

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 588

LUCHA CONTRA LA MENINGITIS CEREBROESPINAL

**Informe de un Grupo de Estudio
de la OMS**

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1976

ISBN 92 4 320588 9

© Organización Mundial de la Salud 1976

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones sobre reproducción de originales del Protocolo 2 de la Convención Universal de Derechos de Autor. Las entidades interesadas en reproducir o traducir en todo o en parte alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Publicaciones y Traducción, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la Secretaría de la Organización Mundial de la Salud, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites.

La mención de determinadas sociedades mercantiles o del nombre comercial de ciertos productos no implica que la OMS los apruebe o recomiende con preferencia a otros análogos. Salvo error u omisión, las marcas registradas de artículos o productos de esta naturaleza se distinguen en las publicaciones de la OMS por una letra inicial mayúscula.

PRINTED IN SWITZERLAND

INDICE

	Página
1. Introducción	5
2. Agente causal	5
2.1 Identificación y caracterización de <i>Neisseria meningitidis</i>	6
2.2 Sensibilidad a las sulfonamidas y a los antibióticos.	7
3. Inmunidad	8
3.1 Mecanismos de la inmunidad antibacteriana	8
3.2 Anticuerpos y antígenos protectores	9
3.3 Reacciones serológicas	10
3.4 Reacciones inmunitarias en lactantes y niños de corta edad	11
4. Vacunas e inmunización	12
4.1 Preparación y ensayo de vacunas	12
4.2 Vacunas de polisacáridos mixtas y otras	13
4.3 Otros antígenos como posibles vacunas	14
4.4 Pruebas de la eficacia de las vacunas	15
4.5 Inmunización	19
5. Tratamiento y prevención con agentes antimicrobianos	20
5.1 Eficacia de los agentes antimicrobianos empleados para el tratamiento	21
5.2 Métodos sencillos de tratamiento en zonas rurales	22
5.3 Principios en que se funda la quimioprofilaxis	22
6. Progresos recientes en sectores afines	22
6.1 Infecciones por <i>Neisseria</i> en animales	23
6.2 Estudios de inmunidad contra <i>N. gonorrhoeae</i>	24
6.3 Estudios de vacunas contra <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	24
7. Necesidad de ulteriores investigaciones	26
8. Recomendaciones	28
Nota	31

GRUPO DE ESTUDIO DE LA OMS SOBRE LUCHA CONTRA
LA MENINGITIS CEREBROESPINAL

27-31 de octubre de 1975

Miembros :

- Dr. G. Ayme, Jefe del Departamento de Investigaciones sobre Inmunología Bacteriana, Instituto Mérieux, Charbonnières-les-Bains, Francia
- Dr. J. Etienne, Centro Colaborador de la OMS para Referencia e Investigaciones sobre Meningococos, Laboratorio de Investigaciones Microbiológicas, Instituto de Medicina Tropical del Servicio Militar de Sanidad, Marseille-Armées, Francia
- Dr. E. C. Gotschlich, Universidad Rockefeller, Nueva York, NY, Estados Unidos de América
- Dr. M. R. Hilleman, Director de Investigaciones sobre Virología y Biología Celular, Instituto Merck de Investigaciones Terapéuticas, West Point, PA, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. I. Joó, Director Científico del Instituto de Investigaciones y Producción para Serobacteriología, Budapest, Hungría
- Dr. R. Netter, Director General en funciones del Laboratorio Nacional de Salud, Ministerio de Sanidad, París, Francia (*Vicepresidente*)
- Dr. J. B. Robbins, Director de la División de Productos Bacterianos, Oficina de Biología, Servicio de Inspección de Alimentos y Medicamentos, Bethesda, MD, Estados Unidos de América
- Profesor N. A. Vedros, Microbiología e Inmunología Médicas, Departamento de Biomedicina y Ciencias del Medio, Escuela de Salud Pública, Universidad de California, Berkeley, CA, Estados Unidos de América (*Presidente*)

Secretaría :

- Dr. W. C. Cockburn, Director de la División de Enfermedades Transmisibles, OMS, Ginebra, Suiza
- Dr. B. Cvjetanović, Médico Jefe, Enfermedades Bacterianas, OMS, Ginebra, Suiza (*Secretario*)
- Dr. P. H. Mäkelä, Director de la División de Bacteriología, Laboratorio Central de Salud Pública (Instituto Nacional de Serología), Helsinki, Finlandia (*Asesor Temporero*)
- Dr. F. T. Perkins, Médico Jefe, Normalización de Sustancias Biológicas, OMS, Ginebra, Suiza
- Dr. R. H. Tiesjema, Instituto Nacional de Salud Pública, Bilthoven, Países Bajos (*Asesor Temporero*)

