

# Portadores de *Neisseria meningitidis* en una población de Montevideo

Dres. Verónica Parodi<sup>1</sup>, Fernando Allende<sup>2</sup>, Eugenia Torres<sup>1</sup>,  
Marina Macedo<sup>2</sup>, Br. Ruth Maglione<sup>1</sup>, Dra. Gabriela Algorta<sup>3</sup>

## Resumen

Con el objetivo de determinar la prevalencia de *N. meningitidis* en una muestra de la población de Montevideo y establecer la distribución de los grupos serológicos de las cepas aisladas, se estudiaron exudados faríngeos de 510 individuos. Estas muestras se cultivaron en medio de Thayer Martin modificado, identificándose las colonias sospechosas y realizándose posteriormente tipificación serológica por aglutinación de partículas de látex.

Se aisló *N. meningitidis* en 41 individuos (8%), correspondiendo al serogrupo B 24,4% de los casos, el resto de las cepas aisladas se distribuyó con menor frecuencia en otros serogrupos, siendo no tipificados 36,6%.

En el grupo etario entre 20 y 40 años, el número de portadores fue significativamente mayor que en el resto de la población estudiada.

Aunque prácticamente sólo dos serogrupos fueron responsables de enfermedad meningocócica en el período estudiado, la distribución en portadores es mayor correspondiendo probablemente a cepas que dan enfermedad con menor frecuencia.

**Palabras clave:** Prevalencia  
*Neisseria meningitidis*  
Uruguay

## Introducción

*Neisseria meningitidis* es agente de meningitis aguda supurada (MEAS), aislándose de la sangre y el líquido cefalorraquídeo de los enfermos. Asimismo puede encontrarse en la rinofaringe de portadores sanos, con una frecuencia variable de acuerdo a edad y condiciones sociales y ambientales, siendo más frecuente en adultos jóvenes y en individuos que trabajan fuera del hogar. Se trata de un germen aislado solamente en el ser humano.

El hallazgo de *N. meningitidis* en enfermos con MEAS ha aumentado en los últimos años en nuestro país. La extraordinaria epidemiología de la enfermedad meningocócica no ha sido del todo explicada. Fenómenos tales como la periodicidad aproximada de diez años de las epidemias, la presencia regular de casos interepidémicos, la relación casos/portadores, la dinámica interrelación de los serogrupos, son elementos no del todo aclarados. Phair y Schoenbach sostenían, ya en 1944, que los casos de meningitis pueden considerarse indicadores irregulares e inciertos de la difusión de las infecciones meningocócicas en una población y que la realidad está sumergida y sólo se puede revelar descubriendo las infecciones subclínicas, lo que justifica por sí solo la realización de este trabajo<sup>(1)</sup>. Por otro lado, Wenzel y colaboradores manifestaron que los brotes de enfermedad meningocócica no ocurren al mismo tiempo que una portación faríngea elevada, sino que éstos suceden cuando aumenta la tasa de adquisición de la infección<sup>(2)</sup>. La necesidad de anticipar epidemias y de ser eficaz en las medidas preventivas, justifica un mayor estudio del problema.

1. Asistente Departamento de Bacteriología y Virología.

2. Ayudante Departamento de Bacteriología y Virología.

3. Prof. Agdo. Departamento de Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina

Trabajo del Departamento de Bacteriología y Virología del Instituto de Higiene. Facultad de Medicina. Universidad de la República Oriental del Uruguay

Este trabajo fue financiado parcialmente por la Intendencia Municipal de Montevideo.

**Correspondencia:** Dra. Gabriela Algorta. Instituto de Higiene. Alfredo Navarro 3051. CP 11600. Fax: 4873074. Montevideo, Uruguay.

Presentado: 20/2/98

Aceptado: 31/7/98

## Objetivos

- Determinar la prevalencia de *N. meningitidis* en exudado faríngeo, en una muestra de la población de Montevideo.
- Establecer la distribución de los diferentes grupos serológicos de las cepas de *N. meningitidis* aisladas.

