ARTÍCULO ORIGINAL/ARTIGO ORIGINAL

Prevalencia y dinámica de portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis* en estudiantes universitarios de una escuela militar de Ciudad de La Habana

Prevalence and dynamics of asymptomatic carriers of *Neisseria meningitidis* in university students at a military school in the City of Havana

Niury Núñez Gutiérrez[1], Isabel Martínez Motas[2], Luis Izquierdo Pérez[3], Mayelin Mirabal Sosa[4], Gustavo Sierra González[5]

[1]Lic. Bioquímica. MsC. Bacteriología - Micología. Instituto Finlay. Centro de Investigación - Producción de Vacunas, Ciudad de La Habana, Cuba. [2]PhD. Médico Especialista de 2do Grado en Microbiología. Investigador Titular. Instituto Finlay. Centro de Investigación - Producción de Vacunas, Ciudad de La Habana, Cuba.
[3]Lic. Matemática. Investigador Agregado. Instituto Finlay. Centro de Investigación - Producción de Vacunas, Ciudad de La Habana, Cuba.
[4]Lic. Matemática. Instituto Finlay. Centro de Investigación - Producción de Vacunas, Ciudad de La Habana, Cuba. [5]PhD. Médico Especialista de 2do Grado en Inmunología. Investigador Titular. Académico Titular de la Academia de Ciencias de Cuba. Instituto Finlay. Centro de Investigación - Producción de Vacunas, Ciudad de La Habana, Cuba.

Conflicto de intereses: ninguno

Rev. Panam Infectol 2006;8(1):9-17

Recibido el 12/9/2005.
Aceptado para publicación el 8/2/2006.

Resumen

Los estudios de portadores proporcionan datos útiles para el seguimiento epidemiológico de la enfermedad meningocócica. Las evidencias indican que un aumento del índice de portadores de *N. meningitidis* suele preceder y acompañar a brotes y epidemias. *Neisseria meningitidis* es un patógeno humano estricto y muchos casos invasivos ocurren sin el contacto previo con otros enfermos, luego los portadores asintomáticos deben ser la principal fuente de infección. Para conocer la prevalencia y dinámica de portadores en estudiantes universitarios de una escuela militar de Ciudad de La Habana, durante un período de baja endemicidad (marzo-junio, 1999), se realizó un estudio longitudinal observacional durante cuatro meses, en 163 alumnos. En todos se tomó, el primer lunes de cada mes, exudado de la nasofaringe posterior, según el método convencional del hisopado y siembra en medio de cultivo selectivo. Además, se elaboró una encuesta para analizar los posibles factores de riesgo que favorecen al estado de portador. *N. meningitidis* se identificó por técnicas convencionales, los sero/subtipos e inmunotipos se clasificaron por ELISA de células enteras con anticuerpos monoclonales. Se observó una prevalencia de portadores del 32% y una dinámica caracterizada por el predominio de portadores persistentes (61%). Los fenotipos NA:NT:P1.NST:L3.7.9 (25%), NA:NT:13:L3,7,9 (19%) fueron los más frecuentes y sólo el 7.6% resultó B4:P1.15:L3.7.9, fenotipo causal de la epidemia ocurrida en Cuba. La reducción del índice de portadores de la cepa epidémica, así como la ausencia del segrupo C, está relacionada con la inmunización masiva realizada en Cuba con VA-MENGOC-BC,entre 1987-90 y con su incorporación al Programa Nacional de Inmunizaciones, desde 1991.

Palabras clave: *Neisseria meningitidis*, enfermedad meningocócica, portadores, asintomáticos, prevalencia, dinámica, factores de riesgo

Rev Panam Infectol 2006;8(1):9-17

Abstract

Carrier studies provide data of extraordinary value for the epidemiological follow-up of the meningococcal disease. There are proven relations between the strains detected in carriers and patients in the same regions or localities. An increase in the number of carriers usually precedes and accompanies outbreaks and epidemics. Taking into account that *N. meningitidis* is a strict human pathogen and that many cases occur without a previous contact with other patients, the main source of infection should be the asymptomatic carriers. A longitudinal observational study was made during 4 months in 163 students in order to find the prevalence and dynamics of carriers in a university military school in the City of Havana, during a period of low incidence of the disease (March-June, 1999). Nasopharyngeal swabs were taken according to the conventional method and culture in selected culture media. Additionally, a survey was elaborated to analyze the possible risk factors that favour the state of carriers. *N. meningitidis* was identified by conventional techniques, sero/subtypes and immunotypes were classified by ELISA with monoclonal antibodies. There was a carrier prevalence of 32%, with a dynamic characterized by the predominance of persistent carriers (61%), phenotypes NA:NT:P1.NST:L3.7.9 (25%), NA:NT:P1.13:L3.7.9 (19%), and only 7.6% was B4:P1.15:L3.7.9, the phenotype that caused the epidemic occurred in Cuba. The reduction in the number of carriers of this epidemic strain, as well as the absence of serogroup C, is related with the massive immunization carried out in Cuba with VA-MENGOC-BC from 1987-90 and later, 1991 it's incorporation to the National Immunization Program.

