

INSTITUTO FINLAY

## Portadores de *Neisseria meningitidis* en niños de una escuela primaria

Dra. Isabel Martínez,<sup>1</sup> Dr. Omar López,<sup>2</sup> Dr. Franklin Sotolongo,<sup>3</sup> Lic. Mayelin Mirabal<sup>4</sup> y Lic. Antonio Bencomo<sup>5</sup>

### RESUMEN

Se realizó, con la autorización de la Dirección Municipal de Educación, Dirección Municipal de Salud y el consentimiento informado de los padres, un estudio transversal descriptivo en 318 niños de la Escuela "Mártires del Corynthia"; con el propósito de conocer la prevalencia de portadores de meningococo en niños de edad escolar, determinar los marcadores epidemiológicos de las cepas aisladas y establecer la posible relación existente entre el portador y las variables como edad, sexo, antecedente de infección respiratoria aguda, hacinamiento, amigdalectomía, efecto inhibitorio de la flora acompañante y el estado secretor de antígenos ABH en la saliva. A todos, se les tomó exudado nasofaríngeo y una muestra de saliva. Además, los padres llenaron una encuesta donde se indagó sobre los factores de riesgo a investigar. Se detectó 6,9 % de portadores de meningococo y predominaron las cepas NA:NT:P1.NST:L3,7,9. Los factores de riesgo que dieron resultados estadísticamente significativos respecto a la condición de portador de *Neisseria meningitidis* fueron: edad, antecedente de infección respiratoria aguda y la presencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria lactamica* de la flora bacteriana acompañante en la nasofaringe de los niños investigados.

**DeCS:** NEISSERIA MENINGITIDIS / aislamiento & purificación; MENINGITIS MENINGOCOCICA / epidemiología; MENINGITIS MENINGOCOCICA / prevención & control; FACTORES DE RIESGO; PORTADOR; NIÑO; ESCUELAS.

Los portadores nasofaríngeos de *Neisseria meningitidis* constituyen un reservorio y el vehículo de transmisión y diseminación de la enfermedad meningocócica (EM). Por otra parte, se demuestra que el estado de portador constituye un elemento inmunizante capaz de generar anticuerpos bactericidas.<sup>1</sup> Por lo tanto, determinar las características epidemiológicas de los portadores resulta un tema de máximo interés para conocer mejor la dinámica de esta enfermedad.

Los estudios de portadores se realizan fundamentalmente en instituciones cerradas, pequeñas comunidades étnicas, grupos familiares o como investigación secundaria a la aparición de

brotos. En etapas no epidémicas, se concentran en grupos definidos de edad como escolares, soldados, o familiares de casos con EM. Los estudios longitudinales permiten conocer la duración del estado de portador, mientras que, los transversales pretenden conocer la prevalencia de portadores en un momento y lugar determinado. Resulta también motivo de investigación, la detección de variables o factores de riesgo que contribuyen a la colonización de *N. meningitidis* en la nasofaringe de los individuos sanos.<sup>1,2</sup>

La amplia cobertura nacional alcanzada con el Programa de Inmunización de Cuba, desempeña un papel decisivo en la reducción de la incidencia

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Microbiología. Investigador Titular. Instituto Finlay.

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Microbiología. Hospital General Docente "Comandante Pinares". Pinar del Río.

<sup>3</sup> Especialista de II Grado en Microbiología. Instituto Finlay.

<sup>4</sup> Licenciado en Matemática. Instituto Finlay.

<sup>5</sup> Licenciado en Bioquímica. Investigador Auxiliar. Instituto de Hematología.