## Material y método

### Muestreo y captación de la población a estudiar

Teniendo en cuenta que la estimación de portación de *N. meningitidis* en una población "normal" oscila entre 5 y 10% según Greenfield y colaboradores<sup>(3)</sup>, trabajando con la hipótesis pesimista de 5%, para obtener 30 portadores nos propusimos realizar 600 observaciones. Realizamos un total de 510. Se estratificó en forma no proporcional, utilizando como variable estratificante "actividad de las personas", sabiendo que la portación es mayor en adultos jóvenes y en individuos que trabajan fuera del hogar. El muestreo se realizó en forma secuencial exploratoria para optimizar el tamaño definido *a priori*, primero en policlínicas donde pensamos encontrar una población mayoritariamente formada por niños y adultos que no trabajan fuera del hogar; y luego en servicios médicos donde acuden adultos jóvenes y trabajadores, lo que se llevó a cabo en tres etapas, según los resultados que se fueron obteniendo.

- *Policlínicas*. Se captó al paciente que consultó en las policlínicas de la Intendencia Municipal de Montevideo (IMM) y a través de él a los integrantes de su núcleo familiar en el domicilio, de acuerdo a un criterio de enumeración de los individuos que consultaron en la policlínica. Esta etapa se cumplió entre el 26 de enero y el 10 de marzo de 1994, con un total de 189 observaciones.
- *Servicios médicos*. Individuos que concurren para examen médico del carné de salud, independientemente de su grupo familiar. Se realizó en dos etapas: la primera entre el 21 de marzo y el 18 de abril de 1994 (150 observaciones); la segunda entre el 10 de agosto y 8 de setiembre del mismo año (171 observaciones).

A todos se les realizó (previo consentimiento informado), toma de exudado de la pared póstero-superior de la faringe, que es donde generalmente se encuentra *N. meningitidis*, de ser el individuo portador. Asimismo, se llenó una ficha con datos necesarios para su identificación, edad y sexo. Esta etapa fue llevada a cabo por personal de enfermería y médicos de las policlínicas y servicios médicos, seleccionados y adiestrados previamente para este fin por los autores de este trabajo. Las muestras así obtenidas fueron transportadas y procesadas de inmedia-

to en el laboratorio del Departamento de Bacteriología y Virología del Instituto de Higiene.

### Metodología de laboratorio

Se emplearon hisopos de Dacron con medio de transporte de Stuart para realizar las tomas de exudado. Estos se cultivaron en medio selectivo para *Neisseria*: medio de Thayer y Martin modificado (MTM), incubándose a 37°C por 24 y 48 horas en atmósfera de 5% de anhídrido carbónico.

El despistaje de las colonias sospechosas en las mezclas polimicrobianas se realizó mediante el test de oxidasa (Dry Slide Oxidase, Difco, EE.UU.).

Posteriormente se identificaron por sus exigencias nutricionales y su actividad frente a diferentes carbohidratos, diferenciándolas de otras especies de *Neisseria*, sobre todo *N. lactamica* que puede encontrarse formando parte de la flora normal de la orofaringe.

A las cepas de *N. meningitidis* así identificadas se les realizó tipificación serológica por aglutinación de partículas de látex, utilizándose para ello dos kits comerciales diferentes disponibles en plaza: Meningitis Pastorex (Sanofti Diagnostics Pasteur, Francia) y Directigen Meningitis Combo Test (Becton Dickinson, EE.UU.) que cuentan con los siguientes sueros: A, B/E. coli K1, C y Y/W135 el primero; y C/W135, A/Y, B/E. coli K1 el segundo. Consideramos un resultado como negativo cuando no se produjo aglutinación con ninguno de los reactivos utilizados<sup>(4)</sup>.

En la realización de esta investigación se cumplieron con los principios éticos enunciados en la declaración de Helsinki de 1975, en la versión revisada de 1983 de Venecia.

Se aplicó la Prueba de Zeta para diferenciar porcentajes, con el fin de comparar las prevalencias de portadores en los diferentes grupos de edad<sup>(5)</sup>. Se utilizó la mediana y percentiles para resumir los datos de edad dada la anormalidad de la distribución de las edades.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa Epi Info, versión 6.

## Resultados

Se procesaron muestras de 510 individuos, de los cuales 288 eran de sexo femenino (56,5%) y 222 de sexo masculino (43,5%). La distribución por edades se muestra en la tabla 1. Comprendió menores de un año, un máximo de 89 años y una mediana de 23. La tabla 2 muestra la distribución etaria en percentiles.