Key words: *Neisseria meningitidis*, meningococcal disease, asymptomatic carriers, prevalence, dynamics, risk factors.

Introducción

Neisseria meningitidis, agente etiológico de la enfermedad meningocócica (EM), es un comensal obligado del hombre, coloniza la mucosa nasofaríngea y ocasiona el estado de portador asintomático. La mayoría de los individuos colonizados no presentan manifestaciones clínicas invasivas. No obstante, una minoría puede desarrollar meningoencefalitis, meningococemia, u otro cuadro clínico[1].

Las medidas aplicables para la prevención y control de la EM son la quimioprofilaxis e inmunoprofilaxis, ambas pueden desempeñar un papel importante en el control de los portadores[2,3]. Sin embargo, la emergencia de cepas resistentes cifra en la inmunoprofilaxis la esperanza del control efectivo de esta entidad clínica[1,3].

Los portadores se reconocen desde 1890, el papel que desempeñan y su relación con los casos clínicos invasivos no está aún totalmente definido. Sin embargo, el estudio de los mismos facilita datos de extraordinario valor para el seguimiento epidemiológico de la EM. Existen relaciones probadas entre las cepas aisladas de enfermos y portadores, así como un aumento del índice de portadores en etapas epidémicas y pre-epidémicas, con su disminución en períodos inter-epidémicos, junto a una pérdida de los factores de virulencia de cepas de portadores aisladas en este etapa[1,2]. Presumiblemente, los portadores constituyen el principal vehículo de transmisión de *N. meningitidis*, al ser este microorganismo un patógeno humano estricto y producir casos invasivos, sin el antecedente previo de un contacto con otro enfermo; la fuente de infección, sin dudas, la constituye el portador asintomático[1,2]. Este también puede actuar como un elemento inmunizante, capaz de generar anticuerpos protectores[1,2,3]. Conocer la prevalencia y marcadores epidemiológicos de cepas aisladas de portadores permite comprender mejor la epidemiología de la EM, hacer una selección adecuada de los quimioprofilácticos a suministrar entre los contactos de casos clínicos y puede demostrar también el efecto de las vacunas disponibles en poblaciones inmunizadas[1,2,3,4].

Durante etapas endémicas, la prevalencia de portadores fluctúa entre el 5-40%[4], cifra que puede ser más elevada en instituciones cerradas, pequeñas comunidades étnicas y contactos de casos clínicos invasivos[1,2,5]. La duración del estado de portador puede ser crónica, perdurar varios meses, intermitente o transitoria[1].

Debido a la ausencia de una vacuna eficaz contra *N. meningitidis* serogrupo B, al comienzo de la epidemia de EM en Cuba, y constituir esta enfermedad el principal problema de salud en la década del 80, se desarrolló y evaluó, entre 1982-89, la vacuna antimeningocócica cubana contra los serogrupos B y C (VA-MENGOC-BC). En 1989 se realizó una campaña de vacunación a la población de tres meses a 24 años; en 1991, se incorporó al Programa Nacional de Inmunización (PNI) y a partir de esa fecha, todos los lactantes reciben dos dosis (a los tres y cinco meses de edad)[6]. La amplia cobertura alcanzada jugó un papel decisivo en la reducción y control de la epidemia de Cuba[6,7,8]; actualmente, sólo se notifican casos aislados (incidencia 0.3/100 000 habitantes). Después de 13 años de la incorporación de VA-MENGOC-BC al PNI, resulta de gran interés realizar estudios de portadores en diferentes grupos de riesgo. Este trabajo se realizó con el objetivo de conocer la prevalencia y dinámica de la portación de *N. meningitidis*, los factores de riesgo asociados y los fenotipos más frecuentes en estudian-

tes universitarios de una escuela militar, vacunados con VA-MENGOC-BC.

Pacientes, materiales y métodos

Se realizó un estudio longitudinal observacional de portadores de *N. meningitidis* durante los meses de marzo, abril, mayo y junio del año 1999, previa aprobación del Comité de Ética del Instituto Finlay y el consentimiento informado de los participantes. Su diseño y ejecución cumplió con los principios éticos para las investigaciones médicas en los seres humanos, contenidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, con los enunciados aprobados en la 52ª Asamblea General celebrada en Edimburgo, Escocia, en octubre del 2000[9].