de EM en Cuba, la que presenta actualmente, cifras similares a las de la etapa pre-epidémica.<sup>3</sup> Después del impacto alcanzado por VA-MENGOC-BC<sup>o</sup> entre la población infantil de Cuba y haber transcurrido casi 12 años de su incorporación al Programa Nacional de Inmunización, resulta de gran interés para el Instituto Finlay, realizar estudios de portadores en diferentes grupos de riesgo. Estas investigaciones se intensifican a partir de 1998 y muestran datos interesantes respecto a las características de las cepas aisladas.<sup>4-6</sup> Por ese motivo, se realizó esta investigación en niños de edad escolar, grupo de riesgo aún no incluido en los estudios anteriores.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo en 318 niños sanos de 5 a 12 años de edad de la Escuela Primaria "Mártires del Corynthia" del municipio Playa, de Ciudad de La Habana. Previo a su realización, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Instituto Finlay, Dirección Municipal de Educación, Dirección Municipal de Salud Pública y el consentimiento informado de los padres. Ellos, llenaron un cuestionario donde se indagó sobre las variables y los objetivos de la investigación. Se tomaron en cuenta criterios de inclusión y exclusión: se excluyeron los niños que recibieron antimicrobianos 7 d antes de la toma de muestras, 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 o factores de riesgo investigados fueron cualitativas y cuantitativas. Dentro de las cualitativas se incluyeron: sexo, hacinamiento (si dormían en el dormitorio del niño un número de personas mayor que 3), antecedentes de infección respiratoria aguda (IRA), fumador pasivo (si el niño convivía con al menos un fumador), amigdalectomía, flora bacteriana acompañante de la nasofaringe (otras bacterias que colonizaban la nasofaringe) y el estado secretor de los antígenos sanguíneos ABH en la saliva. Entre las cuantitativas se tuvo en cuenta la edad (años).

Las muestras se recogieron en la propia escuela, con ayuda de un depresor lingual estéril.

Se realizó exudado de la nasofaringe posterior y amígdalas con hisopo estéril de algodón e inmediatamente se sembró en placas de Agar Thayer Martin más sangre de carnero desfibrinada 10 % y suplemento inhibidor de vancomicina, nistatina y colistina (VCN) y en Agar Mueller Hinton con sangre de carnero desfibrinada 5 %. Posteriormente, con pipeta desechable se recolectó 1 mL de saliva en un vial estéril y se mantuvo en bolsa refrigerada hasta su traslado al Laboratorio de Microbiología de la Dirección de Asistencia Científica Técnica Aplicada (DACTA), lugar donde se inactivó, centrifugó, decantó el sobrenadante a otro vial y se conservó a - 70 °C hasta su procesamiento. Las muestras se trasladaron en un lapso de tiempo no mayor que 2 h. En el Laboratorio de Microbiología, las placas se estiraron e incubaron a 37 °C en atmósfera húmeda con 5 % de CO<sub>2</sub>, realizándose la lectura a las 24 y 48 h. La identificación de las colonias de los géneros *Neisseria* y *Moraxella* se realizó por los métodos convencionales<sup>7</sup> y el sistema comercial API NH (*bioMérieux*). Las cepas de *N. meningitidis* se seroagruparon por aglutinación en lámina con antisueros comerciales (Difco) de los serogrupos A, B, C, X, Y, Z, W135 y para determinar los serotipos, subtipos e inmunotipos se utilizó un ensayo inmunoenzimático (ELISA) de células enteras con anticuerpos monoclonales (AcM),<sup>8</sup> empleando los ofertados en el estuche comercial del Instituto Nacional de Investigaciones para el Hombre y el Ambiente de Holanda (RIVM) y el AcM P1.19 del Instituto Nacional para Control Biológico y Estándares del Reino Unido (NIBSC).

Las colonias de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus b hemolítico*, se identificaron por métodos convencionales y posteriormente se confirmaron por aglutinación con Látex (Slidex Strepto Kit A.B.C.D.F.G, y Slidex meningite Kit 5, *bioMérieux*).<sup>9</sup>

El estado secretor de antígenos ABH en la saliva se realizó por la técnica de inhibición de la hemaglutinación.<sup>10</sup>

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS, versión 10.0. 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 cualitativas. Para la variable *N. meningitidis* y edad se utilizó la prueba t de Student. Para todas las comparaciones se empleó un nivel de significación de 0,05. Para cuantificar el grado de asociación entre la variable *N. meningitidis* y las variables cualitativas, se calcularon estimaciones puntuales y por intervalos de 95 % de confianza (IC) del *odd ratio* (OR).