Se aisló en 41 individuos (8%) *N. meningitidis*, correspondiendo 21 (51,2%) a personas del sexo femenino y 20 (48,8%) al sexo masculino. La edad mínima de los porta-

Tabla 1. Distribución por edad de la población estudiada

Grupos de edad	Primer período		Segundo período		Tercer período		Total		Portadores	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0-10 años	73	(39,7)	0	0	0	0	73	(14,3)	2	(4,9)
11-20 años	36	(19,5)	58	(38,7)	47	(27,5)	141	(27,6)	12	(29,3)
21-30 años	21	(11,4)	53	(35,3)	63	(36,8)	137	(26,9)	17	(41,5)
31-40 años	25	(13,6)	24	(16,0)	31	(18,2)	80	(15,7)	8	(19,5)
41-50 años	11	(6,0)	11	(7,3)	17	(9,9)	39	(7,7)	1	(2,4)
51-60 años	7	(3,8)	3	(2,0)	9	(5,3)	19	(3,7)	1	(2,4)
61-89 años	11	(6,0)	1	(0,7)	4	(2,3)	16	(3,1)	0	(0)
Sin datos	5	-	0	-	0	-	0	-	0	(0)
Totales	189	-	150	-	171	-	510	-	41	-

Tabla 2. Distribución por edad de la población estudiada. Percentiles

Percentiles	Primer período	Segundo período	Tercer período	Total	Portadores
P25	6	19	20	17	19
P50	15	23	25	23	22
P75	32	31	37	33	30

dores fue de 2 años, la máxima de 56 años y la mediana de 22 años.

La distribución de los serogrupos se muestra en la tabla 3.

Los resultados en las distintas etapas realizadas fueron diferentes:

1. En la primera etapa, desde el 26 de enero al 10 de marzo de 1994, realizada en las policlínicas de la IMM, se procesaron un total de 189 muestras, lo que representó 37,1% de la muestra estudiada. 132 (69,8%) de los individuos estudiados eran del sexo femenino y 57 (30,2%) del sexo masculino.

Las edades oscilaron entre 0 y 89 años, con una mediana de 15 años.

En esta etapa se aisló *N. meningitidis* en seis individuos (3,2%), siendo dos del grupo B, uno del grupo A y tres negativos.

2. En la segunda etapa, desde el 21 de marzo al 18 de abril de 1994, realizada en los servicios municipales, se procesaron un total de 150 muestras, representando 29,4% de las muestras estudiadas. De estos individuos, 83 (55,3%) eran del sexo femenino y 67 (44,7%) del masculino.

La edad mínima fue de 15 años, la máxima de 64, con una media de 23 años. Se aisló en 16 individuos *N. me-*

*ningitidis* (10,7%) siendo la distribución por serogrupos la presentada en la tabla 3.

3. En la tercera etapa, desde el 10 de agosto al 8 de setiembre de 1994, realizada en los servicios municipales, se procesaron un total de 171 muestras correspondiendo a 33,5% de los individuos estudiados. 98 (57,3%) de estos individuos eran del sexo masculino y 73 (42,7%) del femenino.

La edad mínima fue de 13 años, la máxima de 68 y la mediana de 25 años.

Se aisló en 19 individuos *N. meningitidis* (11,1%) identificándose los siguientes serogrupos: cinco de los grupos C/W135, cuatro del B y diez negativos como se muestra en la tabla 3.

### Discusión y conclusiones

En nuestro estudio, sobre 510 muestras procesadas encontramos 41 *N. meningitidis*, lo que equivale a 8% de prevalencia, estando dentro de lo esperado (5 a 10%). Es interesante destacar la distinta prevalencia encontrada en los diferentes grupos etarios, como se muestra en la tabla 1. Se aplicó una prueba de zeta para diferenciar porcentajes con el fin de comparar la prevalencia del grupo entre 20 y 40 años con el grupo de menores de 20 y mayores de 40 años. La misma mostró una diferencia estadística-

**Tabla 3.** Distribución de serogrupos de *Neisseria meningitidis*

Serogrupo	Primer período	Segundo período	Tercer período	Total
	N	N	N	N
Grupo A	1	3	0	4
Grupo B	2	4	4	10
Grupos C/W135	0	1	5	6
Grupos Y/W135	0	6	0	6
Negativos	3	2	10	15
Totales	6	16	19	41

**Tabla 4.** Prevalencia de portadores de *N. meningitidis* en diferentes grupos etarios

Rango de edad	Nº de casos positivos	Total de casos	Prevalencia
<20 y > 40 años	16	288	0,05
20 - 40 años	25	217	0,12

Z = 3, p < 0,05

mente significativa, con mayor prevalencia en el grupo de 20 y 40 años (tabla 4), lo que concuerda con otros autores (3).