De los 285 estudiantes universitarios, matriculados en una escuela militar de Ciudad de La Habana y con edades comprendidas entre 17-22 años, 163 cumplieron con los criterios de inclusión: voluntariedad, permanencia en la institución durante toda la investigación y no estar bajo tratamiento con antimicrobianos, inmunosupresores, u otros medicamentos que pudieran interferir con los resultados del estudio, siete días antes de tomar la muestra.

Definición operacional de las variables estudiadas

Para cumplimentar los objetivos del trabajo respecto a los factores de riesgo o variables que influyen sobre el estado de portador, todos los estudiantes llenaron una encuesta. Se utilizaron las siguientes definiciones operacionales:

1. Estado de portador

Portador ocasional: Alumno con un sólo aislamiento de *N. meningitidis* en los cuatro meses; portador intermitente: Alumno con dos aislamientos de *N. meningitidis* en los cuatro meses y portador persistente: Alumno con aislamiento de *N. meningitidis* en tres ó cuatro de los meses investigados.

2. Hábito de fumar

Fumador: Alumno que consumía cualquier cantidad de cigarrillos al día; no fumador: Alumno sin exposición activa al cigarro; fumador pasivo: Alumno que convivía con al menos un fumador.

3. Hacinamiento

Para los alumnos internos: Si en el dormitorio, la distancia entre literas era menor a un metro y para los externos: Si compartían el dormitorio con más de dos personas.

4. Infección respiratoria aguda reciente (IRAR): Alumno con síntomas respiratorios un mes anterior a la toma de muestra y que remitieron espontáneamente.

5. Consumo de bebidas alcohólicas

Abstinente total: Alumno que nunca consumía bebidas alcohólicas; bebedor excepcional: Alumno que consumía bebidas alcohólicas en cantidades limitadas y situaciones especiales; bebedor social: Alumno que consumía bebidas alcohólicas sin transgredir las formas sociales; alcohólico: Alumno dependiente o adicto a las bebidas alcohólicas y que mostraba una forma acumulativa de conductas asociadas al consumo de las mismas.

Amigdalectomía: Alumno con extirpación quirúrgica de las amígdalas.

Exudado nasofaríngeo

Se realizó exudado de la nasofaringe posterior con hisopo de algodón estéril. Inmediatamente, éste se sembró en placas de Agar Mueller Hinton (Merck) con suero fetal bovino al 5% (Hyclone) y suplemento inhibidor VCN (bioMérieux), compuesto por: vancomicina (3 µg/mL), colistina (750 µg/mL) y nistatina (150 µg/mL). En un lapso de tiempo no mayor a las dos horas, las placas inoculadas se trasladaron al Laboratorio de Microbiología del Instituto Finlay, donde se estriaron e incubaron a 37°C y atmósfera húmeda con un 5-10% de CO_2. La lectura se realizó a las 24 y 48 horas de incubación. Se hizo exudado nasofaríngeo a 163 estudiantes; a cada uno se les tomó un cultivo el primer lunes de cada mes, durante los meses de marzo, abril, mayo, junio de 1999. Se realizaron y procesaron un total de 652 muestras.

Identificación y caracterización de las cepas de *N. meningitidis*

A partir de cada exudado, se aislaron las colonias con características culturales similares a *N. meningitidis* y se identificó género y especie, según los métodos convencionales[10]. El seroagrupamiento se realizó por aglutinación en lámina con antisueros serogrupo específicos: A, B, C, X, Y, Z, y W135 (Difco)[10]. Posteriormente, para la identificación de serotipos, subtipos e inmunotipos, se empleó un ensayo inmunoenzimático (ELISA) de células enteras con anticuerpos monoclonales (AcM)[11]. Para el sero/subtipaje se disponía del paquete comercial del RIVM (Instituto Nacional de Investigaciones para el Hombre y el Ambiente de Holanda), con 6 AcM de serotipo y 13 de subtipos. En el inmunotipaje, se emplearon los AcM: L3,7,9; L8 y L10, producidos por el NIBSC (Instituto Nacional para el Control Biológico y Estándares del Reino Unido).

Análisis estadístico

En el análisis estadístico se aplicó: El test Chi-cuadrado, para evaluar de forma aislada el impacto de cada supuesto factor de riesgo; estimación por intervalos de confianza para proporciones, según el método aproximado de Wilson; y regresión logística, para analizar los posibles factores de riesgo de manera conjunta.

