

870127
6
2y

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE GUADALAJARA

INCORPORADA A LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA DE CIENCIAS QUIMICAS



ALTA CON
FALLA DE ORIGEN

Incidencia de Portadores Asintomáticos de Neisseria Meningitidis

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A

Irma Leticia Ramos Tsuchiya

ASEROR: QFB. Ma del Socorro Pulido Garcia

GUADALAJARA, JAL.,

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

	PAGINA
CAPITULO I: INTRODUCCION	3
CAPITULO II: GENERALIDADES	6
CAPITULO III: MATERIAL Y METODO	43
CAPITULO IV : RESULTADOS	59
CAPITULO V : CONCLUSIONES	65
CAPITULO VI: BIBLIOGRAFIA	67

INTRODUCCION

Ya que la especie humana constituye el único reservorio conocido del Género *Neisseria*, que incluye 2 especies Gramnegativas de cocos piógenos que son patógenos para el hombre: *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, es de interés de salud pública y epidemiológica, el estudio de esta bacteria, por su virulencia y patogenicidad. Este género también incluye una serie de especies no patógenas localizadas en el aparato respiratorio superior que, en consecuencia pueden confundirse con meningococos. Además aún, *N. subflava*, *N. perflava* y *N. flava* forman parte de la flora faríngea normal, y todas raramente causan meningitis. También *N. lactamica* se encuentra frecuentemente en aislamientos de muestras de garganta y región nasofaríngea.

La meningitis cerebroespinal epidémica, actualmente llamada meningitis meningocócica no fue reconocida como una enfermedad contagiosa hasta comienzos del siglo XIX. Se fueron descubriendo epidemias en todos los continentes reconociéndose su existencia especialmente entre personal militar. El germen causal fue aislado por primera vez por Weichselbaum en 1887 a partir del líquido cefalorraquídeo de un paciente afectado de meningitis purulenta.

Estudios clínicos, bacteriológicos y epidemiológicos han demostrado que: 1) La meningitis meningocócica aparece de modo endémico y epidémico; 2) el promedio de portadores

de meningococos entre la población es relativamente alto - y constante; y 3) una forma de enfermedad meningocócica - no meningea, denominada meningococcemia, puede ser consecuencia de la invasión de la corriente sanguínea por el -- germen.

Es conveniente dividir las enfermedades meningocóci cas en 3 entidades clínicas: nasofaringitis, meningitis -- sépticas y meningococcemia. La nasofaringitis se trata de una infección de la nasofaringe habitualmente de corta evo lución y con frecuencia asintomática. Desde este sitio la infección es susceptible de propagarse a zonas adyacentes, al torrente circulatorio y al sistema nervioso central.

A pesar de ser un patógeno primario y una de las -- causas más frecuentes de meningitis, se aísla también de - la garganta y región nasofaríngea de individuos sanos. La frecuencia de los individuos portadores varía con la esta ción y la naturaleza de la población estudiada, pero siem pre es apreciable. Se desconoce la interrelación entre el estado de portador y la meningitis.

Es de importancia práctica enfatizar que los contac tos familiares susceptibles son aquellos con mayor riesgo de adquirir la enfermedad meningocócica. Esto debe colo-- car el foco de atención en los niños pequeños dentro de - una familia con casos reconocidos, y dar la perspectiva -

apropiada al temor de adquirir la enfermedad.

Son especialmente propensos a la infección los niños menores de 5 años y adultos jóvenes en el grupo de - - 15-25 años. En la enfermedad meningocócica de la población civil, los índices más elevados de morbilidad se encuentran en niños de menos de 1 año.

La mortalidad de la meningitis meningocócica no tratada es de alrededor de un 85%, aunque, empleando un intenso tratamiento antimicrobiano puede reducirse a menos de - un 1%; sin embargo, en la población general la mortalidad es de un 15%.

El tratamiento con penicilina u otros medicamentos no erradica el estado de portador. La rifampicina puede erradicar a menudo el estado de portador de meningococos y servir como una quimioprofilaxis para contactos caseros, y otros contactos estrechos.

Se ha motivado a realizar este trabajo en el que se determina el índice de personas que sin presentar síntomas, portan la bacteria (*N. meningitidis*), y que, por lo tanto, pueden transmitirla a individuos que carecen de la inmunidad adecuada o que son susceptibles, para demostrar que es de importancia prestar mayor atención al problema para evitar el aumento del número de portadores por medio de una profilaxis adecuada, ya que el índice de mortalidad ocurrido por la bacteria acusando enfermedad, es relativamente alto.

GENERALIDADES

P O R T A D O R E S

Es de gran importancia para la diseminación de esta bacteria las influencias de las condiciones ambientales, climáticas, geográficas, de las características propias del individuo y el contacto con portadores.

Un segmento grande pero variable de la población son portadores nasofaríngeos de meningococos, pero relativamente pocos desarrollan enfermedad.

Se clasifica como portador a cualquier persona o animal que alberga y elimina gérmenes patógenos vivos, aunque no se manifieste en el mismo, afecto alguno de la infección. Parece ser parcialmente inmune al microorganismo, aunque este siga desarrollándose en alguna parte de su cuerpo. Generalmente no se descubren los portadores hasta que han transmitido la enfermedad a otras personas susceptibles.

Los portadores pueden clasificarse de la siguiente manera:

Portadores crónicos, son aquellos en los que persiste por largos períodos el estado de portador.

Portadores convalecientes o temporales que eliminan microorganismos después de recuperación aparente de un ataque de la enfermedad.

Portadores por contacto, son individuos que adquieren y albergan un germen patógeno como consecuencia de íntimo contacto con un caso de enfermedad transmisible. Son generalmente personas inmunes a la enfer-

-edad en cuestión, ya por inmunización artificial o por haberla padecido previamente. Por ejemplo, un individuo que cuida a un paciente diftérico, pero que ha sido inmunizado anteriormente, puede captar microorganismos y convertirse en portador temporal.

Casos subclínicos, se trata de sujetos que no han padecido la enfermedad, o que son parcialmente inmunes, pero quienes, al contacto con el microorganismo, desarrollan una infección tan leve que no parecen enfermos. No todos los casos subclínicos son peligrosos, ya que muchos no eliminan número suficiente de microorganismos para producir la enfermedad en otras personas, pero en algunos casos evidentemente actúa como fuente de infección.

El portador nasofaríngeo adulto es importante en la transmisión de meningococos y proporciona un reservorio de infección desde el cual los organismos pasan a una familia. Este estado de portador puede durar de varios días a varios meses, con duración media de 10 meses en ausencia de epidemia. Su importancia reside en la existencia de una reserva de meningococos que, al mismo tiempo aumenta la capacidad inmunitaria del huésped. El estado de portador es mayor en miembros de la familia de un paciente con enfermedad meningocócica. En caso de epidemia se han observado tasas de portador de 15% en familias con enfermedad identificada, en comparación con el 3.6% en familias sin enfermedad.

La enfermedad meningocócica en poblaciones militares se asocia con tasas de portadores nasofaríngeos de hasta 90%.

El portador asintomático se considera como un eslabón importante en la epidemiología de las infecciones meningocócicas.

Los enfermos de meningitis representa una fuente de infección insignificante, y el aislamiento de los mismos tiene, por lo tanto, una utilidad limitada. Es de mucho mayor importancia la reducción de los contactos personales en una población con una elevada tasa de "portadores", lo cual se logra con buena ventilación y evitando las aglomeraciones.

S U S C E P T I B I L I D A D

Aunque las epidemias de meningitis son conocidas en todos los continentes, una clásica area endémica es el cinturón de meningitis en Africa. La enfermedad probablemente no apareció en ésta región antes de 1880, pero desde entonces ha ocurrido regularmente. El cinturón de meningitis se extiende de Sudán en el Este a Mali y Guinea en el Oeste. La razón de esta peculiar distribución no es conocida, aunque se ha atribuido al viento del desierto, condiciones climáticas, hábitos de la gente y otros factores. La dimensión del problema es impresionante: En período de 10 años de 1951-1960 por lo menos ocurrieron 340,000 casos, con 53,000 muertes en 7 países del cinturón. Desde la 2da. Guerra Mundial, la organización mundial de la Salud estimó el cálculo anual de incidencia como aproximadamente 70 casos /100,000 personas.

Largas epidemias aparecieron prácticamente en todas las áreas del mundo hasta 1940. La segunda Guerra Mundial fué acompañada por largas epidemias meningocócidas.

En países industrializados las enfermedades - debido a *N. meningitidis* a menudo varía, con más casos en la primavera y otoño. Este patrón se observó durante condiciones epidémicas y no epidémicas. En trópicos y subtropicos la temporada de epidemias meningocócidas del mismo modo se ven influenciados por las condiciones climáticas. En el área de Sao Paulo de Brazil, por ejemplo, epidemias del grupo L y grupo A en 1971-1974 empezaron en mayo y junio en el punto de transición de la estación de lluvia a la estación seca.

Las enfermedades meningocócicas es más común - en niños de edad preescolar. En Estados Unidos y en Finlandia, niños menores de 5 años de edad proporcionaron el 55% de todos los casos. De cualquier manera ciertas diferencias en la distribución de casos existen de área a área.

La incidencia anual entre personas de 5 a 19 - años de edad, fué de 2.7/100,000 durante los 4 años antes de la epidemia en Finlandia en 1973-1976, en contraste con 21.4/100,000 por año en 1974 y la caída a "normal" (1.7/100,000) en los 4 años después de la epidemia (1977-1980). A pesar de este cambio, niños menores de 5 años, aún contribuyen a más casos; 1/3 de pacientes son de 5-19 años de edad, y 1/3 son mayores o iguales a 20 años.

La enfermedad meningocócicas afectan a gente - de ambos sexos. En resumen, se reportó una ligera elevación de la incidencia entre mujeres algunas veces. La pre

-ponderancia de elevados casos entre hombres fué particularmente debida a una alta incidencia de enfermedades meningocócica entre los militares. En general, hombres que trabajan fuera de casa, por lo tanto, son más probables - que contraigan la enfermedad, que mujeres y niños, quienes generalmente permanecen en casa. Entre 370 pacientes analizados en Finlandia, al principio de una epidemia, el número predominante de adultos hombre fué debido a representantes alcohólicos crónicos viviendo en casa de pensión. Sin embargo, durante el período posterior a la epidemia (1977-1980), 28% más de hombres que mujeres desarrollaron la enfermedad. Incidencias de la enfermedad en niños y niñas fué similar entre 147 niños estudiados en Bélgica 1969-1972.

Las enfermedades meningocócicas son también - consideradas como enfermedades militares, y efectivamente ésta incidencia entre reclutas es por lo menos de 4-10 veces mayor que en la población general. Una de las razones es que es una población cerrada. En tal población, las - condiciones para la extensión del meningococo virulento - son óptimas. El riesgo de enfermarse es elevado durante la primera semana de servicio, pero no después. El personal militar permanente no tiene un riesgo especial.

C A R A C T E R I S T I C A S

El género *Neisseria* es uno de los 4 géneros incluidos en la familia *Neisseriaceae*. Los otros géneros de la familia son: *Branhamella*, *Moraxella* y *Acinetobacter*.

Las *Neisserias* son cocos gramnegativos, inmó-

-viles, que no forman esporas, crecen en parejas con los lados adyacentes aplanados, y ocasionalmente en tétradas y en pequeños racimos. Algunos miembros del grupo son habitantes normales del sistema respiratorio del hombre y se presentan extracelulares, otros (gonococo, meningococo) - son patógenos para el hombre y su localización característica es intracelular.