LUCHA CONTRA LA MENINGITIS CEREBROESPINAL

Informe de un Grupo de Estudio de la OMS

Del 27 al 31 de octubre de 1975 se reunió en Ginebra un Grupo de Estudio de la OMS sobre Lucha contra la Meningitis Cerebroespinal. El Dr. W. C. Cockburn, Director de la División de Enfermedades Transmisibles, abrió la reunión en nombre del Director General.

1. INTRODUCCION

La meningitis meningocócica ha sido causa en los últimos años de creciente inquietud debido a la evolución de sus características y al evidente aumento de su prevalencia en varias regiones del mundo donde antes no se la consideraba un problema de salud pública. En Africa han seguido produciéndose brotes de meningitis cerebroespinal pero, al mismo tiempo, la morbilidad por esta enfermedad ha alcanzado proporciones epidémicas en algunos países de América del Sur, Oriente Medio, Africa meridional, Europa y Asia. Causan estos brotes meningococos de los serogrupos A y C, pero también prevalecen en muchos países microorganismos del serogrupo B. La tendencia actual de la enfermedad parece indicar que puede sobrevenir otra pandemia de meningitis cerebroespinal semejante a las que se han registrado en el pasado.

La situación epidemiológica en el mundo es alarmante y exige con urgencia medios más eficaces para luchar contra la enfermedad.

En vista de lo anterior, el Grupo examinó diversos aspectos de la meningitis cerebroespinal y de las correspondientes actividades de lucha.

2. AGENTE CAUSAL

Las características de *Neisseria meningitidis* son variables. La identificación y la caracterización del organismo requieren particular atención por la asociación de determinados serogrupos y serotipos con la enfermedad clínica.

2.1 Identificación y caracterización de *Neisseria meningitidis*

2.1.1 Identificación

El género *Neisseria* está constituido por diplococos gramnegativos que contienen oxidasa del citocromo y una catalasa. Las bacterias de la especie *Neisseria meningitidis* son organismos estrictamente aerobios, que donde mejor prosperan es en medios enriquecidos en presencia de CO₂ a la temperatura óptima de 36°C. No proliferan a 22°C. Fermentan la glucosa y la maltosa, pero no la fructosa, la sacarosa, la manosa ni la lactosa, como lo prueban los ensayos en que se utilizó o bien agartripticasacistina con 1 % de azúcar y rojo de fenol, o bien el medio de Mueller-Hinton con 1 % de azúcar y un indicador de azul de bromotimol. Para conservar mejor la viabilidad del meningococo hay que mantenerlo a -70°C o liofilizarlo.

Los meningococos se han clasificado en función de su morfología y de sus características bioquímicas.

La identificación es relativamente sencilla pero pueden surgir problemas, en cuyo caso es aconsejable que los laboratorios nacionales envíen los virus aislados al Centro Colaborador de la OMS para Referencia e Investigaciones sobre Meningococos de Marsella, Francia, o al depósito de *Neisseria* en la Escuela de Salud Pública de Berkeley, California, Estados Unidos de América.

Los recursos de laboratorio para identificar meningococos son de capital importancia para una vigilancia eficaz que, a su vez, es indispensable para el buen uso de vacunas y agentes antimicrobianos.

2.1.2 Clasificación por serogrupos y serotipos

Los meningococos se han clasificado serológicamente a base de los polisacáridos capsulares que llevan en la superficie. En el cuadro que sigue figura la composición química de los polisacáridos específicos de grupo, según la información más fidedigna de que actualmente se dispone :

Composición química de los polisacáridos de meningococos específicos de grupo

Grupo A.	Fosfato de <i>N</i> -acetil-3- <i>O</i> -acetil manosamina (α 1-6)
Grupo B.	Acido <i>N</i> -acetil neuramínico (α 2-8)
Grupo C.	Acido <i>N</i> -acetil y <i>O</i> -acetil neuramínico (α 2-9)
Grupo D.	En estudio
Grupo X.	Fosfato de <i>N</i> -acetil glucosamina (α 1-4)
Grupo Y.	Acido <i>N</i> -acetil neuramínico : glucosa
Grupo Z.	En estudio
Grupo Z'.	Acido 3-desoxi- <i>D</i> mano-octulosónico
Grupo W135.	En estudio

Por métodos serológicos ha sido posible subdividir los meningococos del grupo C en una mayoría de cepas llamadas C₁₊ y una minoría de

cepas designadas C₁-. El antígeno de los meningococos C₁+ es O-acetilado; en cambio, el antígeno de C₁- carece de grupos O-acetílicos. Cuando están presentes estos grupos, se encuentran en el carbono 7 y en el carbono 8; su distribución entre estos dos carbonos es un tanto variable.

