre 1992). *Bol Soc Venezolana Microbiol* 1995; 15(1): 16-19.
34. Martínez I, Patton AS, Valdés E, Palma S, Llanes R, Sosa J et al. Estudio longitudinal de la sensibilidad por concentración mínima inhibitoria en cepas de *Neisseria meningitidis. Enferm Infecc y Microbiol* 1996; 16(2):74-79.
35. Martínez I, García D, Sotolongo F, Gutiérrez M, Matute I, Nuñez Ny col. Susceptibilidad a agentes antimicrobianos de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas en portadores. *VacciMonitor* 2000; 9(2):7-13. p