VA-MENGOC-BC®. Selección de Publicaciones

Tabla 1. Prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en 163 estudiantes, según el número de casos positivos y porcentajes detectados, en cada uno de los meses investigados

Meses Muestreados	Alumnos Investigados	Portadores *N. meningitidis*		Intervalo de Confianza	
		No	%	LI	LS
Marzo	163	44	26.99	20.76668	34.28046
Abril	163	44	26.99	20.76668	34.28046
Mayo	163	32	19.63	14.26344	26.39879
Junio	163	33	20.24	14.79483	27.06615

Leyenda: LI = Límite inferior; LS = Límite superior

Resultados

Entre los 163 individuos investigados cada mes, el 32% resultó ser portador de *N. meningitidis*, porcentaje que incluyó a todos los estudiantes en los cuales se aisló e identificó este microorganismo. De los 44 alumnos que cursaban el primer año académico, el 41% (IC 95%:27.7%-55.6%) fueron portadores. Mientras que, en los 119 estudiantes del tercer año, sólo el 28% (IC 95%:21.2%-37.3%) mostró dicha condición.

Al analizar la dinámica del estado de portador durante los cuatro meses investigados (tabla 1), los porcentajes de prevalencia resultaron similares. El mayor número se detectó en los meses de marzo y abril (44 estudiantes). Mientras que, en mayo y junio, existió una ligera disminución del número de portadores de N. meningitidis (32 y 33 estudiantes), respectivamente. Sin embargo, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

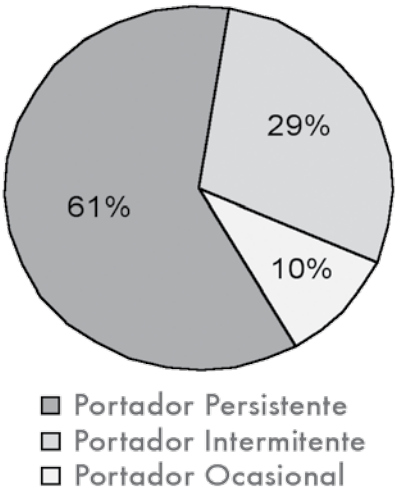

Figura 1. Dinâmica del estado de portador de *N. meningitidis* en los 163 estudiantes investigados

Al analizar la dinámica del estado de portador, del total de estudiantes identificados como portadores de *N. meningitidis*, el 90.4% mantuvo esta condición por más de una ocasión (IC 95%:79.4%-95.9%), es decir, prácticamente mantuvieron esta condición durante todo el período investigado.

Según la dinámica del estado de portador (figura 1), predominaron los portadores persistentes (61%), mientras que los intermitentes (29%) y ocasionales (10%) se identificaron en un porcentaje menor.

Los marcadores epidemiológicos se muestran en la tabla 2. Predominaron las cepas no agrupables (79%), no tipables (79%), no subtipables (36%) y el inmunotipo L3,7,9 (94%), con una mayor diversidad entre los subtipos identificados.

Las asociaciones fenotípicas fueron diversas (tabla 3), prevalecieron las cepas NA:NT:P1.NST:L3,7,9 (25%), NA:NT:P1.13:L3,7,9 (19.2%) y las B:4:P1.15:L3,7,9 (7.6%). El resto, mostró porcentajes inferiores.

Tomando en cuenta la dinámica del estado de portador y la distribución fenotípica, las cepas NA:NT:P1.NST:L3,7,9 y NA:NT:P1.13:L3,7,9 fueron las más frecuentes entre los portadores persistentes, intermitentes y ocasionales. Sin embargo, el fenotipo B:4:P1.15:L3,7,9 no se aisló en los portadores ocasionales (tabla 3).

En ninguno de los parámetros analizados como posibles factores de riesgo para el estado de portador de *N. meningitidis* (hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, hacinamiento, antecedente de IRA y amigdalectomía) se demostró una asociación estadísticamente significativa ($P > 0.05$) (tabla 4). Resultados similares se obtuvieron al asociar la dinámica del estado de portador con los factores de riesgo investigados.

Discusión

Se detectó una prevalencia de portadores de *N. meningitidis* similar a la descrita en poblaciones mili-

Tabla 2. Marcadores fenotípicos entre las cepas de *N. meningitidis* aisladas

Marcadores fenotípicos	Clasificación	Nº aislamientos	%
Serogrupos	NA	41	79
	B	9	17
	W135	2	4
		Total: 52	**Total: 100**
Serotipos	NT	41	79
	15	5	10
	4	4	8
	14	2	4
		Total: 52	**Total: 100**
Subtipos	P1.NST	19	36
	P1.13	11	21
	P1.15	9	17
	P1.6	4	8
	P1.7	3	6
	P1.4	2	4
	P1.5	1	2
	P1.12	3	6
		Total: 52	**Total: 100**
Inmunotipos	L3,7,9	49	94
	NIT	2	4
	L10	1	2
		Total: 52	**Total: 100**