Los cocos son de pequeño tamaño, alrededor de 0.8×0.6 ; sin embargo se aprecian considerablemente - cambios tanto en el tamaño como en la tinción en los que empiezan a experimentar autólisis. La división celular - tiene lugar en 2 planos, siendo el segundo perpendicular al primero. Así pues hay una formación transitoria de tétradas en los diplococos que se están dividiendo. Las tétradas se observan mejor en preparaciones en líquidos de bacterias procedentes de un cultivo de 3-6 horas en agar - sangre. Son mucho menos evidentes en cultivos viejos. La forma de división puede servir de ayuda para diferenciar Neisseria de algunos bacilos muy cortos que se dividen en un único plano y, por lo tanto, pueden formar cadenas cortas además de parejas.

La ultraestructura citoplásmica y de la pared de los meningococos y de los gonococos es muy parecida. - La pared celular que rodea la membrana plasmática posee una capa densa, formada probablemente por pentidoglicanos, y - una membrana externa. Por fuera de la pared, los meningococos presentan generalmente una cápsula que contine polisacaridos, pero en cambio, en los gonococos, la presencia de cápsula no ha podido ser demostrada.

La viabilidad de N. meningitidis disminuye rá-

-pidamente como resultado del secado por la luz solar, - calor humedo, enfriamiento, pH desfavorables, lisis por - enzimas de los tejidos o por la enzimas autolíticas meningocócicas, o incluso por la actividad antimeningocócica de otras bacterias. Sus enzimas autolíticas pueden inactivar se por calentamiento de los cultivos a 65° durante 30 minutos o por adición de cianuro o formalina. El límite de - temperatura es estrecho: óptimo entre 35-37°C; no crecen a 22°C; mueren cuando se calientan a 55°C, durante 30 minutos y suelen ser muy sensibles a los medicamento antimicrobianos; pH óptimo entre 7.2-7.6. Resisten el congelamiento. La mayor parte de los cultivos de laboratorio mueren en pocos días.

Los meningococos son difíciles de cultivar, - fundamentalmente por su gran sensibilidad a los ácidos -- grasos tóxicos y los indicios de metales contenidos en - el agar y las peptonas. El efecto inhibitorio de éstos - compuestos tóxicos pueden eliminarse por la adición de -- sangre o suero al medio. El almidón o el carbón también pueden fijar estas sustancias tóxicas y neutralizar así su acción. Los meningococos son organismos aerobios o facultativamente anaerobios.

Los cultivos deben efectuarse con el mínimo - retraso. Si el medio está almacenado en frigorífico, debe calentarse en 25°C antes de usarlo. La superficie de las placas del agar deben estar libres de humedad pero tampoco arrugadas, estado que indica un nivel de sequedad suficiente para inhibir o retardar el desarrollo de *N. meningitidis*.

El crecimiento del meningococo se estimula --

- cuando se cultivan en atmósfera de dióxido de carbono del 5 al 10%. Las placas de agar se cultivan a 36-37°C - humedad. Es aconsejable colocarlas en una jarra con un papel filtro húmedo y con una vela corta (que no forme - humo), que se enciende justo en el momento de cerrar la - jarra. El agar chocolate es un medio adecuado para el - cultivo de meningococos. El medio selectivo de Thayer- Martín permite el reconocimiento de *N. meningitidis* de ma- teriales contaminados con otra floza bacteriana.

Las colonias de *Neisseria meningitidis* son cir- culares, lisas, brillante, prácticamente sin pigmento, aun- que algunas capas del grupo B amarillean al envejecer. En un medio transparente como el agar Mueller-Hilton, las co- lonias jóvenes son translúcidas y a menudo iridiscentes. Su tamaño depende del medio de cultivo, de la densidad y - de la edad. Las colonias bien separadas tienen 1 mm de - diámetro a las 18 horas. Poseen una consistencia aceito- sa cuando se tocan con una aguja, y se pueden realizar fá- cilmente una suspensión homogénea del cultivo en solución : salina. Si se prosigue la incubación, las colonias toman un aspecto viscoso elástico, como resultado de la lina- ración de nucleoproteínas por parte de las células autolisa- das. Estos cultivos viejos muestran una morfología celu- lar atípica y una viabilidad reducida. Así pues, no de- be retardarse el examen de los cultivos iniciales. Se ob- serva el crecimiento de *N. meningitidis* a las 18-24 horas.

Puede observarse que las especies no patógenas, con bastante frecuencia (aunque no siempre) forman coloni- as a 22°C, y en agar ordinario sin sangre, incubadas du- rante 7 días, mientras que los meningococos y genococos y muchas capas de *N. lactamica* no pueden hacerlo.

En un estudio (Mitzel, J.R., J.A. Hunter y W. E. Beam, Jr 1972) solamente 11 de 822 aislamientos nasofaríngeos de *N. meningitidis* fueron capaces de crecer en agar nutritivo libre de sales incubado a 37°C y 8% de CO_2 a las 24 horas. La adición de 0.8% de NaCl al agar nutritivo permite el crecimiento del 74% de los meningococos.

N. meningitidis es capaz de fermentar ciertos azúcares con producción de ácido, criterio más importante en la diferenciación entre las especies de *Neisseria*. *N. meningitidis* produce ácido de glucosa y melitosa, mientras que *N. gonorrhoeae* produce ácido sólo de la glucosa. Las pruebas del metabolismo de los glúcidos por parte de *Neisseria* se complican debido a ciertas características de estas bacterias aeróbicas. Un medio base de agar blando como agar cistina tripticasa permite mejorar crecimiento que muchos medios líquidos.

Las capas que metabolizan glucosa lo efectúan primariamente por una vía oxidativa, más que por fermentación, por tanto, será débil de producción de ácido. Durante el crecimiento de las *Neisseria*, otras enzimas degradan la peptona y producen sustancias alcalinas que neutralizan el ácido y causan una reversión del PH hasta volverlo alcalino. Así pues, la reacción debe leerse de las 16-20 horas.

Algunas capas de *Neisseria* producen reacciones atípicas en medios con glúcidos. usando un medio sintético como una solución de sales sin fuente nitrógenada y 1% de glúcidos, se pueden detectar ejemplos en los que la ausencia de ácidos es debida al exceso de producción de alcalis procedentes de la fuente de nitrógeno. Se ino

-culan tubos con ésta solución y el glúcido, además de otro control sin éste, con aproximadamente 10^{10} bacterias, tomando de un cultivo de agar sangre de 16-20 horas. Un asa de cultivo suficientemente grande (4mm de diámetro interno) colocada con cierto ángulo sobre el cultivo confluente de bacterias es capaz de tomar fácilmente una bola sólida de bacterias. Las células se resuspenden en el líquido hasta conseguir que la densidad final sea superior a la del caldo ordinario. Los tubos se incuban en un baño a 35°C; sin embargo, las enzimas presentes en la célula pueden producir ácidos en menos de 6 horas. Algunos investigadores han propuesto el uso de un medio líquido taponado con un indicador de pH (rojo de fenol).

Algunas capas de *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*, que dan una equívoca reacción ácido con glucosa al 1% la dan claramente con la solución de Elrod y Braun con un 10% de glucosa (Catlin, datos no publicados).

Ocasionalmente capas de *N. meningitidis* son recolectadas de especímenes clínicos dando reacciones falsas negativas para maltosa sobre agar tripticasa-cistina. Este fenómeno es comunmente atribuido a deficiencias nutricionales en el medio basal tripticasa-cistina para soportar el crecimiento adecuado de ciertas capas de meningococos. Pero se han demostrado que existen microorganismos que son auténticos variantes maltosas negativas en las que faltan las enzimas necesarias para la utilización de maltosa. Alguna capa de meningococos son productoras pasajeras de falsos negativos para maltosa en el primer aislamiento, pero adquieren la habilidad para utilizar maltosa después de subcultivos. Reacciones de fermentación no específicas pueden también resultar de una incubación prolongada de --

- azúcares en el agar tripticasa-cistina.

En 1967 Kingsbury reportó que 80% de los aislamientos meningocócicos fueron maltosa negativos cuando se probó con el procedimiento convencional. También demostró que esos microorganismos fueron auténticas variantes maltosa negativas en las que faltaron las enzimas necesarias para la utilización de maltosa.

Un niño de 4 meses de nacido, fué admitido al centro de Sanidad Hospital de Waterbury de emergencia con fiebre, irritabilidad y rechazo a comer. El niño aparecía buena salud hasta los 4 días antes de la admisión en que desarrolló deshidratación, diarrea y tos. Durante el período de hospitalización cultivos fueron colectados de los familiares, incluyendo madre, padre y abuelos maternos. Una *N. meningitidis* maltosa negativa, y , se recogió de la nasofaringe del padre, y es posible que el sirvió - como el portador del organismo para infectar al paciente.

Cada uno de los aislamientos de meningococos - recolectados de fluido espinal, sangre, nasofaringe y garganta del paciente, así como de la nasofaringe del padre, produjeron exuberante crecimiento colonial (1.5 a 2.0 mm diámetro) sobre agar chocolate después de 24 horas de - incubación a 35°C con 5% Atm de CO₂ . Las colonias fueron pigmentadas, y la morfología fué redonda y lisa. Cada aislamiento produjo ácido de glucosa pero no de maltosa, sucrosa o lactosa, después de las 96 horas de incubación.

Aunque los resultados de las bioquímicas fueron de acuerdo a *N. gonorrhoeae*, la identificación fué resuelta desde la morfología colonial y el crecimiento exuberante -

- más típico de *N. meningitidis*. Intentos para agrupar serológicamente los aislamientos con antisuero meningocócico no tuvieron éxito.

Los aislamientos fueron mandados al Connecticut State Department of Health y al Center for Disease Control para confirmación. Las capas fueron identificadas como *N. meningitidis* y con una técnica inmunofluorescente, y la característica usual maltosa negativa fué confirmada. Para determinar la utilización de azúcar de esos aislamientos, el Connecticut State Department of Health, empleó una preparación de un medio basal constituyendo una peptona proteosa no. 3, extracto de carne y agar base, suplementando con fécula de maíz, una concentración final 1% de la pba. de carbohidrato y rojo de fenol como indicador, mientras el Center for Disease Control usó el método de fermentación rápida descrita por Kellógg y Turner. En resumen todos los aislamientos fueron resistentes a la sulfadiazina por el método del disco de difusión.

De cualquier manera Kingsbury demostró con estudios genéticos que las reacciones entre la negatividad a la maltosa y la resistencia a la sulfadiazina se relacionaron con sólo una mutación o la transferencia de un gen. Además, estudios enzimáticos de cada una de estas capas maltosas negativas y resistentes a sulfadiazina demostraron que los aislamientos carecían de actividad de maltosa-permeasa y maltosa-fosforilasa.

Aunque considerables progresos se han hecho para minimizar el problema de una reacción de maltosa falsa negativa de meningococo, la aparición de una auténtica va-

-riante maltosa negativa deja un serio problema para laboratorios que dependen solamente de la utilización de carbohidratos para la identificación de Neisseria.

En la práctica pueden resultar una identificación errónea de una maltosa negativa de meningococo como N. gonorrhoeae. Claramente, tal error presenta un mayor problema de importancia social y epidemiológica para pacientes y autoridades de la salud.

Aunque la incidencia actual de capas de N. meningitidis maltosa negativa es desconocida, Laboratorios son advertidos acerca de ésta variante bioquímica. Varios meses después de que el hospital dió de alta al paciente de 4 meses de edad, otra variante maltosa negativa de meningococo fué recogida de la nasofaringe de un portador visto en nuestra clínica. El aislamiento fué identificado por inmunofluorescencia como N. meningitidis grupo C, también resistente a la sulfadiacina.