## RESULTADOS

De una matrícula total de 380 niños, 318 cumplieron los requisitos del estudio. Entre estos, *N. meningitidis* se aisló en 22 (6,9 %) y los 296 restantes (93,1 %), resultaron negativos.

Respecto a la edad (fig. 1), los mayores porcentajes de *N. meningitidis* se detectaron entre los niños de 11 años (36,4 %), 9 (18,2 %) y 10 años (13,6 %). La media de edad en el grupo de los portadores de meningococo fue mayor (9,13), que la media en el grupo de los no portadores de este microorganismo (8,05). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ( $p=0,024$ ).

La tabla 1 muestra la relación entre algunas de las variables y el portador de meningococo. El antecedente de IRA influyó de forma estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ), sobre la condición del portador de *N. meningitidis*, resultando mucho mayor (13,6 %) entre los portadores de meningococo que entre los no

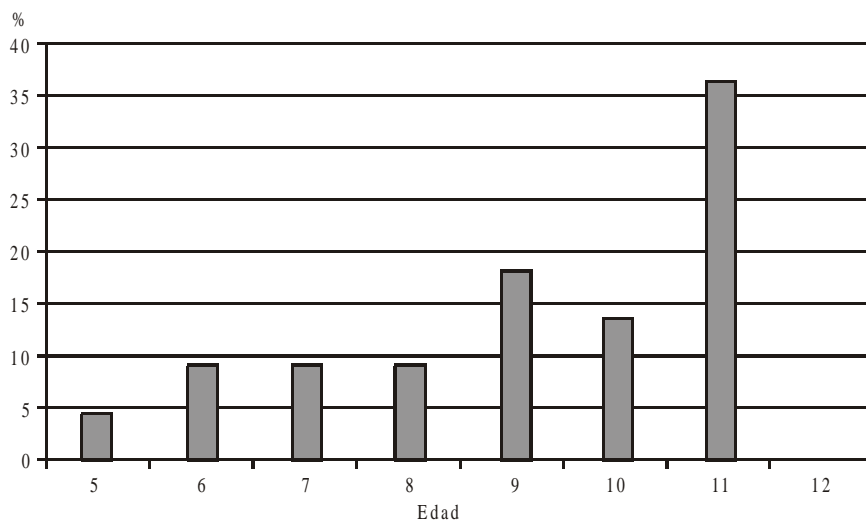


Fig. 1. Portadores de *Neisseria meningitidis* según la edad ( $p=0,024$ ).

TABLA 1. Portadores de *Neisseria meningitidis* y análisis de las variables cualitativas

Factores de riesgo	Definición de la variable	Portadores	No portadores	Valor p
Sexo	Masculino	45,5	45,6	$p > 0,05$
Hacinamiento	Si en el dormitorio dormía un número de personas mayor que 3	22,7	9,5	$p > 0,05$
Antecedentes de IRA	Si tuvo antecedente de IRA	13,6	2,0	$p = 0,02$
Fumador pasivo	Convivencia con al menos un fumador en el núcleo familiar	50,0	52,4	$p > 0,05$
Amigdalectomía	Si se realizó amigdalectomía	4,5	5,7	$p > 0,05$
Flora bacteriana acompañante*	Presencia de <i>N. lactamica</i>	0,0	33,4	$p = 0,00$
	Presencia de <i>S. pneumoniae</i>	31,8	10,1	$p = 0,002$
Estado secretor	Secretor de antígenos de grupos sanguíneos ABH en la saliva	81,8	81,8	$p > 0,05$

\* Se muestran los resultados de *N. lactamica* y *S. pneumoniae* porque solo con estos microorganismos se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

portadores (2,0 %) de este microorganismo. Las personas con antecedente de IRA tuvieron un riesgo significativamente más elevado (OR= 7,63, IC 95 %: 6,17; 9,09) de ser portadores de meningococo que los que no manifestaron este antecedente.