Leyenda: NA = No agrupable; NT = No tipable; NST = No subtipable y NIT = No inmunotipable

tares de otros países[12,13,14]. Sin embargo, estudios de portadores realizados anteriormente en Cuba notificaron porcentajes más bajos. Esos trabajos se ejecutaron en grupos donde las cifras de portadores suelen ser inferiores y ninguno correspondió a una población con características similares a la nuestra[6]. Al estar estos estudiantes militares sometidos a condiciones de vida que propician una mayor interacción social (maniobras militares, acampadas, movilizaciones, entre otras), se incrementa la transmisión de *N. meningitidis* entre los mismos.

El porcentaje de portadores coincide también con el descrito en personas cuya edad oscila entre 15-24 años, grupo donde señalan las cifras más elevadas (24-37%)[15,16,17]. Sin embargo, los niños pequeños y adultos mayores de 24 años muestran tasas inferiores al 10%[1,5]. Estudios de portadores realizados en Cuba, en niños de un círculo infantil y una escuela primaria de Ciudad de La Habana, señalan porcentajes del 4.3 y 6.9%, respectivamente[18,19].

En individuos que ingresan por primera vez a la universidad o unidades militares, se notifica un ascenso rápido del número de portadores[1,5]. Este incremento se presenta durante el primer mes del curso académico y principalmente sucede en la primera semana de clases[20]. Aunque nuestro trabajo no se realizó al inicio del curso académico, el número de portadores entre los alumnos del primer año superó la cifra detectada en los del tercer año (grupo mayoritario en este estudio). La diferencia entre ambos grupos pudo estar favorecida por los cambios de vida que enfrentan los jóvenes al iniciar estudios superiores o al incorporarse a un régimen militar.

En nuestro estudio, la mayoría de los portadores pertenecieron a la clasificación de persistente, es decir, mantuvieron esta condición durante el período investigado. La duración del estado de portador de *N. meningitidis* no está totalmente definida. Algunos estiman que puede variar entre 1-12 meses y mostrar diferencias según los serogrupos circulantes[2]. En europeos y americanos la duración media del estado de portador se estimó entre 9-10 meses[5,21,22], en nigerianos resultó de 3 meses[23] y entre alemanes adolescentes el promedio fue de 10 semanas[24]. En portadores de *N. meningitidis* A, se describen altas tasas de adquisición y una corta permanencia de este serogrupo en la nasofaringe[22]. Mientras que en portadores del serogrupo B señalan bajas tasas de adquisición y una permanencia mayor de 12 meses, discrepancia quizás influenciada por la diferencia existente en el poder inmunizante de ambos serogrupos[22,25].

En reclutas que iniciaron su vida militar en Dinamarca, después de transcurrir los tres primeros meses de convivencia, observaron variaciones en la detección de portadores ya desde el primer mes de su incorporación al campamento militar, el 20% de los no-portadores adquirieron la condición de portador asintomático[26].

La técnica del hisopado de la nasofaringe y los métodos de laboratorio empleados pueden influir en la tasa e intermitencia de los portadores. Los estudios puntuales no aportan datos acerca del tiempo de portación, mientras que los hisopados repetidos en un mismo individuo dan idea de su persistencia, sin estar exentos de dificultades en cuanto al diseño e interpretación[5,27]. Para algunos, la sensibilidad del cultivo de la nasofaringe, empleando el método convencional del hisopado y siembra en un medio selectivo, oscila entre el 60-83%[28]. Otros consideran que el método convencional subestima la cantidad de portadores a identificar, recomendando la incorporación de otros métodos que posibiliten mayores porcentajes de detección[1,27,29].

Rev Panam Infectol 2006;8(1):9-17

Tabla 3. Asociaciones fenotípicas de cepas de *N. meningitidis*, según la dinámica del estado de portador