Los antígenos de los serotipos de meningococos del grupo B se han definido parcialmente, sobre todo respecto del serotipo 2 que suele causar la enfermedad en el hombre, y se ha demostrado que el antígeno causante de la especificidad serotípica es la principal proteína de la membrana exterior. También se ha demostrado la existencia de antígenos análogos para otros serotipos del grupo B. Estos antígenos pueden ser compartidos por cepas de *meningococcus* de los grupos B, C e Y pero no del grupo A.

La identificación del grupo suele hacerse por aglutinación en portaobjetos, en tubo de ensayo, o en bandeja de plástico. Este último procedimiento es el más sencillo o confiable. La tipificación de grupo de los gérmenes meningocócicos aislados no siempre es fácil ni definitiva, ya que a veces se hallan cepas poliaglutinables, autoaglutinables o no aglutinables, y también porque los resultados que dan distintos laboratorios no siempre concuerdan. Este problema parece obedecer sobre todo al empleo de antisueros no normalizados que pueden haberse preparado utilizando distintas especies animales, diferentes cepas de bacterias y diversos regímenes de inmunización.

Las pruebas de precipitación de antígenos meningocócicos, ya se efectúan por el procedimiento de Ouchterlony, ya por inmunoelectroforesis, son de poco valor para la serotipificación, pero resultan sumamente útiles para estudiar la estructura antigénica. En varios laboratorios se ha ensayado la contraelectroforesis, y la formación de halos en el gel de agar puede ser especialmente útil en las investigaciones.

La mejor manera de realizar la serotipificación de meningococos dentro de cada grupo consiste en utilizar la prueba sérica bactericida de Frasch,^a que la aplicó a los grupos A, B y C. Esta prueba es más difícil de practicar que la valoración por aglutinación. No se ha perfeccionado aún la tipificación mediante bacteriocinas o bacteriófagos.

2.2 Sensibilidad a las sulfonamidas y a los antibióticos

Es indispensable conocer la sensibilidad a las sulfonamidas y a los antibióticos para proceder al estudio bacteriológico de *N. meningitidis* desde los puntos de vista clínico y epidemiológico.

^a FRASCH, C. E. Y CHAPMAN, S. S. Classification of *Neisseria meningitidis* Group B into distinct serotypes. I. Serological typing by a microbacterial method. *Infect. Immun.*, 5: 98 (1972).

La sensibilidad a los antibióticos suele investigarse por el método del disco, que es suficiente para la práctica habitual. La elección de los antibióticos por ensayar puede variar según los laboratorios y convendría normalizarla. Además de la sensibilidad a los antibióticos más frecuentemente estudiados (penicilina, ampicilina, estreptomina, cloranfenicol, eritromicina, rifampicina, tetraciclina, minociclina, cefalosporinas y sus derivados), conviene investigar la sensibilidad a la espiramicina por su excreción en la saliva.

No hay que descuidar el estudio de la sensibilidad a las sulfonamidas en las pruebas de sensibilidad; el estudio debe abarcar no sólo las sulfonamidas simples como la sulfadiazina, sino también las de sulfonamidas acción prolongada (sulfametoxipiridacina y sulfadoxina) y el trimetoprim-sulfametoxazol.

El método del disco no es recomendable para las pruebas de sensibilidad a las sulfonamidas. Es mejor probar la sensibilidad de la cepa frente a concentraciones crecientes de sulfonamidas en un medio de Mueller-Hinton. Parecen ser adecuadas las concentraciones normalmente utilizadas en laboratorio (1, 10, 50 y 100 mg/litro). Es preciso determinar el umbral de resistencia. En el caso de las sulfonamidas de acción prolongada, puede considerarse suficientemente precisa una concentración de 50 mg/litro.