Estudios adicionales son necesarios llevar a cabo para determinar la incidencia de un auténtica variante de N. meningitidis maltosa negativa para identificar la magnitud de este problema. Aunque la inmunofluorescencia fué usada para confirmar la identificación de ésta capa, esta técnica no ofreció una inmediata y práctica solución para éste problema y no es uso general en el diagnóstico en el laboratorio.

Todas las especies del género Neisseria pueden reconocerse por su capacidad de oxidar rápidamente al dimetil o tetrametilparafenil diamina, que dá lugar a que las colonias superficiales adopten primero un color rosado, -

- que posteriormente se hace negro.

La prueba de la reducción de los nitratos o nitritos es interesante como ayuda para la identificación de algunas especies.

Grupos de *N. meningitidis* fueron clasificados como virulentos y avirulentos de acuerdo a su capacidad para establecer infección meningocócica en ratones con una técnica de difusión en agar; se demostró que el hierro apoya el crecimiento de los 2 tipos de meningococos. Las cepas avirulentas como las virulentas, pueden utilizar Fe iónico o enlazado. La inhibición reversible de crecimiento ocurrió hasta cierto punto para ambos tipos de bacterias en presencia de hierro unido a agentes sintéticos y etilendiamina di ortohidroxifanilacetil ácido. Una diferencia en la respuesta fué demostrada por esos tipos de meningococos cuando crecieron en presencia de varios Fe ligados a proteínas de fluidos y de tejidos animales. El crecimiento de las cepas avirulentas fué inhibido en gran grado por conalbumina de huevo. El hierro unido a transferrina demostró una significativa capacidad inhibitoria solo cuando se usó junto con bicarbonato. En condiciones de incremento de hierro saturado con ésta proteína, las cepas avirulentas de meningococo fueron inhibidas hasta el último extremo. En presencia de ferritina (proteína celular unida al hierro), la inhibición de el crecimiento de 8 tipos de cepas no ocurrió sobre un medio pobre en hierro (menos de 5 mg/100 ml). De cualquier manera, con la incorporación de hierro en el medio, los efectos inhibitorios de la proteína son evidentes. Como la concentración de hierro incrementó, la inhibición de hierro incrementó a cierto nivel y subsecuentemente declinó. Se observó una diferen-

-cia en la habilidad de los tipos avirulentos de meningococos para crecimiento en presencia de ferritina de bazo de caballo. Para éste microorganismo, una correlación pareció existir junto con la capacidad de crecimiento de utilizar el hierro en presencia de ferritina reducida y la habilidad de establecer infección. La proteína ferritina del huésped, en estado de reducción, aparte de simplemente ser un almacenamiento de proteína de hierro, puede prevenir el crecimiento de organismos procariotes.

En otro estudio, pequeñas cantidades de hierro unido específicamente a transferrina humana, fueron proporcionados para estimular infección con *N. meningitidis*, cepa M 1011 en ratones, por Bruce E. Holbein. Una inyección intraperitoneal de 17.5 mg de transferrina llevando 22.7 μ g de Fe resultó ser 100% mortal para la infección, comparada con la no mortalidad de controles, quienes recibieron solución salina. Cinco miligramos de hierro-ferritina, llevando 6.5 μ gr de Fe, estimuló y prolongó la bacteremia en ratones. Así, Fetransferrina mantuvo la infección, mientras la infección fué controlada debido a la limitación de hierro en el ratón control. Estudios comparativos con apotransferrina revelaron que el desarrollo de la infección fué debida al suministro de hierro. Fe-transferrina fué también utilizada para reemplazar una limitación de hierro. fueron llevados a cabo con ac. etilendiamina dehidroxifenilacetico in vivo. Fe-transferrina abolió la fase lag del crecimiento de *N. meningitidis* en un medio definido. Los resultados de este estudio sugieren que fe-transferrina humana es una fuente inmediata de hierro para *N. meningitidis* in Vitro e in Vivo. Estos descubrimientos sugieren la hipótesis que los niveles de hierro en la transferrina

- circulante del ratón determinan el curso de la infección experimental de *N. meningitidis*.

CLASIFICACION

Los meningococos han sido divididos en los grupos: A, B, C, D, X, Y, Z y Z' utilizando métodos serológicos por aglutinación. El antígeno capsular del grupo A consiste en N-acetil-o-acetil manosaminafosfato, el polisacárido B es B-alfa-ligado-acetil, ácido O-acetil neuramínico. Además, incluso después de la eliminación de los grupos O-acetil, el antígeno C se diferencia del antígeno B con respecto a su especificidad inmunológica y a la facilidad con que puede ser degradado por las neuraminidasas y por los ácidos. Los antígenos capsulares de los otros grupos de meningococos no se han caracterizado totalmente. La mayoría de los procesos meningocócicos se deben a cepas capsuladas pertenecientes a los grupos A, B, C y Y. Las cepas del grupo D se aíslan muy raramente. La gran mayoría de los aislamientos de portadores de meningococos son de los grupos A, B, y C. La más alta incidencia de enfermedad meningocócica en Estados Unidos desde 1972, se debió a miembros del serogrupo B seguidos por miembros del serogrupo B seguidos por miembros del serogrupo C.

Además de los distintos grupos de antígenos específicos superficiales, existen los antígenos somáticos de diversos grupos, comunes a todas las bacterias, que pueden explicar algunas reacciones cruzadas. Los meningococos que se aglutinan por diferentes sueros, se denominan

RAS-10. Así, la *Escherichia coli* aislada del líquido cefaloraquídeo de recién nacidos con meningitis, posee un antígeno polisacárido capsular K_1 que se correlaciona con la aparente invasividad del organismo en el recién nacido. Este antígeno es fácilmente degradado en el huésped y es muy poco inmunógeno en el hombre.

Se han llevado a cabo mayores diferenciaciones de organismos dentro de los grupos B y C, por una técnica bactericida que identifica por lo menos 10 serotipos diferentes de organismos del grupo B. Estos antígenos proteícos de la membrana externa, pueden contribuir a la inducción de inmunidad en el huésped. Estas proteínas de tipo específico, son comunes a capas de meningococos de los grupos B y C. Así, los antígenos del serotipo 2 (II) de los grupos B y C, son química y serológicamente idénticos y han sido asociados con un gran porcentaje de capas que provocan epidemias de enfermedad meningocócica de los grupos B y C.

Además de los antígenos polisacáridos capsulares y los antígenos proteícos de la membrana externa, hay otros antígenos somáticos uno de los cuales es una fracción núcleoproteica y otro es un antígeno somático carbohidrato. Estos no han sido químicamente definidos, pero parecen ser comunes para *Neisseria* dentro de un serogrupo específico.

Cuando las capas capsulares, lisas, de meningococos, se resiembran repetidamente en medios artificiales, sus colonias se vuelven a menudo rugosas. Las variantes rugosas son no capsuladas y relativamente avirulentas. Si

se inoculan ratones con variantes rugosas suspendidas en mucina, pueden obtenerse formas lisas a partir de la sangre por punción cardiaca.

En los meningococos se ha observado una transformación genética por acción del DNA; los marcadores -- transferidos incluyendo la formación de cápsulas y la resistencia a la estreptomycin.

Los polisacáridos capsulares contribuyen a las propiedades invasoras de los meningococos al inhibir la fagocitosis. En presencia de anticuerpos específicos, los organismos son fácilmente ingeridos y destruidos por leucocitos fagocíticos. Sin embargo, no hay evidencias que indiquen que los organismos meningocócidos intercelulares que son visibles con tinción de Gram, pueden multiplicarse dentro de las células del huésped.

Las endotoxinas de los meningococos son básicamente similares a las de otras bacterias gramnegativas, y son responsables del extenso daño vascular que es un componente variable de la enfermedad que producen.

Los meningococos son relativamente apatógenos para la mayor parte de los animales del laboratorio. La inyección directa de meningococos en el espacio subaracnoideo da lugar a una meningitis meningocócica de diversos animales de laboratorio, pero para ello es necesario inyectar una cantidad tan elevada de microorganismos, que hace dudar de la importancia de éste mecanismo patogénico en el hombre. Los estudios realizados en el embrión de pollo, han dado resultados más interesantes; con independencia del punto de inoculación, los meningococos acaban locali-

-zándose en los senos craneales, en los pulmones y en la meninge. Los cortes seriados de estos embriones no han proporcionado evidencia alguna de la extensión de la infección de las meninges, va siempre precedida de una bacteria.

La inoculación intraperitoneal en ratones con meningococos suspendidos en mucina gástrica, que protege a éstos organismos frente a la fagocitosis por células peritoneales, dá lugar a una infección mortal a partir de inóculos que contiene no más de 10 meningococos. Este método es generalmente utilizado como prueba para los anticuerpos, así como para el estudio de la efectividad terapéutica de los fármacos antimicrobianos.

I N M U N O L O G I A

En humanos, los polisacáridos A y C de *N. meningitidis* inducen anticuerpos de grupo específicos. Las características antigénica de los meningococos de los grupos A y C, pero no del B, residen en la cápsula. Estos son anticuerpos protectores, se forman después de infecciones subclínicas con diferentes capas o de la inyección de los antígenos. La mayoría de los adultos presentan anticuerpos séricos que intervienen en la prevención de los procesos meningocócicas. Los recién nacidos raramente sufren de éstos procesos. Los anticuerpos, están presentes en la sangre de estos niños. Estos anticuerpos IgG, detectables en el momento del nacimiento y durante los primeros meses de vida, resumiblemente son adquiridos a tra-

vés de la placenta. El título más bajo de anticuerpos está presente en niños entre 6 y 24 meses de edad, lo cual se correlaciona bien con el pico de incidencia de enfermedad meningocócica esporádica.

La presencia en suero de anticuerpos humorales de la clase IgG IgM e IgA, se correlaciona con la resistencia a la infección. Los reclutas que subsecuentemente desarrollan enfermedad meningocócica durante el entrenamiento básico, eran serosusceptibles en el momento de su ingreso a la milicia. Los portadores desarrollan títulos de anticuerpos dentro de las 2 semanas de haber adquirido su estado de portador. La inmunidad para el meningococo parece identificarse y ampliarse por el transporte de diferentes cepas de meningococos y otros organismos con antígenos idénticos, lo cual ocurre en forma irregular a lo largo de toda su vida.

Las pruebas inmunológicas comprenden reacciones de aglutinación, estudios de anticuerpos fluorescentes y reacción de tumefacción capsular para los grupos capsulados (serogrupos A y C). Esta se lleva a cabo sobre cultivos frescos o directamente sobre líquido cefaloraquídeo.

El estudio de unión de antígeno radiactivo es el método más sensible para demostrar la respuesta serológica de un paciente con infección meningocócica, pero no pueden detectarse anticuerpos hasta varios días después de haberse presentado síntomas de la enfermedad.

Se pueden cuantificar los anticuerpos a los polisacáridos meningocócicos mediante la aglutinación de partículas de látex o pruebas de hemaglutinación o por su acti-

vidad bactericida.