Fenotipos	Portador Persistente		Portador Intermitente		Portador Ocasional	
	No	%	No	%	No.	%
NA:NT:P1.NST:L:3,7,9	9	28.1	3	20	2	40
NA:NT:P1:13:L3,7,9	6	18.7	3	20	1	20
B:4:P1.15:L3,7,9	3	9.4	1	6.6	0	0
NA:NT:P1.12:L3,7,9	2	6.25	0	0	1	20
NA:15:P1.6:L3,7,9	2	6.25	2	13.3	0	0
B:NT:P1.15:L3,7,9	0	0	1	6.6	0	0
W135:NT:P1.NST:L3,7,9	0	0	2	13.3	0	0
NA:15:P1.6L:3,7,9	0	0	0	0	0	0
NA:NT:P1.7L:3,7,9	1	3.1	1	6.6	0	0
NA:NT:P1.15:L:3,7,9	2	6.25	1	6.6	0	0
B:NT:P1.4:L3,7,9	1	3.1	0	0	0	0
NA:15:P1.NST:L3,7,9	0	0	1	6.6	0	0
NA:NT:P1.4:L3,7,9	1	3.1	0	0	0	0
NA:14:P1.7:L3,7,9	1	3.1	0	0	0	0
NA:NT:P1.NST:L10	0	0	0	0	0	0
NA:NT:P1.NST:NIT	1	3.1	0	0	1	20
B:NT:P1.14:L3.7.9	1	3.1	0	0	0	0
NA:14:P1.NST:L3,7,9	1	3.1	0	0	0	0
B:NT:P1.13:L 3,7,9	1	3.1	0	0	0	0
NA:NT: P.1.5:L3,7,9	0	0	0	0	0	0
Total	**32**	**100**	**15**	**100**	**5**	**100**

Leyenda: NA = No agrupable; NT = No tipable; NST = No subtipable y NIT = No inmunotipable

La caracterización fenotípica sobre la base de los marcadores epidemiológicos de *N. meningitidis* resulta fundamental para investigar cepas de enfermos y portadores[1,2]. Este trabajo mostró un franco predominio de cepas NA, diferente al observado en cepas de portadores aisladas en Cuba durante la etapa epidémica[6,30,31].

La heterogeneidad y variabilidad entre las cepas aisladas corresponden con lo descrito por otros investigadores[1,5,14]. Por haber realizado este trabajo, en la etapa posterior a la aplicación masiva de VA-MENGOC-BC y en una etapa de baja endemicidad, el fenotipo B:4:P1.15:L3,7,9 se constató en un número reducido de estudiantes; cepas B:4:P1.15:L3,7,9 y pertenecientes al complejo clonal ET-5, resultaron el principal agente etiológico de la epidemia ocurrida en Cuba durante la década del 80[8,18,31,32].

La efectividad de VA-MENGOC-BC, junto a la alta cobertura nacional alcanzada y su aplicación sistemática a lactantes desde 1991, como parte del PNI, logró el control exitoso de la EM en Cuba[6,7]. Desde hace varios años la incidencia es muy baja y sólo se notifican casos aislados[8]. El predominio de cepas NA sugiere que el efecto ejercido por VA-MENGOC-BC pudo contribuir a la pérdida de los atributos de virulencia en las cepas circulantes, ejerciendo un efecto favorable en el control de la EM[7,18,30]. En este trabajo, sólo un reducido número de cepas correspondió al fenotipo epidémico (B:4:P1.15:L3,7,9).

No se detectó al serogrupo C, ni tampoco lo señalan otros estudios realizados en Cuba durante este período endémico. Su ausencia debe estar vinculada con la aplicación de VA-MENGOC-BC; su administración pudo contribuir a eliminar la circulación del serogrupo C, en enfermos y portadores[18,19,30,31]. Esto no se consiguió después de la inmunización con la vacuna A +C de polisacáridos.

Estudios de portadores realizados en otros países identifican a las cepas NA entre las más frecuentes. La mayoría se comportan probablemente como comensales del tracto respiratorio superior y no expresan polisacárido capsular (PC)[16]. Debido a que la invasión en un huésped inmunocompetente depende de la expresión del PC, particularmente de los serogrupos: A, B o C, las cepas que no expresan PC (o expresan otros) poseen limitado potencial patogénico. Esto probablemente reporta un beneficio, propiciando un efecto de refuerzo al sistema inmune a través de la expresión de otras estructuras inmunológicas de superficie[5]. Además, el alto grado de diversidad genética de las poblaciones de *N. meningitidis* se atribuye a su capacidad para expresar nuevos genotipos a través del proceso de recombinación genética[4,5,16,33]. En investigaciones realizadas en Cuba, el predominio de cepas NA resultó mayor en los trabajos de portadores realizados en la etapa posterior a la inmunización masiva con la vacuna antimeningocócica cubana[18,19,30,31].