En la tabla 1 se refleja también, la diferencia estadísticamente significativa detectada al analizar la relación entre la flora bacteriana acompañante de la nasofaringe y el portador de meningococo. En 31,8 % de portadores de *N. meningitidis* se aisló también *S. pneumoniae*, mientras que, entre los no portadores de meningococo, se encontró neumococo en 10,1 % ( $p=0,002$ ). Las personas con *S. pneumoniae* tuvieron un riesgo más elevado (OR= 4,14, IC 95 %: 3,17; 5,11) de ser portadores de meningococo. Sin embargo, *Neisseria lactamica* se detectó en un alto porcentaje (33,4 %) de niños no portadores de meningococo, mientras que, entre los portadores de *N. meningitidis* no se aisló *N. lactamica* (0,0 %). Esta asociación mostró resultado estadísticamente significativo ( $p=0,00$ ). El presentar *N. lactamica* no constituyó un factor de riesgo (OR= 0,05, IC 95 %: 0,049; 5,11). En el resto de las variables no hubo resultados con diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ) respecto al portador de *N. meningitidis*.

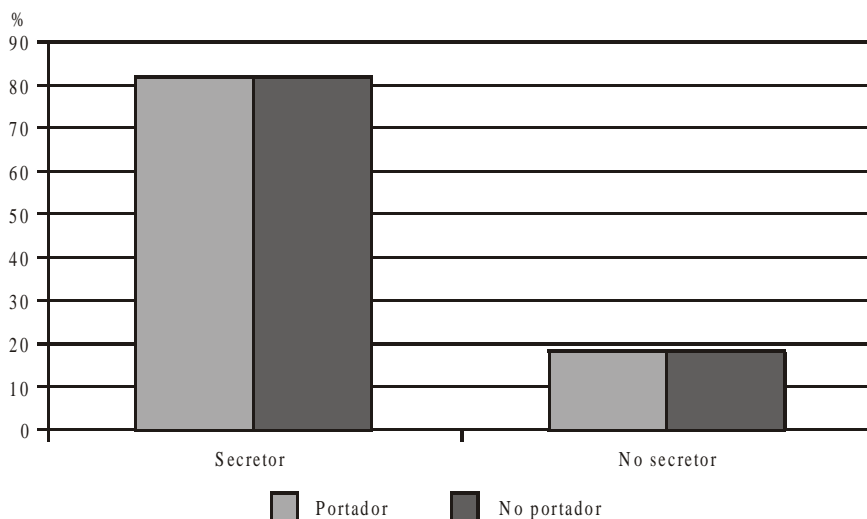
La condición de portador de meningococo y su relación con el estado secretor de antígenos ABH en la saliva mostró que, tanto los portadores como no portadores de *N. meningitidis* (81,8 % en ambos casos), resultaron secretores de estos antígenos (fig. 2).

Al analizar los microorganismos de la flora bacteriana acompañante de la nasofaringe, algunos potencialmente patógenos (tabla 2), los mayores porcentajes de aislamiento correspondieron a *S. aureus* (33,6 %), *N. lactamica* (29,8 %) y *S. pneumoniae* (11,6 %). Se aislaron también algunas especies beta-hemolíticas del género *Streptococcus*.

Entre las cepas de *N. meningitidis*, 20 (90,9 %) resultaron no agrupables (NA) y 2 (9,1 %) fueron serogrupo Y. De las NA, 8 (36,40 %) se clasificaron como NA:NT:P1.NST:L3,7,9 y 3 (13,60 %) como NA:15:P1.6:L3,7,9; el resto mostró gran diversidad de sero/subtipos. Respecto a la identificación de los inmunotipos, la mayoría de las cepas reaccionaron con el AcM L3,7,9 y solo una resultó no inmunotipable (tabla 3).