Actualmente se utiliza técnicas de tinción con anticuerpos fluorescentes para identificación de *N. gonorrhoeae* y *N. meningitidis*. La microscopía de inmunofluorescencia es un método rápido y relativamente sensible para detectar *N. meningitidis* en frotis de sedimentos de líquido cefaloraquídeo. Las cápsulas se hinchan y poseen un brillante fluorescencia bajo luz ultravioleta. En manos de personal entrenado, éste método es muy valioso en la detección de bacterias inviables como resultado de la aplicación de la quimioterapia. Sylvana Co. (Millburn, N.J.) y Difco sirven comercialmente el antisuero polivalente conjugando con fluoresceína. Sin embargo, métodos de inmunofluorescencia directa, similares a los utilizados en la actualidad para la identificación de estreptococos del grupo A de lancefield en cultivos de garganta. Las globulinas conjugadas con fluoresceína no son suficientemente específicas para *N. gonorrhoeae* o *N. meningitidis*, y presentan reactividad cruzada con organismos pertenecientes a otras especies de *Neisseria*. Por ello el método directo se utiliza actualmente en sólo unos pocos laboratorios especializados donde el personal está familiarizado con la técnica y los reactivos se preparan y utilizan bajo un estricto control de calidad.

Otro método de diagnóstico rápido es la inmunoelectroforesis, se aplica en las infecciones meningocócicas de la sangre, líquido cefaloraquídeo y líquido sinovial. La presencia del antígeno meningocócico soluble en la muestra, se detecta por su precipitación con antisuero específico de cada grupo de *N. meningitidis*.

MECANISMOS DE PATOGENICIDAD

La mucosa de la nasofarínge, es el sitio usual de colonización del meningococo, y es probable sitio de invasión de la sangre. Las capas de *N. meningitidis* son recolectadas casi solamente de la farínge posterior, recientemente aislamientos de meningococos atacaron significativamente mejor a la farínge que a las células bucales ($P=0.01$). La localización de meningococos en la farínge posterior es en parte explicada por la receptividad de las células epiteliales en ésta área para meningococos.

La superficie luminal principalmente compuesta de células ciliadas y no ciliadas, y en algunas regiones células tipo copa secretoras de moco y células de epitelio escamoso. Estudios con microscopio electrónico, demuestran que el meningococo ataca selectivamente a la columna de células no ciliadas de la nasofarínge. El meningococo parece atacar a las microvelocidades de la célula no ciliadas de la mucosa en un plazo de 4 horas después de la infección. 6-12 horas después de la infección la interacción aumenta, la microvelocidad rodea al organismo contra la superficie de la célula, y se observan vacuolas endocíticas que contienen los meningococos que se ven en la porción apical de algunas células, y se observan vacuolas endocíticas que contienen los meningococos que se ven en la porción apical de algunas células no ciliadas. Aunque éste proceso fué verdadero para células con largas microvelocidades, células que tienen cortas microvelocidades demuestran pequeñas evidencias de interacción. Estudios con microscopio de luz, demuestran la entrada del meningococo en las células no ciliadas del epitelio en una manera similar como se ve con el gonococo a la mucosa del tubo de falopio. Des--

-pués de 15-24 horas de infección, el meningococo puede verse en el tejido subepitelial. La evidencia es sugestiva pero aún no es definitivo que el meningococo alcance el tejido subepitelial por exocitosis.

Los meningococos con pilis, constantemente son los que atacan a las células de la nasofaringe en gran número comparado con lo que hacen los meningococos sin pilis. El ataque de meningococos piliados difiere marcadamente en tre células epiteliales de diferentes tipos. En contraste, los meningococos no piliados atacan a todos los tipos de célula por igual, pero en bajo número. Esto sugiere que los pilis son importantes mediadores del ataque del meningococo. El número y la distribución de sitios de receptores de pilis o asociación de pilis de meningococos difieren entre células humanas y pueden determinar sitios de colonización meningocócica.

La interacción de meningococos con el epitelio nasofaríngeo, tal vez son un importante significado por el cual la bacteria establece estado de portador o invade al huésped.

S I G N O S Y S I N T O M A S

La enfermedad meningocócica puede aparecer como 3 entidades clínicas: Nasofaringitis, Meningitis y Meningococemia (septicemia).

Los meningococos ingresan en el curso a través de las vías aéreas superiores y se establecen en las membranas de la nasofaringe. En este sitio los organismos entran a formar parte de la flora transitoria, sin producir sínto-

-mas o pueden producir una faringitis exudativa. Esta puede ser una infección de la nasofaringe habitualmente de -- corta evolución y con frecuencia asintomática.

El período de incubación es de pocos días, habitualmente menos de una semana.

De la nasofaringe, los organismos alcanzan la corriente sanguínea, produciendo una bacteremia (meningococemia), ésta diseminación de meningococos a través de la circulación, dá como resultado lesiones metastásicas en diversas áreas del cuerpo, como piel, meninges, articulaciones ojos y pulmones. La meningococemia puede acompañarse de meningitis, artritis, pericarditis y compromiso de virtualmente cualquier sistema.

La infección de la sangre puede ser acompañada por fiebre alta, artritis, oclusión de los pequeños vasos y una erupción que se inicia como hemorragias puntiformes (petequias) de la piel y las mucosas. En las infecciones graves la erupción se torna más extensa. En ciertos casos - ocurre una evolución sumamente grave cuando una sepsis fulminante produce necrosis hemorrágica de la corteza de ambas glándulas suprarrenales. Los profundos efectos fisiológicos de esta afección, conducen a un rápido colápsos y la - muerte. El conjunto de cambios que acompañan a la hemorragia cortical, recibe el nombre de síndrome de Waterhouse-Friderichsen que se asocia muy frecuentemente con el meningococo.

La bacteremia por Neisseria se favorece por la ausencia de anticuerpo bactericida (I_2G) o por su inhibición por un anticuerpo bloqueador de IgA o por una deficien-

-cia de los factores del complemento C_6 , C_7 y C_8 .

La complicación más frecuente de la meningocemia es la meningitis. Muchos microorganismos pueden provocar meningitis: *N. meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, éstos causan el 84% de todos los casos comunicados de meningitis bacteriana. El meningococo es el único que produce meningitis séptica en forma epidémica, y en consecuencia, es el agente etiológico de ésta entidad. Los signos y síntomas que se encuentran en la meningitis son fiebre elevada, escalofríos, y dolor de cabeza, espalda, abdominal y de extremidades, náuseas y vómito. En pacientes muy graves, corre en forma súbita e intensa, confusión, delirio y coma. También pueden observarse francas convulsiones o contracciones. Se observa rigidez de nuca y espalda.

El paciente puede sobrevivir a la enfermedad meningocócica sin secuelas detectables o con secuelas directas de la infección que son evidentes durante el resto de su vida. Tales secuelas comprenden sordera del VIII par y lesión del sistema nervioso central, y pueden incluir necrosis de grandes áreas de la piel o amputación de dedos necrosados, o de incluso una porción mayor de una extremidad. En casos no tratados el índice de mortalidad se eleva hasta el 80%. La tasa de mortalidad para la meningitis meningocócica en 1978, fué del 13.5% para 1095 casos en EEUU.

No se sabe que es lo que convierta una infección asintomática de la nasofaringe en una meningocemia y meningitis, pero ésta puede ser prevenida por los anticuerpos específicos bactericidas del suero. Los meningoc-

-cocos son fagocitados fácilmente por los leucocitos en presencia de una opsonina específica.

A veces, aunque raramente, el meningococo causa otras entidades clínicas. Especies de *Neisseria*, incluyendo meningococos, se han observado como agentes etiológicos en 4.5 % 10.7% de pacientes con neumonía, y en una serie de 88 pacientes, 77% de los cuales tenían neumonía y enfermedad meningocócica del grupo Y. Arriba del 29% de meningococos del grupo Y, son aislados de faringe y esputo.

D I A G N O S T I C O D E L A B O R A T O R I O

La infección meningocócica se diagnostica específicamente por la identificación de *N. meningitis* en material obtenido del paciente. Si se dispone de exudados inflamatorios, como Líquido cefaloraquídeo, puede hacerse un rápido diagnóstico presuntivo por el hallazgo de diplococos gramnegativos, característicos en los extendidos teñidos. También ocasionalmente pueden demostrarse la presencia de organismos en tinción de Gram de lesiones petequiales. En casos de septicemia muy grave, se han demostrado meningococos en extendidos coagulados de sangre periférica o rara vez, en una gota de sangre obtenida del lóbulo de la oreja o del pulpejo del dedo.

Las muestras remitidas al laboratorio para cultivo, varía según la enfermedad del paciente. Sangre, Líquido cefaloraquídeo, muestras de lesiones petequiales de la piel, líquido sinovial e hisopados de nasofaringe o gar

-ganta pueden dar cultivos positivos.

Uno de los principales procedimientos de urgencia con los que pueden enfrentarse el laboratorio de microbiología, es el análisis de líquido cefalorraquídeo en pacientes sospechosos de padecer meningitis. Los motivos de ésta urgencia son que la meningitis bacteriana es una enfermedad rápidamente fatal, si no es tratada o si se trata incorrectamente, y que requiere una rápida terapéutica antimicrobiana y una rápida identificación del agente etiológico. Siempre que el médico sospeche de meningitis o quiera erradicarla, deberá llevarse a cabo una punción lumbar y examen del LCR. Hay que recordar que generalmente los síntomas típicos de meningitis en el adulto, como son fiebre, cefalea, vómito, rigidez de la nuca, no se presentan en los niños o recién nacidos, donde aparecen tan sólo vagas e inespecíficas manifestaciones clínicas de meningitis. Un indicio de meningitis en un niño es una enfermedad febril inexplicable.

La punción lumbar debe realizarse con asepsia estricta, ya que puede producirse fácilmente la contaminación de la muestra, lo que confundiría la identificación del agente etiológico. La piel se desinfecta con yodo-povidona. Las muestras se recogen con frascos estériles, que puedan cerrarse con tapón rosca, a fin de excluir pérdidas o contaminación del contenido. No se deben, por tanto, usar tubos tapados con algodón o con cierre de goma, y además se deben controlar los recipientes con cierre de presión a fin de confirmar que el cierre es hermético y que al abrirlos no salpiquen parte del contenido. La ausencia de microorganismos en una muestra de LCR debe siempre confirmarse, no sólo mediante cultivo sino con una tinción Gram.

Es fundamental transportar rápidamente el ejemplar al laboratorio, ya que algunos microorganismos como *N. meningitidis*, mueren debido al almacenamiento o a los cambios de temperatura. Por éste motivo, algunos autores opinan que deben prepararse los frotis, e incluso sembrar los cultivos a la cama del paciente, en cuanto se haya obtenido el LCR. Si bien éste es el método ideal, pocas veces puede ponerse en práctica. Por lo tanto, el microbiólogo clínico deberá: 1) examinar sistemáticamente la batea para la punción lumbar, utilizada en el hospital para asegurarse de que los frascos de LCR son de buena calidad; 2) preparar la piel correctamente, y 3) emplear los sistemas para transportar rápidamente la muestra al laboratorio. Para el examen microbiológico debe conseguirse una muestra suficiente. El laboratorio de microbiología debe efectuar de inmediato un frotis con tinción de Gram y sembrar los medios adecuados.

Dado que generalmente existen cantidades reducidas de microorganismos, presentes en el LCR infectado, éstos se deben concentrar. El método más sencillo consiste en centrifugar la muestra 2,500 rpm durante 15 minutos y retirar luego el líquido sobrante para los estudios químicos y seriológicos, a la vez que se emplea el sedimento para frotis y cultivos. Esta centrifugación resulta adecuada para aquellos líquidos con aumento en el número de células inflamadas; no obstante, existe la limitación de que en las fases iniciales de meningitis el recuento de células puede ser normal a pesar de obtener un cultivo positivo.