La sensibilidad de las cepas *in vivo* generalmente es mayor de lo que parece indicar la sensibilidad *in vitro*. Sin embargo, este último parámetro sigue siendo un indicador útil de la sensibilidad general de las cepas en un momento y un lugar dados.

3. INMUNIDAD

En múltiples estudios epidemiológicos y de laboratorio se ha estudiado la inmunidad contra la meningitis cerebroespinal.

3.1 Mecanismos de la inmunidad antibacteriana

Se ha demostrado claramente que la inmunidad a la enfermedad meningocócica reside en los anticuerpos. En los niños de corta edad, la incidencia por grupo de edad está relacionada con la desaparición de los anticuerpos maternos contra el microorganismo. Los niños con agammaglobulinemia son muy susceptibles a la enfermedad meningocócica, que se previene eficazmente por medio de la inmunización pasiva con una

mezcla de gammaglobulinas. En un estudio prospectivo,^a se demostró que los individuos que contraían la meningitis no tenían anticuerpos bactericidas circulantes contra los microorganismos con que estaban infectados. Actualmente se estudia la parte que corresponde a la inmunidad celular. Se ha tratado de caracterizar al huésped susceptible por métodos serológicos. Conviene tener presente que la producción de anticuerpos en el hombre y la composición antigénica del meningococo son tan complejas que sería utópico pretender identificar al huésped susceptible con un solo tipo de prueba.

3.2 Anticuerpos y antígenos protectores

Está bien comprobado que los polisacáridos de meningococos de los grupos A y C pueden servir de antígenos protectores en personas de cierto grupo de edad. Los datos son mucho menos claros y más indirectos en el caso de otros antígenos. La protección conferida por las vacunas de polisacáridos es estrictamente específica de grupo.

Son escasas las pruebas de que los anticuerpos contra los antígenos de los serotipos del grupo B pueden ofrecer protección y se fundan en estudios con embriones de pollo. Por ejemplo, se ha demostrado que el antisuero contra el antígeno del serotipo 2 protege en cierta medida contra los meningococos del tipo 2 de los grupos B y C cuando se inyecta por vía intravenosa en embriones de pollo. El efecto protector de estos sueros aumenta considerablemente si se los administra junto con antisuero contra los polisacáridos del grupo B. Es evidente que ambos anticuerpos actúan sinérgicamente. Se han emprendido estudios para preparar los antígenos específicos de tipo en una forma relativamente no pirógena y debidamente caracterizada para permitir su ensayo en seres humanos.

También se ha obtenido protección contra la infección meningocócica con otros antígenos pero, hasta ahora, no se han caracterizado lo suficiente para que sea posible sacar conclusiones firmes en cuanto a su origen o a su composición química. Se han aislado dos antígenos^b en meningococos del grupo A, uno de los cuales es un polisacárido específico de grupo con un polipéptido asociado; el otro es más complejo. Ambos antígenos protegen a los ratones expuestos a meningococos vivos en presencia de mucina. El segundo antígeno confiere también protección, aunque de menor grado, en las pruebas con una cepa heteróloga del meningococo. Con cloruro de calcio se ha conseguido extraer de los

^a GOLDSCHNEIDER, I. Y COLS. *J. exp. Med.*, **129**: 1307 (1969).

^b CHENG, W. C. Y COLS. *J. Immunol.*, **114**: 1497 (1975).

meningococos un antígeno proteínico complejo ^a que, cuando se utiliza para inmunizar ratones, confiere considerable protección contra la infección por meningococos de diversos serogrupos.

Se ha demostrado la existencia de cilios en los meningococos, pero no se ha determinado su contribución a la virulencia de los organismos. No se ha estudiado la caracterización inmunoquímica de estas estructuras, cuya investigación parece justificada.

3.3 Reacciones serológicas

Se han utilizado diversas reacciones para descubrir anticuerpos contra los diversos meningococos intactos o sus antígenos. Las más frecuentes son las siguientes :

Valoración de la acción bactericida. Se ha utilizado ampliamente la reacción bactericida del anticuerpo dependiente del complemento, que no requiere un antígeno purificado. Con esta prueba se hace una medición del título de anticuerpos conocidos por estar asociados con la protección contra la enfermedad, pero tiene graves inconvenientes : es difícil de reproducir en diferentes laboratorios ; depende, en formas que no se conocen, del medio que se emplee para cultivar los meningococos ; e influyen en ella las diferencias que presentan las cepas ensayadas y el origen del complemento.