**TABLA 2.** Otros microorganismos aislados en los niños investigados

Microorganismos	No.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	107	33,6
<i>Neisseria lactamica</i>	95	29,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37	11,6
<i>Streptococcus b - hemolítico G</i>	27	8,4
<i>Streptococcus b - hemolítico A</i>	10	3,1
<i>Streptococcus b - hemolítico C</i>	10	3,1
<i>Streptococcus b - hemolítico B</i>	6	1,8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4	1,2
<i>Streptococcus b - hemolítico F</i>	1	0,3
<i>Streptococcus b - hemolítico D</i>	1	0,3
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	0,3
<i>Neisseria polysaccharea</i>	1	0,3



**Fig. 2.** Estado secretor de antígenos ABH y su relación entre el portador y no portador de *Neisseria meningitidis*.

**TABLA 3.** Asociaciones fenotípicas detectadas en cepas de *N. meningitidis*

Fenotipos	No.	%
NA:NT:P1.NST:L3,7,9	8	36,40
NA:15:P1.6:L3,7,9	3	13,60
NA:4:P1.19:L3,7,9	1	4,54
NA:14:P1.7:L3,7,9	1	4,54
NA:14:P1.7,10:L3,7,9	1	4,54
NA:15:P1.NST:L3,7,9	1	4,54
NA:NT:P1.6:L3,7,9	1	4,54
NA:NT:P1.12:L3,7,9	1	4,54
Y:NT:P1.2:L3,7,9	1	4,54
Y:NT:P1.NST:L3,7,9	1	4,54
NA:NT:P.10,13:L3,7,9	1	4,54
NA:4:P1.13:L3,7,9	1	4,54
NA:NT:P1.NST:L:NIT	1	4,54

NA: no agrupable, NT: no tipable, NST: no subtipable, NIT: no inmunotipable.

## DISCUSIÓN

El número de portadores de *N. meningitidis* de este trabajo, resultó ligeramente superior al de Álvarez y otros, quienes señalaron 4,3 % en niños de un Círculo Infantil de Ciudad de La Habana.<sup>6</sup> Mientras que, Martínez y Zamora, detectaron 32,5 y 17,5 % en adultos jóvenes y adolescentes respectivamente, grupos que en general presentaron una mayor prevalencia.<sup>4,5</sup> En este trabajo, los niños de 11 años mostraron el mayor porcentaje de portadores de meningococo. Sin embargo, algunos autores reportan un mayor riesgo para la población de 14 a 18 años.<sup>11</sup>

Aunque no existió diferencia estadísticamente significativa respecto al sexo, entre las niñas, hubo un mayor número de portadores de meningococo. No obstante, otros trabajos reportan una mayor incidencia entre el sexo masculino.<sup>12</sup>

La edad constituyó una de las variables con resultado estadísticamente significativo. Estudios de prevalencia en comunidades occidentales, reportan que, durante los primeros años de vida, los portadores de meningococo son poco frecuentes, aumentando durante la adolescencia y primeros años del adulto joven, para luego declinar suavemente.<sup>2</sup>

No resultó estadísticamente significativa la relación del estado de portador de meningococo y la variable fumador pasivo. Sin embargo, esta relación se reporta desde la década de los años 80.<sup>13</sup> Estudios en Noruega señalan que, tanto el

fumador activo como el pasivo, constituyen un importante factor de riesgo para la EM. Se cree que el humo del cigarro interfiere la acción ciliar de las células de la mucosa respiratoria y reduce las defensas locales frente a los microorganismos patógenos.<sup>14</sup>

Existió un resultado significativo entre la relación del portador de *N. meningitidis* y el antecedente de IRA. Existen evidencias de que las IRA por virus, influyen en la presencia de este microorganismo y otras bacterias al nivel de la nasofaringe.<sup>15</sup> Se sabe que la nasofaringe humana constituye un reservorio natural para *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *N. meningitidis*. Por su alto contenido en bacterias vivas, la saliva de las personas sanas ejercen un efecto inhibitorio para *N. meningitidis*, mientras que, en el mucus nasal resulta diferente. Esto pudiera explicar por qué este microorganismo habita con mayor frecuencia en la nasofaringe posterior.<sup>16</sup> Detectar bacterias potencialmente patógenas en individuos sanos resulta de gran valor y aunque mucho se trabaja en este aspecto, la actividad resulta compleja. A este nivel, la flora bacteriana está compuesta por microorganismos aerobios y anaerobios, lo que, unido a la carencia de métodos reproducibles para cuantificarlos, hacen difícil los estudios de interacción entre *N. meningitidis* y los microorganismos que conforman la flora nasofaríngea.<sup>2</sup>