Las tinciones de Gram o con azul de metileno de sedimento del líquido cefalorraquídeo centrifugado o del material aspirado de las petequias y menudo, muestran

- diplococos típicos dentro de los leucocitos PMN o fuera de ellos. Debido a que los meningococos se autolisan, deben fijarse rápidamente las extensiones y debe ser examinado lo más pronto posible.

En el momento de efectuar la punción lumbar, - el LCR puede sembrarse inmediata y directamente a partir - de la aguja y la muestra de sangre en placas de gelosa chocolate o medio de Tayer martin e incubadas a 37°C en una - atm que contenga 5-10% de CO₂ (método de la vela). También debe sembrarse un tubo de caldo, y una muestra de éste mis mo LCR, debe incubarse directamente en una probeta, a la temperatura de 37; junto con los cultivos practicados en el caldo y en el agar. La resiembra del LCR incubado puede mostrar en ocasiones meningococos cuando los cultivos originales son negativos.

Tanto el LCR como la sangre dan generalmente - cultivos puros cuya identificación puede completarse me- - diante la fermentación de carbohidratos. (tabla de identi- ficación).

La incubación directa a 37°C, del LCR, recién- temente extraído puede dar lugar a que los meningococos se - desarrollen. Es también posible obtener el desarrollo rá- pido mediante inoculación del sacovitelino de embriones de pollo de 8 a 10 días de edad.

Las colonias de meningococos sobre medios sól^l dos, particularmente en cultivos mixtos, pueden ser identi- ficados por la prueba de la oxidasa.

También deben realizarse inmediatamente las - pruebas de hinchazón de la cápsula. Ocasionalmente, anti-

-cuerpos homólogos tipospecíficos añadidos al LCR pueden originar una reacción positiva de precipitación, aún cuando los meningococos no puedan observarse en las extensiones teñidas del sedimento centrifugado.

Un método de hemocultivo correcto, consiste en añadir 10 ml de sangre a 100 ml de un medio líquido adecuado (p, ejemplo, caldo de triptosa-fosfato) y sembrar 0.1 ml de sangre en la superficie de una placa de agar sangre o chocolate. Ambos cultivos se incuban a 37°C en una probeta y se observan diariamente, durante 7 días, antes de --descargados. Si existe una muy acentuada bacteremia, puede ponerse de manifiesto la presencia de diplococos gramnegativos en extensiones de sangre.

Se han desarrollado varios procedimientos inmunológicos para el diagnóstico rápido de meningitis bacteriana; sin embargo no se emplean demasiado, debido a los -reactivos y al equipo especializado. Las técnicas principales empleadas son: Microscopía de fluorescencia, Reacción de hinchamiento capsular, recuento por Inmunolectroforesis y Agultinación por partículas de látex. No obstante, para la mayoría de los laboratorios la tinción de Gram sigue siendo el método de mayor confianza y más conveniente, para el diagnóstico rápido.

La técnica de inmunofluorescencia detecta meningococos en extendidos de sedimento de LCR y es especialmente valiosa para detectar organismos que se han vuelto -no viables como resultado de quimioterapia previa. Los antígenos polisacáridos pueden ser precipitados del grupo espécífico.

Se han utilizado inmunoelectroforesis de contracorriente para la identificación rápida de polisacárido meningocócico en sangre, LCR y líquido sinovial. El polisacárido capsular a menudo puede también demostrarse en el LCR u orina por aglutinación de látex.

Las respuestas inflamatorias y no inflamatorias del huésped, son muy útiles para el diagnóstico de la meningitis. Los leucocitos PMN son lo más frecuentes en una meningitis bacteriana aguda. La punción lumbar muestra un líquido cefalorraquídeo francamente purulento y turbio, con presión elevada, proteínas elevadas y cifra baja de glucosa. El LCR generalmente contiene más de 100 células/mm³ con predominio de PMN y conteniendo diplococos intracelulares gramnegativos. La ausencia de gérmenes en una láminilla coloreada con Gram del sedimento de LCR no descarta el diagnóstico. Aunque en las fases iniciales de una meningitis aséptica pueden predominar los leucocitos - PMN, rápidamente se produce un cambio a células mononucleares en 8 horas. En los pacientes con abscesos cerebrales se producen cambios citológicos y tíficos; no obstante, los frotis y cultivos del LCR son generalmente negativos en estos casos, a menos que el absceso se perfora en el espacio subaracnóide o en los ventrículos.

La orina puede contener proteínas, cilindros y eritrocitos.

La coagulación intervascular diseminada constituye una complicación importante de las infecciones por meningococo. La determinación del factor V, del factor VIII, la cuenta de plaquetas que está reducida y la elevación de la cifra de productos de fraccionamiento de la fibrina pueden ayudar al establecimiento del diagnóstico.

En los casos de meningitis bacteriana parcialmente tratados, pueden también alterarse las proporciones celulares y químicas, además de las frecuencias de recuperación o aislamiento de bacterias en los cultivos.

Por otra parte se ha observado una tendencia de los organismos grampositivos a aparecer gramnegativos en estos casos, de tal modo que deberían interpretarse cuidadosamente los resultados de un frotis teñido por Gram.

T R A T A M I E N T O

El tratamiento con éxito de enfermedades meningocócicas fué la seroterapia. Esta técnica se usó primero en 1907-1908 en Francia por Dopter y en los Estados Unidos por Jochmann y Flexner, en 1913, sólo un año después de los estudios preliminares de Kolle, Wassermann y Jochmann, quienes consideraron el antisuero para el meningococo como bacteriolítico y antitóxico. Los resultados fueron alentadores, la mortalidad bajó de 68-80% a 14-25%. Por lo tanto, el método se usó en todo el mundo. Junto con la seroterapia y cuidado general, la enfermedad se trató con repetidas punciones lumbares, bolsas de hielo y medicinas como Urotropina (exametil en tetramina).

A finales de 1930, la sulfonamida proporcionó una perspectiva para pacientes con enfermedades meningocócica; la mortalidad por meningitis meningocócica fué usualmente no mayor de 5-12%. De cualquier manera, en 1964, en personal militar en Alemania y California, se observaron cepas de grup B resistente a sulfonamidas. En la siguiente década, cepas de *N. meningitidis* aisladas de la pobla-

-ción, varió de un total susceptibilidad a 90% de resistencia. Esta gran resistencia a las sulfonamidas promovió el uso empírico de penicilina-G como terapéutica de meningitis debida a *N. meningitidis*. En 1974 la proporción de aislamientos de cepas resistentes a Sulfonamidas entre cepas de grupo C que proporcionaron la mayoría de epidemias en Estados Unidos, calleron marcadamente. Pero esta declínación en la resistencia, no alteró el uso empírico de penicilina como tratamiento. La práctica de profilaxis no volvió para el uso de sulfonamidas en todo el país.

En la actualidad, el medicamento de elección es la penicilina G (acuosa). Se administran 24 millones de unidades/día para adultos; 400,000 unidades /kg/ día de penicilina para niños. Se administra la cuarta parte de ésta dosis rápidamente por vía intravenosa y el resto por goteo continuo o en dosis divididas cada 4 horas.

No son adecuadas las Cefalosporinas para el Tratamiento de la meningitis. Si el paciente es alérgico a la penicilina, el Cloramfenicol a la dosis de 100 mg/kg/día constituye el segundo medicamento de elección. Se continúa el tratamiento durante 7-10 días por vía intravenosa, o hasta que el paciente se encuentre afebril durante 5 días y tenga valores normales de glucosa en el LCR y no más de 30 - 50 células / μ l (linfocitos en su mayoría), en el LCR.

Las Rifampicinas suministran una excelente profilaxis excepto en ciertas situaciones de epidemias, tal como en el Campo Naval, en que la resistencia a la Rifampicina hace necesario el uso de ambos; rifampicina y minociclina para disminuir el desarrollo de resistencia.

El choque hipovolémico constituye la complicación más grave de la infección por meningococo. El enfoque inicial consiste en la expansión del volumen de sangre con solución salina, mientras se vigila la presión venosa central. Se agrega Isoproterenol o depamina a la infusión si el paciente no responde a la perfusión.

Se vigilan los signos vitales. Puede necesitarse la respiración artificial con aparatos. Si ocurre edema cerebral y, en particular, si hay herniación del encéfalo a través del agujero occipital o ésta es inminente, la administración intravenosa de manitos (2 g/kg) o de urea (0.5 g/kg) puede reducir temporalmente la presión intracraneal aumentada.

Los glucocorticoides carecen de papel definido en el tratamiento de la meningitis. Cuando el paciente se encuentra en estado de choque puede dar buen resultado una dosis alta de Prednisona (30 mg/Kg).

El valor de la heparina es dudoso. Aunque la heparina no mejora el pronóstico de la septicemia, esta puede ayudar a corregir los efectos de coagulación.

P R O F I L A X I S

Para la inmunización se dispone comercialmente de vacunas para los grupos A y C. Las vacunas consisten en polisacárido meningocócico de grupo específico purificado, y se administran como una dosis única de 50 μ g a adultos y niños de más de dos años de edad. Las pruebas de campo en gran escala en el ejército de los Estados Unidos con vacuna para el grupo C, han demostrado una eficacia del 90% en la prevención de la enfermedad, por grupo C, y una disminución del número de portadores de meningococos. Un nivel de anticuerpos que se consideran protectivos contra enfermedades del grupo A (2 μ g/ml) es mantenida por 3 -- años si la vacunación se toma después de dos años de edad. En niños jóvenes, los niveles de anticuerpos caen pronto, aunque una dosis elevada puede extender el efecto.

La inmunogenicidad de estos polisacáridos depende de la edad. Los infantes pueden responder al polisacárido del grupo A ya a los 3 meses de edad, y pueden mostrar una elevación anamnésica de anticuerpos séricos cuando se les administra una segunda dosis de vacuna 3 a 4 meses más tarde.

En contraste, la vacuna para el grupo C no induce niveles de anticuerpos protectores cuando se administra a niños menores de 18 meses de edad. Una dosis de refuerzo no produce respuesta anamnésica, y la vacuna para el grupo C no protegió a niños de 6 a 24 meses de edad durante la epidemia en San Pablo, Brazil.

En resumen, la vacuna para el grupo A ofrece una protección efectiva a todas las edades, y es factible el control de epidemias por meningococos del grupo A. La vacuna para el grupo C puede proteger a sujetos mayores de 2 años de edad, y por ende permite un significativo control de epidemias, porque sería útil en el 60-80% de los casos esperados. Actualmente las vacunas no se aconsejan para su uso de rutina en la infancia. De cualquier manera, el polisacárido capsular del grupo B de meningococos es probablemente inmunógeno y no existen vacunas para este grupo, ésta es la causamás común de meningitis meningocócica en condiciones no epidémicas y tales son corrientemente dirigidas a desarrollar una útil vacuna de grupo B, basada en proteínas de la membrana meningocócica.

Las epidemias en poblaciones cerradas se controlan mejor mediante la administración de antimicrobianos que reduzcan a los portadores de meningococos; ya no son útiles las sulfonemidas, por la resistencia de muchas cepas. La penicilina y ampicilina no eliminan el estado de portador. El medicamento de primera elección es la rifampicina (600 mg dos veces al día durante 2 días para los niños de 1 mes a 12 años de edad, 5 mg/kg 2 veces al día durante 2 días para los recién nacidos), pero permite el surgimiento de cepas resistentes.

Existe un riesgo elevado para los miembros caseros, a los cuales se les puede administrar rifampicina o minociclina durante 2-3 días. Las personas que tienen contacto con enfermos en centros de atención médica diurna se tratan en la misma forma. No deben tratarse los contactos escolares ni de trabajo. Sólo se tratan los contactos hospitalarios si hubiese ocurrido exposición intensa e íntima,

Ejemplo: El que se hubiese tenido que dar ranimación boca boca.