Se han realizado múltiples estudios con el fin de relacionar factores que impliquen mayor riesgo de portación. Además de la edad se ha visto que individuos de medio socio-económico bajo, que viven hacinados, fumadores pasivos o activos (6-8), bebedores de alcohol (9), tienen mayor tasa de portación. Esta también depende de la existencia de epidemia y caracteres de los serogrupos circulantes (10). Es discutible el valor de la estación del año, clima, presencia de infección respiratoria y sexo masculino como factor de riesgo para una mayor portación (6,8).

Debemos señalar que al contar con un número limitado de reactivos, cuando un resultado es negativo significa que lo es para los antiseros testados, pero no necesariamente se tratan todos de cepas no capsuladas. Los resultados obtenidos se corresponden en líneas generales con lo aportado por otros estudios, en los que el serogrupo B representa aproximadamente la cuarta parte de los casos agrupados, el resto se distribuye en los distintos serogrupos, siendo no tipificados 15 casos (36,6%) (3).

Más allá de lo estudiado, la caracterización de las cepas aisladas por sus proteínas de membrana externa, enzimas multilocus o por técnicas de biología molecular de gran sensibilidad como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ser de gran interés epidemiológico (11).

Es de destacar dentro del grupo de portadores la presencia de *N. meningitidis* del grupo A en 9,8%. Se trata

de un serogrupo responsable de brotes epidémicos en otras áreas, en particular en países subdesarrollados como en Africa (12), pero que en nuestra población no fue responsable de enfermedad en este período.

Según datos del Departamento de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud Pública, en 1994 hubo 109 casos de MEAS a *N. meningitidis*, aproximadamente la mitad de ellas denunciadas en Montevideo (50,4%). Del total de meningitis meningocócicas, 52 eran del grupo B (47,7%) y 49 del C (45%), correspondiendo tres casos a otros serogrupos y solo cinco casos (4,6%) no fueron tipificados (13).

Es interesante ver como prácticamente sólo dos serogrupos han sido responsables de la enfermedad meningocócica en 1994, año en el que realizamos nuestro estudio. Por el contrario, al investigar portadores vemos que la distribución por serogrupos es mayor, habiendo un porcentaje más elevado de cepas no tipificadas que probablemente correspondan a cepas no capsuladas que dan enfermedad con menor frecuencia.

No ha podido demostrarse la relación entre número de portadores asintomáticos y enfermedad meningocócica. Calle Puro y colaboradores hicieron hincapié en la ausencia de portadores de *N. meningitidis* serogrupo C entre los contactos de guarderías y colegios de enfermos con enfermedad meningocócica a dicho serogrupo. Para explicar este hallazgo plantearon varias hipótesis: la permanencia de *N. meningitidis* serogrupo C en la orofaringe de los portadores debe ser más corta en el tiempo que

la de otros serogrupos; la virulencia de este serogrupo sea mayor; y una menor tasa de inmunización natural de la población<sup>(14)</sup>.

Este estudio es la primera publicación sobre portadores de *N. meningitidis* en Montevideo. Sería interesante continuar con este tipo de investigaciones para ver la evolución de la prevalencia y de la distribución de serogrupos, sobre todo luego de la vacunación realizada masivamente en la primavera de 1996.

#### Agradecimientos

Al Dr. Jorge Basso, Director de División Salud y Bienestar Social de la IMM por su iniciativa y apoyo constante.

Al Lic. Miguel G. Meny por el diseño para la selección de los individuos objeto de estudio.

A los funcionarios del Servicio de Atención a la Salud (SAS), Policlínicas y Servicios Médicos por su eficiente colaboración en la recolección de las muestras.

A la Prof. Dra. Nelly Murillo por el apoyo estadístico en el análisis de los resultados.

#### Summary

In order to determine the prevalence of *Neisseria meningitidis* in a sample of Montevideo population and establish the distribution of the serologic groups of isolated strains a study was undertaken of pharyngeal exudates of 510 individuals. These samples were cultivated in Modified Thayer Martin medium, with identification of suspect colonies with subsequent serologic typing through agglutination of latex particles.

*N. meningitidis* was isolated in 41 individuals (8%), serogroup B corresponding to 24,4% of cases, the remaining isolated strains being distributed with a lower frequency into other serogroups; not typified, 36,6%.