Valoración por hemaglutinación. Se han obtenido varias modificaciones de la prueba de hemaglutinación, que es altamente específica para el polisacárido específico de grupo si se utilizan polisacáridos purificados para sensibilizar a los hematíes. Es una prueba sensible y puede modificarse para que rinda resultados aún mejores. La principal desventaja de la prueba es que mide principalmente la concentración de anticuerpos IgM y los resultados son sólo semicuantitativos.

Reacción de precipitación cuantitativa. La producción de anticuerpos contra la infección meningocócica en sujetos humanos adultos suele ser suficiente para permitir la medición por la prueba de precipitación cuantitativa. Por este método se mide el título de anticuerpos independientemente de la clase de inmunoglobulinas a que pertenezcan. El mismo procedimiento se ha utilizado para medir los anticuerpos neumocócicos y puede facilitar datos especialmente útiles confirmando la reacción a las vacunas contra estos dos grupos de microorganismos. El método es poco

^a JENNINGS, H. J. Y COLS., *Infect. Immun.*, 5 : 547 (1972).

sensible y técnicamente difícil, por lo que sirve sobre todo como patrón de referencia.

Radioinmunovaloración. Se han establecido varias pruebas de radioinmunovaloración para detectar anticuerpos polisacáridos. El polisacárido utilizado en las pruebas puede estar intrínseca o extrínsecamente marcado. Este último antígeno tiene la desventaja de que requiere la modificación del polisacárido, pero la ventaja de que permite cuantificar el isótopo ^{125}I en un espectrómetro gamma. En todas las pruebas, el complejo antígeno-anticuerpo precipitado con sulfato de amonio permite medir la concentración de todos los anticuerpos independientemente de su correspondiente clase de inmunoglobulina. Es posible modificar la prueba para utilizarla con reactivos antiinmunoglobulínicos a fin de determinar las clases de anticuerpos presentes. La concentración de anticuerpos puede expresarse, bien indirectamente como la cantidad de antígeno fijado, bien directamente determinando la capacidad de fijación del antígeno en diluciones de inmunosuero mediante ensayos comparativos con un inmunosuero patrón conocido. La segunda variante ofrece la ventaja de que se basa en el empleo como patrones de reactivos de inmunosuero estables, y también de que facilita la comparación entre diferentes inmunógenos.

3.4 Reacciones inmunitarias en lactantes y niños de corta edad

Se ha descubierto que los niños de tres meses son ya capaces de reaccionar débilmente al antígeno del grupo C, pero esencialmente no reaccionan al antígeno del grupo A. Los niños de siete meses reaccionan a ambos antígenos y entre los dos y seis años de edad su reacción se asemeja en intensidad a la del adulto. Se ha estudiado la reacción a una segunda inyección. La reacción de lactantes de siete o de trece meses, a los que ya se administró antígeno del grupo C a la edad de tres meses, es mucho menor que la de los lactantes a quienes se administra ese antígeno por primera vez. La hiporreactividad a la inyección secundaria con antígeno del grupo A no se observa hasta después de los dos años de edad.

Por otra parte, en el caso del antígeno del grupo A, se observa un efecto de refuerzo tras la segunda inyección de este antígeno a lactantes de siete a dieciocho meses de edad. Los lactantes producen anticuerpos en concentraciones semejantes a las observadas en niños mayores o en adultos. Esta hiperreactividad es menos evidente después de cumplidos los dos años.

4. VACUNAS E INMUNIZACION

La aparición de resistencia a los agentes antimicrobianos, como las sulfonamidas en el caso de los meningococos y la ampicilina contra *Haemophilus influenzae*, además de las dificultades logísticas, los gastos, el riesgo y el beneficio transitorio de la quimioprofilaxis, ponen de relieve la necesidad de contar con otros medios de prevenir la meningitis cerebroespinal ocasionada por esas bacterias.

Los progresos de la inmunoquímica han permitido preparar polisacáridos capsulares muy depurados e inmunógenos a partir de los serogrupos meningocócicos A y C, así como de *H. influenzae* tipo b. En ensayos de campaña bajo control se han estudiado sus propiedades inmunizantes.