A los portadores descubiertos accidentalmente en quienes se desconoce si tuvieron contactos estrechos - con un enfermo de meningitis por lo general no se administra antimicrobianos en forma profiláctica. Es importante también para disminuir el número de portadores una buena ventilación, y evitar aglomeraciones.

MATERIAL Y METODO

M E T O D O:

Se analizan un total de 70 muestra de exudados nasofaríngeos de personas asintomáticas, sin tomar en cuenta edad ni sexo, siempre y cuando no estuvieran tomando antibióticos.

Toma de Muestra:

Para tomar la muestra se instruye al paciente para que respira profundo y la lengua se hace descender suavemente con un baja-lengua. Se utilizan 2 hisopos. Los hisopos se deslizan entonces entre los pilares tonsilares y por detrás de la úvula, cuidando de no tocar las paredes laterales de la cavidad bucal ni la lengua. La emisión de un "aah" por parte del paciente sirve para elevar la úvula y ayuda a reducir el reflejo de la náusea. El hisopo se debe pasar rápidamente de un lado a otro de la faringe posterior a fin de obtener una muestra adecuada. Una vez recogida la muestra, si ésta no va a ser tratada inmediatamente, el hisopo se debe colocar inmediatamente en un tubo estéril u otro recipiente apropiado para su envío al laboratorio.

El método seguido consistió:

Con uno de los hisopos hacer 2 frotis, para colorear los uno con azul de metileno, y otro con Gram, y se observan al microscopio a 100X, buscando diplococos gramnegativos intra y/o extracelulares.

Antes de sembrar, dejar que el medio tome tempe

-ratura-ambiente . Con el otro hisopo sembrar con el asa directamente sobre medios de cultivo, por aislamiento:

Agar chocolate

Agar sangre

Incubar las placas de 18-24 horas en una jarra con vela pra proporcionar una atmósfera de 5-10% de CO_2 a $37^{\circ}C$.

Hacer frotis de las colonias con morfología característica de Neisseria para buscar los diplococos gram-negativos. Los cultivos que fueron negativos volver a incubarse.

Las coTonias con morfología caractetística de Neisseria y que se observan al microscopio como diplococos gramnegativos, resebrar en agar chocolate con atm de CO_2 y $37^{\circ}C$ para obtener cultivos puros.

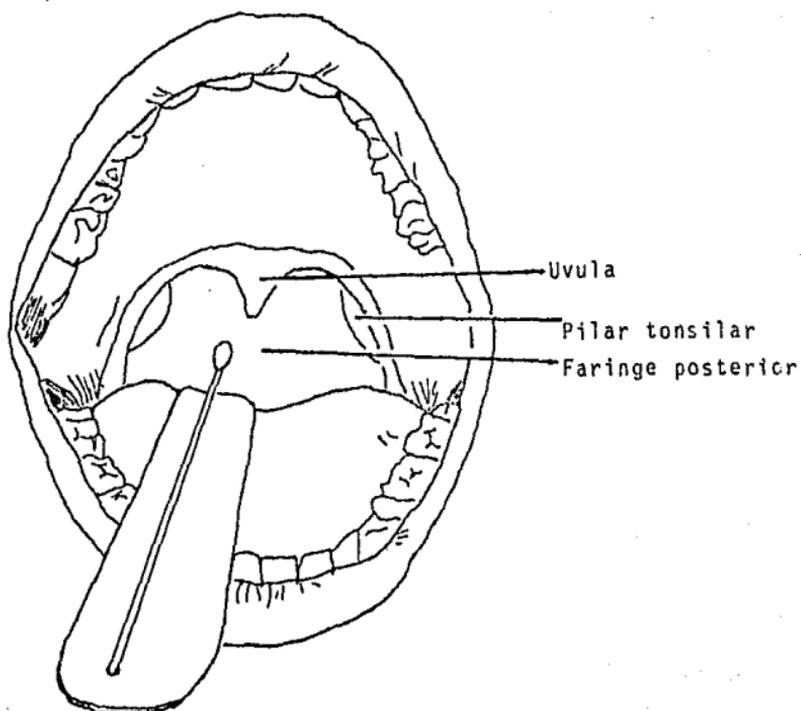
A las 18-24 horas de incubación observar los cultivos. Hacer gram de las colonias y prueba de la oxidasa.

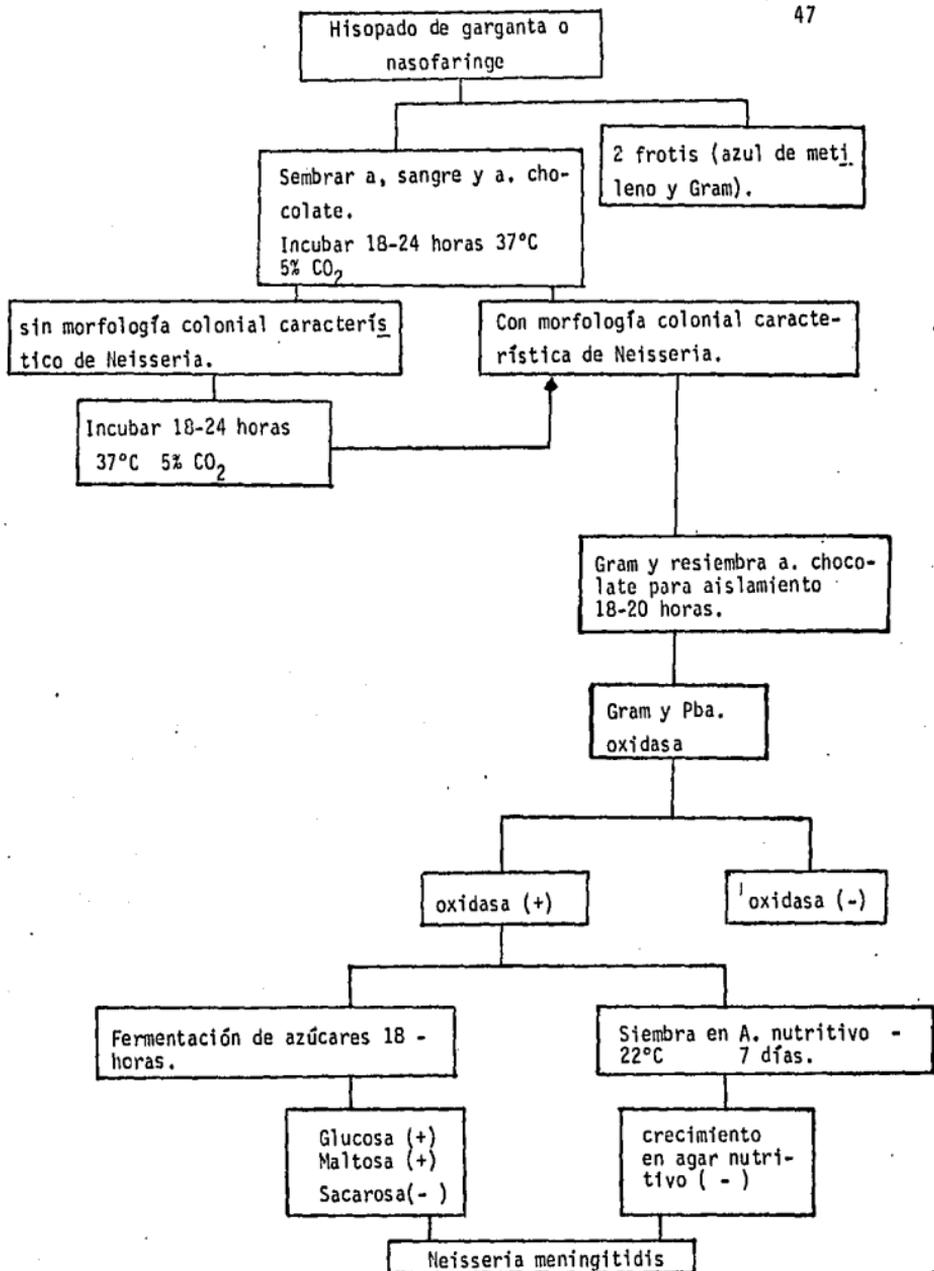
A las colonias oxidasas positivas practicar pruebas de fermentación de carbohidratos (Glucosa, Maltosa y Sacarosa), e incubar a $37^{\circ}C$ por 18 horas, dejándolos durante por lo menos 72 horas antes de descartarlos como negativos. También sembrar en agar nutritivo, a $22^{\circ}C$, en el cual un crecimiento positivo indica presencia de Neisseria no - patógenas. Estos cultivos en agar nutritivos se descartan hasta los 7 días.

Las Neisseria meningitidis se identifican por

- su capacidad de fermentar Glucosa y Maltosa, pero no la Sacarosa. Además de no crecer en agar nutritivo a 22°C.

- TOMA DE MUESTRA -





PRINCIPALES CARACTERISTICAS DIFERENCIALES DEL GENERO NEISSERIA

<u>Especie de Neisseria</u>	<u>Gluc.</u>	<u>Malt.</u>	<u>Sac.</u>	<u>Fruct.</u>	<u>Lact</u>	<u>Trac. a. nut.</u> <u>a 22°C</u>	<u>red</u> <u>NO₃</u>	<u>red</u> <u>NO₂</u>
N. meningitidis	+	+	-	-	-	-	-	+
N. gonorrhoeae	+	-	-	-	-	-	-	-
N. catarrhalis	-	-	-	-	-	+	-	-
N. sicca	+	+	-	-	-	+	-	+
N. subflava	+	+	-	-	-	+	-	+
N. flavescens	-	-	-	-	-	+	-	+
N. mucosa	+	+	+	+	-	+	+	+
N. lactamica	-	+	-	-	+	d	-	+

M A T E R I A L

AGAR SANGRE:

El medio base para agar sangre se recomienda - como una base a la que se le puede añadir sangre para emplearla en el aislamiento y cultivo de muchos organismos patógenos incordiosos. La reacción de este medio conduce a la conservación de los glóbulos rojos.

Las colonias de bacterias suelen crecer de forma exuberante en un agar sangre con infusión de carne y los tipos hemolíticos muestran claros y evidentes grados de hemólisis. Norton ha recomendado el empleo de dicho medio con una reacción de un pH de 6.8, por ser evidentemente más ventajosos para el cultivo de los grupos de los neumococos y estreptococos. Esta reacción ligeramente ácida parece permitir el desarrollo de zonas de hemólisis más claras de las que se consiguen con una reacción alcalina. El medio base para agar sangre es un medio que contiene los extractos de corazón fresco de buey con triptosa. Este medio que no lleva ningún hidrato de carbono adicional, se recomienda de modo especial para emplearlo en la preparación de agar sangre para el estudio de las características hemolíticas de las colonias. También se recomienda para el aislamiento de organismos directamente de la sangre.

AGAR CHOCOLATE:

El agar chocolate, que contiene los factores X y V, se puede preparar en el laboratorio calentando agar -

- sangre fundido a una temperatura (unos 80) justo lo -
suficientemente elevada como para lisar los glóbulos ro-
jos a fin de que se libere la hematina (factor X). Dado
que el factor V es termolábil, se debe tener cuidado de
no sobrecalentar el medio durante su preparación. Se -
pueden utilizar métodos enzimáticos en lugar de calor
para lisar los glóbulos rojos, añadiendo cantidades es-
pecíficas de extracto de levadura (factor V) o determi-
nadas mezclas de vitaminas, cofactores y otros suplemen-
tos para producir un medio de desarrollo más convenien-
te. El medio preferido para el desarrollo de *N. meningi-*
titidis es agar chocolate o agar de Mueller Hinton.