El serogrupo W135 se identificó en un número reducido de alumnos. Sin embargo, actualmente, se notifica como agente etiológico frecuente de EM en

Tabla 4. Factores de riesgo y su relación con la condición del estado de portador de *N. meningitidis*, según los métodos estadísticos aplicados

Factor de Riesgo	Portador		No Portador		Total	χ^2	RL
	Nº	%	Nº	%		p	p
Fumador	17	36.16	30	63.83	47	0.58	0.3262
No fumador	35	30.17	81	69.85	116		
Fumador pasivo	27	30.68	61	69.3	88	0.85	0.7136
No fumador pasivo	25	33.3	50	66.6	75		
Hacinamiento	32	36	57	64	89	0.29	0.2778
No-hacinamiento	20	27	54	73	74		
Presencia de IRAR	40	36	71	64	111	0.14	0.1799
Ausencia de IRAR	12	23	40	77	52		
Consumo bebidas alcohólicas	6	30	14	70	20	0.95	0.941
No consumo bebidas alcohólicas	46	32.2	97	67.8	143		
Amigdalectomía	5	38.5	8	61.5	13	0.82	0.542
No amigdalectomía	47	31.3	103	68.7	150		

Leyenda χ^2 = Chi cuadrado; RL = Regresión logística; IRAR = Infección respiratoria aguda reciente

varios países, vinculado fundamentalmente con la peregrinación de los musulmanes a la Meca. Debido al mayor intercambio y convenios de colaboración existentes entre las diversas regiones del mundo, se recomienda estar atento a su circulación, con vistas a tomar las medidas pertinentes y controlar la aparición de brotes y epidemias[34].

Se identificaron también los serotipos 4, 15 y 14, aunque con cifras muy inferiores a las cepas NT. Sin embargo, la asociación del serotipo 4 con el serogrupo B ha sido muy frecuente en Cuba entre cepas invasivas aisladas en la etapa epidémica y post-epidémica[6,31,32]. En España y Francia, el serotipo 4 se asocia frecuentemente a cepas del serogrupo B[35,36]. A diferencia de la poca variabilidad detectada entre los serogrupos y serotipos de las cepas identificadas en este trabajo, los subtipos mostraron una gran diversidad, similar a la descrita en otros trabajos realizados en Cuba[31] y otros países[36].

El número de cepas no inmunotipables (NIT) fue bajo. Algunos autores coinciden en señalar a los inmunotipos L8, L3,7,9 y L1, entre los más frecuentes[37]. Otros estudios llevados a cabo en Cuba señalan al inmunotipo L3,7,9 como uno de los habituales tanto en enfermos como en portadores[18,19,30,31].

Tomando en cuenta el análisis de las variables que influyen sobre el estado de portador, se conoce que, entre los fumadores activos y pasivos, se incrementa de forma significativa la colonización nasofaríngea por *N. meningitidis*. El hábito de fumar disminuye los niveles de IgA en la saliva, afecta la flora bucal, e interfiere con la acción ciliar de las células de la mucosa respiratoria, reduciendo así las defensas locales frente a los gérmenes patógenos[5,17,36,38]. Los estudiantes incluidos en este trabajo no clasificaron como fumadores moderados, ni severos, grupos donde se describen las mayores posibilidades de colonización por *N. meningitidis*[36,38].

Aunque, en nuestro estudio no se evidenció, el hacinamiento se asocia con un aumento de portadores y la ocurrencia de brotes de EM, sobre todo en aquellos individuos que conviven en unidades militares, escuelas con régimen de internado, prisiones y comunidades cerradas o semicerradas[1,2]. El hacinamiento que frecuentemente existe en las unidades militares aumenta la posibilidad del contacto con las secreciones salivales de los portadores sanos, y por tanto, la posibilidad de colonización por *N. meningitidis* resulta mayor[1,5,36,38].

No existió relación entre la IRAR y el estado de portador, aunque algunos trabajos muestran resultados significativos cuando asocian la prevalencia de portadores con el antecedente de haber padecido una infección respiratoria aguda de etiología viral[5,39].

Todas aquellas circunstancias que depriman al sistema inmune, tales como la malnutrición y el alcoholismo, entre otras, aumentan la susceptibilidad del huésped a la invasión por *N. meningitidis*, y a su vez, limitan la duración y extensión de la respuesta inmunológica frente a los determinantes antigénicos del microorganismo[1,2,5,36]. El no existir diferencias significativas entre portadores y el consumo de bebidas

Rev Panam Infectol 2006;8(1):9-17

alcohólicas pudo deberse a que la mayoría de los estudiantes investigados pertenecieron al grupo de no consumidores de alcohol.

Tampoco fue significativo el antecedente de amigdalectomía y el estado de portador. Algunos investigadores han observado que en individuos con extirpación quirúrgica de las amígdalas aumentó la colonización por *N. meningitidis* en los primeros tres meses posteriores a esta medida terapéutica. Comportamiento quizás relacionado con una disminución transitoria de la IgA, después de una amigdalectomía[5,40].