Este trabajo detectó un resultado significativo entre los portadores de *N. meningitidis* y el aislamiento de *N. lactamica*, considerado como no patógeno e íntimamente relacionado con el meningococo. La exposición a *N. lactamica* permite desarrollar inmunidad protectora contra la EM; esta capacidad confirma su potencial en la obtención de vacunas contra la infección meningocócica.<sup>17</sup>

Por primera vez en Cuba se investiga, en este tipo de estudio, la búsqueda del estado secretor de los antígenos ABH en la saliva y su posible asociación con la colonización de *N. meningitidis* en la nasofaringe de personas sanas. El estado "secretor" es una condición determinada genéticamente que capacita a los individuos para secretar en la saliva y en otros fluidos corporales, antígenos de los grupos sanguíneos.<sup>18</sup> Se describen

trabajos que relacionan la condición del “no-secretor” con patologías tanto infecciosas como no infecciosas, ubicando entre las primeras, una mayor susceptibilidad a las infecciones por *N. meningitidis* y otros agentes biológicos.<sup>18,19</sup> Aunque en los niños de la Escuela “Mártires del Corinthia” no existieron diferencias estadísticamente significativas respecto a este factor de riesgo y el estado de portador de meningococo, *Blackwell* señala una alta proporción de “no-secretores” entre los portadores de este microorganismo y una mayor susceptibilidad a la EM entre las personas con esta condición.<sup>18</sup>

Las características fenotípicas de las cepas de *N. meningitidis* aisladas en este trabajo, difieren del patrón de las cepas aisladas en la etapa epidémica de EM en Cuba, período en el cual existe un predominio de cepas B:4:P1.19,15:L3,7,9.<sup>20</sup> Sin embargo, presentan un comportamiento similar con resultados obtenidos en estudios de portadores realizados en Cuba durante los últimos 5 años.<sup>4-6,20</sup> Otros autores también se refieren a la gran variabilidad fenotípica que pueden presentar las cepas de meningococo aisladas de portadores.<sup>2,11,12</sup>

El número de portadores de *N. meningitidis* detectado en los niños de la Escuela “Mártires del Corinthia”, mostró cifras similares a las descritas en la literatura durante períodos no epidémicos. Se constató que algunos de los factores de riesgo investigados favorecieron la colonización nasofaríngea por *N. meningitidis*. El predominio de cepas NA y con una gran diversidad fenotípica, inclina a pensar que, la inmunización sistemática con VA-MENCOGOC-BC<sup>o</sup> en la población infantil cubana, ha influido en la disminución de cepas virulentas.

## SUMMARY

A cross-sectional and descriptive study was conducted among 318 children from the “Mártires del Corynthia” Primary School under the authorization of the Municipal Division of Education and the informed consent of their parents aimed at knowing the prevalence of meningocococ carriers in school children, determining the epidemiological markers of the isolated strains and establishing the possible relation existing between the carrier and variables, such as age, sex, acute respiratory infection history, hacinamiento, amigdalectomy, inhibitory effect of the accompanying flora and the secretory state of ABH antigens in saliva. All of them underwent nasopharyngeal exudate and a saliva sample was taken. In addition, the paents were surveyed

about the risks factors to be investigated. 6.9 % of meningocococ carriers were found and the NA:NT:P1:NST:L3,7,9 strains predominated. The risk factors with statistically significant results regarding the condition of carrier *Neisseria meningitidis* carrier were age, acute respiratory infection history, and the presence of *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria lactamica* of the accompanying bacterial flora in the nasopharynx of the children under study.