AGAR NUTRITIVO:

Las infusiones de carne junto con peptona, fueron
las primeras en emplearse de un modo general en los me-
dios de cultivo como elementos nutritivos. Más tarde,
se encontró que para muchos de los procedimientos de ru-
tina, el extracto de carne daba unos resultados igual de
buenos y además tenía la indudable ventaja de poderse -
preparar con facilidad, tener una mayor uniformidad y ser
más económico. Un medio de cultivo sencillo compuesto de
de extracto de carne, peptona y agar, ha sido uno de los
medios más empleados en procedimientos bacteriológicos.

Se emplea para los análisis bacteriológicos de -
aguas potables, de uso industrial y residuales, leches y
otros alimentos; para el transporte de cultivos madre; -
para el aislamiento de organismos de cultivos puros. -
También para la multiplicación de microorganismos para -
producir vacunas y antígenos en general; en las pruebas
de sensibilidad y resistencia, y como base para prepa-

-rar medios de cultivo más ricos adicionados de líquido de ascitis. Lo mismo que en pruebas bioquímicas, por ejemplo, indol Descarboxilasa y Lisina Descarboxilasa. También se recomienda como un medio de cultivo general para el cultivo de la mayor parte de microorganismos menos complicados.

AGAR TRIPTEINA CISTINA (ATC):

El agar trintefna cistina (ATC) promueve el desarrollo de muchos organismos exigentes, incluyendo especies de *Neisseria*. Dado que el medio no contiene carne o extractos vegetales y está analizado bacteriológicamente por los fabricantes para comprobar la ausencia de hidratos de carbono fermentables, el ATC se adapta particularmente bien a los estudios de utilización de hidratos de carbono.

Principio: el ATC se debe autoclavar antes de añadir los hidratos de carbono, ya que algunos son degradados por acción del calor. Diversos hidratos de carbono pueden añadirse al ATC base, a una concentración final del 1%, empleando soluciones de reserva que han sido esterilizados por pasaje a través de un filtro Millipore. El indicador rojofenol incluido en el medio vira al color amarillo a un pH de 6.8 o menor.

Interpretación: La aparición de una banda amarilla en la parte superior del medio, indica producción de ácido, se interpreta como prueba positiva de utilización de hidratos de carbono. Si bien las reacciones pueden ocurrir tan pronto como 24 horas después de la inoculación, algunas son tardías y los resultados negativos no deben

- ser interpretados antes de las 72 horas de inoculación.

PRUEBA DE LA OXIDASA:

Principio: Para determinar la presencia de la enzima oxidasa.

Objetivo: La prueba de la oxidasa fué originalmente utilizada para identificar todas las especies de Neisserias, pero después se usó para separar las Pseudomonadaceae de los miembros oxidasa negativos de Enterobacteriaceae.

La mayoría de las bacterias grampositiva son oxidasa negativas.

Muchos de los bacilos gramnegativos, aparte de las Enterobacteriaceae, son variables en la actividad de la oxidasa.

Puede ayudar en la diferenciación entre géneros:

- 1.- Moraxella (+) y Neisseria (+) de Acinetobacter (-)
- 2.- Aeromonas (+), Vibrio (usualmente +) y Plesiomonas Shigelloides (formalmente género Aeromonas) (+) de Enterobacteriaceae (-)

Puede ayudar en la difenciación de especies:

- 1.- Brucella neotomae (-) y Brucella ovis (-) de otra Brucella sp (+)
- 2.- Pseudomonas maltophilia (-) de otras especies de pseudomonas (usualmente +).

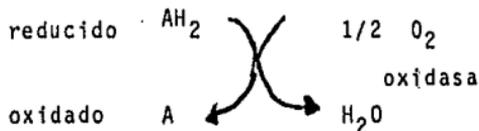
Puede ayudar en la identificación de:

- | | |
|--------------------------------|----------------------------|
| 1.- Aeromonas (+) | 5.- Branhamella (+) |
| 2.- Neisseria (+) | (Neisseria Catarrhalis) |
| 3.- Pseudomonas (usualmente +) | 6.- Moraxella (+) |
| 4.- Alcalígenas (+) | 7.- Enterobacteriaceae (-) |
| | 8.- Yersinia (-) |

Bioquímica involucrada:

La prueba de la oxidasa está basada en la producción bacteriana de una enzima oxidasa intercelular. Esta reacción de la oxidasa es debida a la presencia de un sistema citocromo oxidasa, que activa la oxidación del citocromo reducido por el oxígeno molecular, quien actúa como aceptor de electrón en la etapa terminal del sistema de transferencia de electrones. Todas las bacterias anaeróbicas obtienen su energía por la respiración, un proceso que es responsable de la oxidación de varios sutratos a oxígeno molecular.

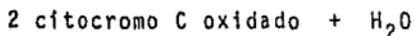
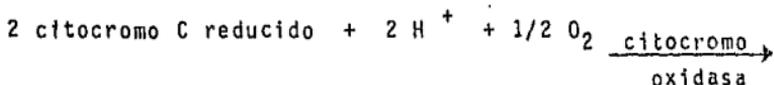
El oxígeno es el aceptor final de hidrógeno, produciéndose agua o peróxido de hidrógeno, dependiendo de las especies bacterianas y de el sistema enzimático. Las oxidasas catalizan la remoción de hidrógeno de un sustrato, pero use solo oxígeno como aceptor de hidrógeno



El citocromo es usualmente presente solo en organismos aerobios, lo cual los hace capaces de utilizar oxígeno como aceptor final de hidrógeno, el último eslabón en la cadena de respiración aeróbica.

Todos las Pseudomonas y Neisserias sp producen una enzima oxidasa que en presencia de oxígeno atmosférico, citocromo C y una reactivo oxidasa, oxidan el reactivo para formar un compuesto coloreado, indofenol. Electrones del citocromo C son tomados por citocromo oxidasa oxidada; citocromo oxidasa pasa electrones al oxígeno molecular. Oxígeno libre es necesario para regeneración indirecta de citocromo C oxidado.

La prueba realmente determina la presencia de citocromo C y es positiva si la bacteria contiene citocromo C como una enzima respiratoria:



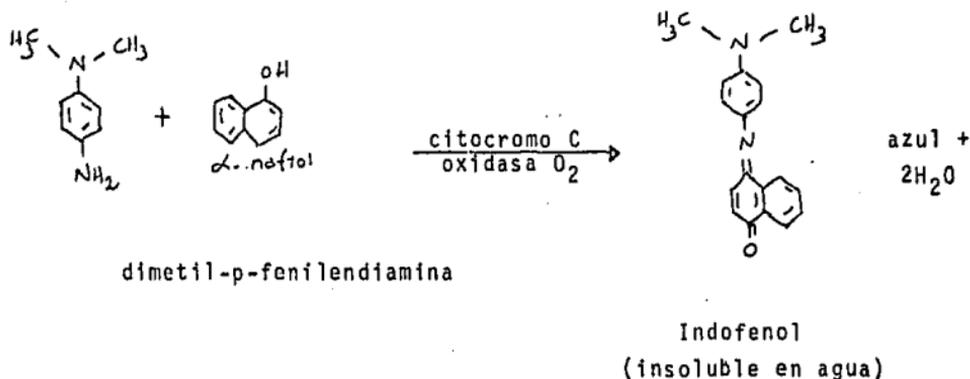
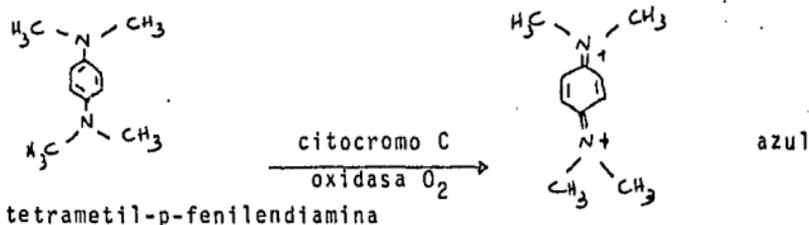
Sustratos artificiales pueden sustituir al aceptor natural de electrones. Los reactivos de la prueba de oxidasa son aceptores de electrones artificiales; p-fenilendiamina e indofenol son aceptores y donadores de electrones. Estos sustratos artificiales son incoloros o coloreados, dependiendo de el estado en que se encuentran; la reacción final de oxidasa muestra un producto coloreado.

Química de los reactivos:

El colorante p-fenilendiamina son aminas aromáticas primarias diamino derivados de benceno.

La citocromo oxidasa, en presencia del oxígeno atmosférico, oxida el reactivo fenilendiamina para formar un compuesto colorado, el indofenol.

2 principales tipos de pruebas para oxidasa usando reactivos pero el mecanismo y resultados son comparables:



Interpretación:

- a) Colonias oxidasa-positivas: la colonia se hace rosa, después marrón (rojo oscuro), y finalmente negro - (púrpura negro).

1 colonias rosas:

- a) bacteria viable
b) efectuado de subcultivos

2 Colonias negras

- a) en 10 a 15 seg.
b) bacterias no viables.

Quando se emplea una mezcla de reactivos de dimetil p-fenilendiamina α -neftol, una prueba de oxidasa (-) es denotada con un color azul dentro de 1 a 2 minutos.

b) Colonias oxidasa-negativas:

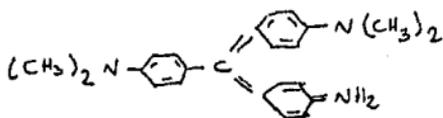
- 1 No hay cambios en el color de las colonias, o un ligero rosa debido al reactivo.

2 Puede ocurrir una decoloración del medio .

Empleando reactivo Kovacs', una prueba de oxidasa (-) es denotada con un color púrpura-negro que desarrolla en un lapso de 10 segundos; una reacción (-) en 10 a 60 segundos es considerada un resultado retardado. Steel afirma que el desarrollo de un color después de 60 segundos denota una prueba de oxidasa negativos.

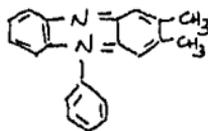
COLORACION GRAM:

El cristal violeta actúa como colorante primario, que se une a la pared celular bacteriana luego de un tratamiento con una solución débil de iodo (mordiente). Algunas especies bacterianas, debido a la naturaleza química de sus paredes celulares, poseen la capacidad de retener el cristal violeta, aún luego del tratamiento con un decolorante orgánico, tal como una mezcla de acetona y alcohol. Tales bacterias se denominan Gram positivas:



Cristal Violeta
(hexametilpararosanilina)

Las bacterias Gram negativas, presumiblemente debido a un mayor contenido lipídico en su pared celular, pierden la coloración primaria del cristal violeta cuando son tratados con el decolorante. Las bacterias Gram negativas que han perdido el cristal violeta, aparecen rosas o rosadas vistas al microscopio, habiendo fijado la safranina como contracolor a sus paredes celulares:



Dimetil fenosafranina

Las características de la coloración de Gram, -
pueden ser atípicas en cultivos muy jóvenes, viejos, -
muertos o en degeneración.