Among the 20 and 40 year age groups the number of carriers was significantly higher than in the rest of the population studied.

Although practically only two serogroups were responsible for the meningococcal disease in the period studied, the distribution among carriers is higher, probably corresponding to strains yielding disease with lesser frequency.

#### Résumé

Afin de déterminer la prévalence de *N. meningitidis* dans un échantillon de la population de Montevideo, et afin d'établir la distribution des groupes sérologiques des cèpes isolées, on a étudié des prélèvements pharyngiens de 510 individus. Ces échantillons ont été cultivés par Thaler Martin Modifié, et on a identifié les colonies anormales, après quoi on a fait une typification sérologique par agglutination de particules de latex.

On a repéré *N. meningitidis* chez 41 individus (8%), dont 24% correspondaient au séroroupe B; le reste des cèpes isolées a été distribué dans d'autres sérogroupes avec moins de fréquence; 36% n'ont pas été typifiées.

Dans le groupe d'âge de 20 à 40 ans, le nombre de porteurs a été remarquablement plus élevé que dans le reste de la population étudiée.

Même si seulement deux sérogroupes ont été responsables de maladie méningococcique pendant la période étudiée, la distribution chez les porteurs est plus élevée, et correspond probablement à des cèpes qui entraînent la maladie avec moins de fréquence.

#### Bibliografía

1. Phair JJ, Schoenbach EB. The dynamics of meningococcal infections and the effect of chemotherapy. *Am J Hyg* 1944; 40: 318-44.
2. Wenzel RP, Davies JA, Mitzel JR, Beam WE. Nonusefulness of meningococcal carriage rates. *Lancet* 1973; 2:205.
3. Greenfield S, Sheeche PR, Feldman HA. Meningococcal carriage in a population of "normal" families. *J Infect Dis* 1971; 123(1): 67-73.
4. Pezzlo M. Section 1. Aerobic Bacteriology. In: Isenberg HD. *Procedures Handbook*. Washington: American Society for Microbiology. 1992: 1.0.1-1.20.47.
5. Armitage P, Berry G. La inferencia estadística. In: *Estadística para la investigación biomédica*. Barcelona: Doyma, 1992:107-63.
6. Kremastinou J, Blackwell C, Tzanakaki G, Kallergi C, Elton R, Weir D. Parental smoking and carriage of *Neisseria meningitidis* among Greek schoolchildren. *Scand J Infect Dis* 1994; 26(6): 719-23.
7. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect* 1994; 112(2): 315-28.
8. Fontanals D, Van Esso D, Pons I, Pineda V, Sanfeliu I, Mariscal D et al. Estudio de la prevalencia de portadores de *Neisseria meningitidis* en la población de Cerdanyola (Barcelona). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995; 13(7): 398-405.
9. Imrey PB, Jackson LA, Ludwinski PH, England AC 3rd, Fella GA, Fox BC et al. Meningococcal carriage, alcohol, consumption, and campus bar patronage in a serogroup C meningococcal disease outbreak. *J Clin Microbiol* 1995; 33(12): 3133-7.
10. Schwartz B, Moore PS, Broome CV. Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: S118-24.
11. Woods JP, Kersulyte D, Tolan RW, Berg CM, Berg DE. Use of arbitrarily primed polymerase chain reaction analysis to type disease and carrier strains of *Neisseria meningitidis* isolated during a university outbreak. *J Infect Dis* 1994; 169(6): 1384-9.
12. Riou JY, Djibo S, Sangare L, Lombart JP, Fagot P, Chippaux JP et al. A predictable comeback: the second pandemic of infections caused by *Neisseria meningitidis* serogroup A subgroup III in Africa, 1995. *Bull World Health Organ* 1996; 74(2): 181-7.
13. Ministerio de Salud Pública (Uruguay), Departamento de Vigilancia Epidemiológica. Anexo de enfermedades transmisibles prevalentes en Uruguay. Casos notificados en total del país. (Compendio 1994). *Bol Epidemiol* 1994; 1:15.
14. Calle Puron ME, Moreno Fernández L, Leralta M, Del Rey Calero J. Tasa de portadores de *Neisseria meningitidis* entre los contactos sanos de pacientes con sepsis meningocócica, en el área de Madrid. *An Esp Pediatr* 1993; 39(2): 102-4.