**Subject headings:** NEISSERIA MENINGITIDIS / isolated & purification; MENINGITIS MENINGOCOCCAL / epidemiology; MENINGITIS MENINGOCOCCAL / prevention & control; RISK FACTORS; CHILD; SCHOOLS.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arreaza L, Vázquez J. Portadores de meningococo: un enigma a finales del siglo XX. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:352-5.
- Cartwright K. Meningococcal disease. Meningococcal carriage and disease. England: John Wiley & Sons Ltd;1995; p.115-26.
- Ministerio de Salud Pública. Cuadro Epidemiológico, Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud Pública, 2000.
- Martínez MI, Matute I, Gutiérrez MV, Núñez N, Sotolongo PF, García D, *et al.* Ensayo de un diseño metodológico para la búsqueda de portadores de *Neisseria meningitidis*. *VacchiMonitor* 1999;8(12):2-9.
- Zamora ML, Martínez MI, Gutiérrez MV, Núñez N, Ginebra M, Climent Y, *et al.* Serogrupos, sero/subtipos inmunotipos y susceptibilidad antimicrobiana de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas de portadores. *VacchiMonitor* 2002;11(1):1-4.
- Álvarez GN, Martínez MI, Sotolongo PF, Gutiérrez MV, Zamora ML, Izquierdo L, *et al:* *Neisseria meningitidis* carriers in a day care center in the city of Havana. En: Caugant D, Wedege E, editors. Proceeding of the 13th International Pathogenic *Neisseria* Conference, September 1-6; Oslo, Norway. Division of Infectious Disease Control 2002.Oslo, Norway. p.329.
- Martínez I. *Neisserias y Moraxella*. En: Llop A, Valdés – Dapena M, Zuazo JL. Editores. Microbiología y Parasitología Médicas. T.1. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2001. p.217-38.
- Abdullahi H, Poolman JT. Whole cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. *FEMS Microbiol Letters* 1987;48:367-71.
- Koneman EW, Allen SD, Dowel VR, Janda MW, Sommers HM, Winn WC. Diagnóstico microbiológico. Texto y atlas color. 3ed. México:Ed. Médica Panamericana; 1997; p.158-9.
- Mallory D. Immunohematology methods. American Red Croos. Rockville MD;1993:3-11.
- Caugant DA, Hoiby 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(2):323-30.
- Fontanals D, Van Esso D, Pons I, Pineda V, Sanfeliu J, Mariscal D, *et al.* Estudio de la prevalencia de portadores de *Neisseria meningitidis* en la población de Cerdanyola (Barcelona). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1995;13:398-405.
- Stuart JM, Cartwright KA, Robinson PM, Noah ND. Effect of smoking on meningococcal carriage. *Lancet* 1989;2:723-5.
- Starwell 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;112:315-28.
15. Olcen P, Kjellander J, Danielson D, Lindquist BL. Epidemiology of *Neisseria meningitidis*: prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to parents with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1981;13:105-9.
  16. Olcen SF, Djurhours 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;106:443-57.
  17. Oliver KJ, Reddin KM, Bracegirdle P, Hudson MJ, Barrow R, Feavers IM, *et al.* *Neisseria lactamica* protects against experimental meningococcal infection. *Infect Immun* 2002;70:3621-6.
  18. Blackwell C, Jonsdottir K, Hanson M, Tood WTA, Chaudhuri AKR, Mathwes B, *et al.* Non secretor of ABO antigens predisposing to infection by *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*. *Lancet* 1986;2:245-6.
  19. Keller R, Dinkel KC, Christ SU, Fischbach W. Interaction between ABH blood group O, Lewis (B) blood group antigen, *Helicobacter pylori* infection and occurrence of peptic ulcer. *Z Gastroenterol* 2002;40(5):273-6.
  20. Alea GV, Martínez MI, Sotolongo PF, Núñez N, Gutiérrez MV, Zamora ML, *et al.* Phenotypes of *Neisseria meningitidis* strains isolated in Cuba 1982-2001. En: Caugant D, Wedege E, editors. *Proceeding of the 13 th International Pathogenic Neisseria Conference*, September 1-6; Oslo, Norway. Division of Infectious Disease Control 2002. p.328.

Recibido: 28 de abril de 2003. Aprobado: 4 de julio de 2003.  
 Dra. Isabel Martínez. Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas. Avenida 27 No. 19805, La Lisa. AP 16017, CP 11600, Ciudad de La Habana, Cuba. Fax: (53-7) 208 6075; Teléfono: (53-7) 202 0986.