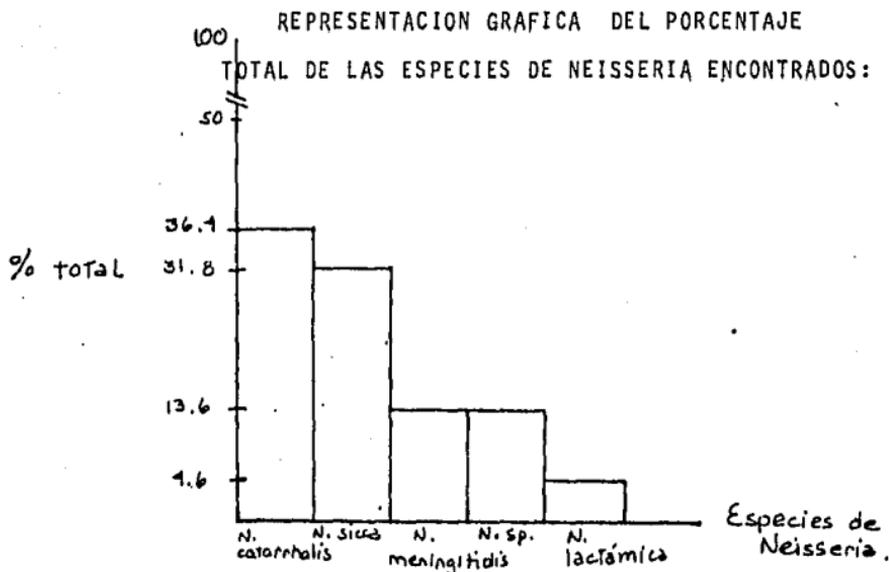
RESULTADOS

Número de Muestra	Sexo	Edad	Especies de Neisseria aisladas
1	M	35	-
2	M	23	-
3	F	17	-
4	M	20	-
5	M	25	-
6	F	37	-
7	F	29	-
8	F	23	-
9	M	18	-
10	M	35	-
11	M	28	-
12	F	32	-
13	M	15	-
14	M	8	-
15	F	5	-
16	M	31	-
17	F	12	-
18	F	31	-
19	F	22	-
20	F	24	Neisseria sicca
21	F	12	-
22	M	3	-
23	F	21	-
24	M	28	-
25	F	22	-
26	F	21	-
27	F	4	-
28	F	13	-
29	F	28	-

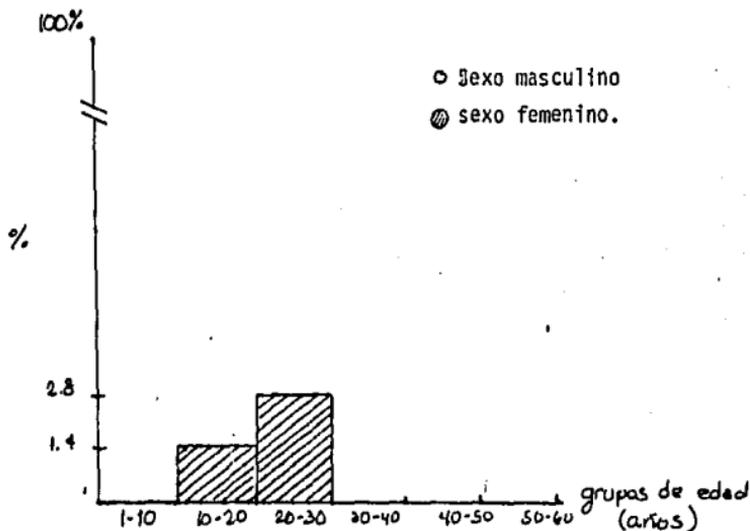
ESTA TESIS NO DEBE
 SER DE LA BIBLIOTECA
 CAUR

<u>Número de Muestra</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad</u>	<u>Especies de Neisseria aislada</u>
30	M	32	-
31	M	12	Neisseria catarrhalis.
32	F	18	-
33	F	20	-
34	F	22	-
35	M	21	-
36	M	23	-
37	F	25	Neisseria catarrhalis.
38	M	14	Neisseria sp.
39	M	7	-
40	M	20	-
41	F	5	-
42	M	23	Neisseria catarrhalis.
43	F	54	Neisseria lacamica
44	F	21	Neisseria meningitidis.
45	F	24	Neisseria meningitidis.
46	F	22	-
47	M	12	-
48	M	11	Neisseria catarrhalis.
49	M	27	-
50	F	24	Neisseria sicca
51	F	32	-
52	F	15	-
53	F	19	Neisseria meningitidis'

<u>Número de Muestra</u>	<u>Sexo</u>	<u>Edad:</u>	<u>Especies de Neisseria aisladas</u>
54	F	25	Neisseria catarrhalis
55	F	22	Neisseria sp.
56	F	22	Neisseria sicca
57	F	12	Neisseria catarrhalis
58	F	7	-
59	M	30	-
60	F	31	-
61	M	23	Neisseria catarrhalis
62	M	45	Neisseria sp.
63	F	35	-
64	M	23	Neisseria sicca
65	F	6	Neisseria catarrhalis
66	M	12	Neisseria sicca
67	M	28	-
68	F	25	Neisseria sicca
69	M	4	Neisseria sicca
70	M	15	-



REPRESENTACION GRAFICA DEL PORCENTAJE DE PORTADORES ASINTOMATICOS DE NEISSERIA MENINGITIDIS encontrados en 70 casos por grupos de edad:



El objetivo de esta Tesis está encaminado a ver la incidencia de portadores de *Neisseria meningitidis* en individuos asintomáticos realizada en la ciudad de Guadalajara, Jal.,

Se analizaron un total de 70 muestras, de las cuales 39 fueron de personas de sexo femenino y 31 de sexo masculino. La edad comprendida entre ellas fué desde 3 años a 54 años.

La incidencia de las diferentes especies de *Neisseria* fueron:

<i>N. catarrhalis</i>	36.4 %
<i>N. sicca</i>	31.8
<i>N. meningitidis</i>	13.6
<i>Neisseria</i> sp	13.6
<i>N. lactámica</i>	4.6
	<hr/>
	100.0 %

En ningún paciente se les encontró asociación entre 2 o más especies de bacterias del género *Neisseria*.

El 31% de los pacientes tenían colonizada la nasofaringe por especies de *Neisseria*.

De este 31%, un 4% representan a especies de *N. meningitidis* y el 27% restante era de especies no patógenas de Neisserias, que se encuentran formando parte de la flora normal de esa zona.

De las tomas a las que se realizó el estudio, el resultado fué el siguiente:

- a) en 4% se aisló e identificó a *Neisseria meningitidis*, por lo tanto, un 4% de la población se consideran portadores asintomáticos del meningococo en Guadalajara, Jal.
- b) el 100% de esos portadores fueron de sexo femenino, y comprendieron una edad entre 19 y 24 años.
- c) Del total de mujeres que se les realizó el estudio, un 8% fueron portadoras asintomáticas del meningococo.

CONCLUSIONES

Afortunadamente, de acuerdo a los resultados obtenidos, se observa un índice de portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis* relativamente bajo en la población aunque puede variar con la estación y la naturaleza de la población estudiada.

Se reconoce que el detectar el índice de estos portadores, es importante para disminuir o erradicar totalmente a éstos, por medio de una profilaxis adecuada, ya que contribuyen a la diseminación de la bacteria, pudiendo llegar hasta individuos susceptibles, evitando así, muertes por meningitis que afectan principalmente a pequeños menores de 1 año de edad.

Según la estadística del estudio, las pacientes de sexo femenino entre 19 y 24 años, tuvieron un dominio total como portadores de la bacteria, siendo ellas un foco de diseminación para los demás miembros de la familia, por lo que, aunque la Penicilina no erradica el estado de portador, pueden tratarse con Rifampicina que a menudo puede erradicar el estado de portador y además servir como una profilaxis para contactos caseros, y otros contactos estrechos.

La incidencia de meningitis va decreciendo conforme pasan los años, llegando en la actualidad en ocasiones - hasta un 1.7/100,000 (en el ciclo 1977-1980), esto nos dá una idea de que los tratamientos han sido favorables y - efectivos.

BIBLIOGRAFIA

Elmeri W koneman
DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO
Editorial Médica Panamericana
Buenos Aires, Argentina
Año 1983.

E.H. Lennette; E.H. Spaulding, J.p. Truant
MANUAL DE MICROBIOLOGIA CLINICA
Editorial salvat
segunda edición
Barcelona, España
Año 1981

Ernest Jawetz
MICROBIOLOGIA MEDICA
Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
Décima Edición
México, D.F.
Año 1983

Bernard D. Davis; Renato Dulbecco; Herman N. Eisen
TRATADO DE MICROBIOLOGIA
Editorial Salvat
Segunda edición.
Barcelona, España
Año 1978.

Robert F. Boyd; Bryan G. Hoerl
MICROBIOLOGIA MEDICA
Editorial "El ateneo"
Buenos Aires Argentina
Año 1983

Wolfgang K. Jokik; Hilda P. Willett; D. Bernard
Amos

ZINSSER MICROBIOLOGIA

Editorial médica panamericana

17ava. edición.

Buenos aires, Argentina

Año 1983.

Genevieve Gray Young

MICROBIOLOGIA

CECSA

Novena impresión

México, D.F.

Año 1982.

Marcus A. Krupp; Milton J. Chatton

DIAGNOSTICO CLINICO Y TRATAMIENTO

Editorial El manual moderno S.A. de C.V.

20ava. Edición

México, D. F.

Año 1983

Jean Mac Feddin

PRUEBAS BIOQUIMICAS PARA LA IDENTIFICACION DE BACTERIAS DE IMPORTANCIA CLINICA

Editorial Médica Panamericana

México, D.F.

Año 1984

Sunday M. Finegold; William J. Martin

DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO

Editorial Médica Panamericana

Sexta edición, Buenos Aires, Argentina Año 1983.

MANUAL DE BACTERIOLOGIA
D I F C O

MANUAL BIOXON

Meningococcal Disease: Still with us
REVIEWS OF INFECTIOUS DISEASES
Vol 5, No. 1, January-february 1983

Immune Response of Infants and Children to
Disseminated Infections with Neisseria meningitidis
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES
Vol 150, No. 1, July 1984.

Inhibition of the Growth of Neisseria meningitidis
by Reduced Ferritin and other Iron-Binding Agents
INFECTION AND IMMUNITY
Vol 25, no. 3, sept. 1979

Enhancement of Neisseria meningitidis infection
in Mice by Addition of iron bound to transferrin
INFECTION AND IMMUNITY
Vol 34, no. 1, oct. 1981.

Neisseria meningitidis- Infection in Mice: In-
fluence of Iron, Variations in Virulence Among -
Strains, and Pathology
INFECTION AND IMMUNITY
Vol 24, No. 2, May 1979.

Meningitis caused by Maltose-Negative Variant of
Neisseria meningitidis

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY
Vol 11, No. 3, Mar 1980

Interaction of Neisseria meningitidis with Human
Nasopharyngeal Mucosa: Attachment and Entry into
Columnar Epithelial Cells
THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES
Vol. 148, No. 3, September 1983.

Adherence of Neisseria meningitidis to Human -
Epithelial Cells
INFECTION AND IMMUNITY
Vol 31, No. 1, Jan 1981.

INSTANESIS

TESIS • INFORMES • MEMORIAS
COPIAS • REDUCCIONES • EN-
CUADERNADO • IMPRESIONES •
COPI-OFFSET • TRANSCRIPCIO-
NES IBM EN LINO • DIBUJO DE
GRAFICAS, PLANOS Y ORGANI-
GRAMAS • HELIOGRAFICAS •
REVELADO KODAK.

ENRIQUE G. MARTINEZ No. 30
(ANTES PARROQUIA)
TEL. 13-99-23 GUADALAJARA