Si bien actualmente se conocen muchos aspectos de los portadores asintomáticos de *N. meningitidis*, existen aún interrogantes. El desarrollo de técnicas moleculares y la realización de estudios que paralelamente analicen las cepas de enfermos y portadores, así como su virulencia, constituirán en el futuro herramientas básicas para comprender mejor la epidemiología de la EM y poner en marcha medidas útiles para su control[2]. La incorporación de los nuevos métodos moleculares aportará mayor información sobre la genética y relación biológica existente entre las poblaciones de *N. meningitidis*.

Referencias

1. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. J Med Microbiol 2004;53:821-32.
2. Arreaza L, Vázquez J. Portadores de meningococo: un enigma a finales del siglo XX. Enfer Infecc Microbiol Clin 2000;18:352-355.
3. Maiden MCJ, Stuart JM, Bramley, JC, MacLennan JM, Gray S, Andrew N. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. Lancet 2002;359:1829-31.
4. Yazdankhah SP, Kriz P, Tzanakaki G, Kremastinou J, Kalmusova J, Musilek M et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. J Clin Microbiol 2004;42:5146-53.
5. Cartwright KAV. Meningococcal carriage and disease. In: Meningococcal Disease, Edited by Cartwright K. Chinchester, UK: Wiley & Sons, Ltd; 1995; p. 115- 46.
6. Valcárcel NM, Rodríguez CR, Molinert HT. La enfermedad meningocócica en Cuba. Cronología de una epidemia. 1st ed. Ciencia Médicas, Ciudad Habana, Cuba; 1991.
7. Sierra GV, Campa HC, Valcarcel NM, Garcia IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. NIPH Ann 1991;14:195-07.
8. Perez Rodriguez A, Dickinson F, Baly A, Martínez R. The epidemiological impact of antimeningococcal vaccination in Cuba. Mem Inst Oswaldo Cruz 1999;94:433-40.
9. World Medical Association, Declaration of Helsinki: Recommendation Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th Word Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964. Amended by the 29th World Medical Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983; the 41th World Medical Assembly, Hong Kong, September 1989, the 48th General Assembly, Somerset West, republic of South Africa, October 1996 and the 52th General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.
10. Knapp JS, Koumans EH. *Neisseria* and *Branhamella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Yolken RH. ed. Manual of Clinical Microbiology. 7th ed. ASM Press, Washington D.C, 1999; p. 586-603.
11. Abdillahi H, Poolman JT. Typing of group-B *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies in the whole-cell ELISA. J Med Microbiol 198l;26:177-80.
12. Caugant DC, Høiby EA, Rosenqvist E, Frøholm LO y Selander RK. Transmission of *Neisseria meningitidis* among asymptomatic military recruits and antibody analysis. Epidemiol Infect 1992;109:241-253.
13. Djupesland P, Bjune G, Aanosen NO, Borchgrevink HM, Mundal R, Høiby EA.. Systemic menningococcal disease in the Norwegian Army. Nord Med 1990;105:179-81.
14. Tyski S, Grzybowska W, Dulny G, Berthelsen L, and Lind I. Phenotypical and genotypical characterization of *Neisseria meningitidis* carriers strains isolated from Polish recluts in 1998. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001;20:350-353.
15. Blackwell CC, Weir DM, James VS, Todd WT, Banatvala N, Chaudhuri AK et al. Secretor status, smoking and carriage of *Neisseria meningitidis*. Epidemiol Infect 1990;104:203–09.
16. Caugant DA, Høiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel, T., Bjune G et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. J Clin Microbiol 1994;32:323-30.
17. Kremastinou J, Tzanakaki G, Levidiotou S, Markou F, Themeli E, Voyiatzi A et al. Carriage of *Neisseria meningitidis* and Neisseria lactamica in northern Greece. FEMS Inmmunol Med Microbiol 2003;24:39:23-9.
18. Alvarez GN, Martinez MI, Sotolongo PF, Gutierrez VM, Zamora ML, Izquierdo L et al. *Neisseria meningitidis* carriers in a day-care center in the city of Havana. In: Abstracts of the 13th International Pathogenic Neisseria Conference. September 1-6. Oslo, Norway, 2002:329.
19. Martínez I, López O, Sotolongo F, Mirabal M, Bencomo A. Portadores de *Neisseria meningitidis* en niños de una escuela primaria. Rev Cub Med Tropical 2003;55:162-8.
20. Neal KR, Nguyen Van Tam JS, Jeffrey N, Slack RC, Madeley RJ, Ait-Tahar K, et al. Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross-sectional study. BMJ 2000;320:846-9.
21. De Wals P, Gilquin C, de Maeyer S, Bouckaent A, Noel A, Lechal MF et al Longitudinal study of asymptomatic meningococcal carriage in two Belgian populations of schoolchildren. J Infect 1983;6:147-56.
22. Greenfield S, Sheehe PR, Feldman HA. Meningococcal