4.1 Preparación y ensayo de vacunas

Están en preparación los detalles referentes a la elaboración y las pruebas de inocuidad de las vacunas antimeningocócicas.^a

En resumen, las cepas realmente útiles de los grupos A y C de meningococos se propagan en medios de composición determinada. Los polisacáridos se depuran por uno de dos procesos: el método «Sevag»^b o el proceso del «fenol en frío»;^c en ambos procedimientos se suprimen las bacterias y se precipitan los polisacáridos polianiónicos a partir del líquido de cultivo por la acción del bromuro de cetrimonio, para disolverse después en una solución de cloruro de calcio. Los ácidos nucleicos y los residuos bacterianos se eliminan por precipitación con etanol al 25 %, y los polisacáridos se precipitan con etanol al 80 %. Por el método de Sevag, la proteína residual y la endotoxina se eliminan por extracción

^a El Grupo de Estudio preparó un texto sobre «Normas para la vacuna antimeningocócica de polisacáridos» y lo sometió a la consideración del Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos durante su 27ª reunión. El Grupo propuso que las vacunas de polisacáridos cumplieran con las especificaciones siguientes: «La vacuna del Grupo A deberá contener 3,75 µg de fósforo por 50 µg de polisacárido y la vacuna del Grupo C deberá contener 37,5 µg de ácido *N*-acetilneuramínico por cada de 50 µg de polisacárido. El tamaño molecular del polisacárido en uno, por lo menos, de los recipientes finales de cada lote que se llene habrá de determinarse por filtración en gel de Sefarosa 4B. Se practicará la cromatografía en un solvente con una fuerza iónica de 0,2. El peso molecular se determinará midiendo la proporción de polisacárido que sea eluida con una Kd inferior o igual a 0,40. Por lo menos el 50 % del polisacárido habrá de eluirse con una Kd inferior o igual a 0,40.» En breve se publicará en *OMS, Serie de Informes Técnicos*, 1976, N° 594, el texto completo de esas normas aprobadas por el Comité de Expertos en Patrones Biológicos.

^b SEVAG, M. G. *Biochem. Z.*, **273**; 419 (1934).

^c GOTSCHLICH, E. C. Y COLS., *Progr. immunobiol. Standard.*, **5**; 485-491 (1972).

con cloroformo y butanol, y mediante ultracentrifugación. Por el método del fenol en frío, las proteínas se eliminan por extracción del fenol en frío y las endotoxinas por ultracentrifugación. El método del fenol en frío, aplicado con frecuencia a los meningococos A, tiende a dar polisacáridos de alto peso molecular.

Los polisacáridos finales se caracterizan químicamente y por mediciones físicas, para determinar su pureza y su peso molecular; luego se establece la fórmula del producto final, se vierte éste en frascos-ampollas y se deja secar. La inocuidad y la actividad del producto se valoran por los procedimientos que figuran en « Normas para la vacuna antimeningocócica de polisacáridos ».^a

4.2 Vacunas de polisacáridos mixtas y otras

La continua aparición de nuevas vacunas víricas y bacterianas obliga a idear medios para que esas vacunas puedan administrarse tan eficazmente como sea posible y con el mínimo costo. Uno de los principales medios de resolver el problema consiste en utilizar vacunas mixtas administrando más de una vacuna en una sola inyección.

Recientemente se ha elaborado la vacuna mixta de grupos de meningococos A + C, que ofrece ventajas importantes en situaciones en que ambos serotipos atacan a un sector importante de población en un plazo determinado. Esas circunstancias se dieron en la reciente epidemia de meningitis meningocócica por los grupos A y C, en el Brasil.

En los Estados Unidos de América y en Centroamérica se han realizado estudios clínicos cuidadosamente dirigidos para comparar las respuestas de anticuerpos en las reacciones clínicas de personas que habían recibido vacuna mixta o los mismos componentes de esa vacuna por separado. Se estudiaron tres grupos de edad: de 16 a 69 años, de 2 a 8 años, y de 8 a 24 meses. En los estudios no se observó ninguna diferencia significativa en la respuesta de anticuerpos entre las vacunas bivalentes y las monovalentes. Además, no hubo aumento de la reactogenicidad local ni general en quienes recibieron la vacuna mixta.

En la actualidad no hay otras vacunas en las que pudieran mezclarse las de meningococos A y C, sobre todo porque las vacunas antimeningocócicas no son muy eficaces en los lactantes que reciben sistemáticamente vacunas como la DPT, la antipoliomielítica, etc. Las vacunas antimeningocócicas podrán más adelante mezclarse eficazmente con la vacuna contra *H. influenzae* del tipo b o una vacuna antineumocócica polivalente,

^a Véase la nota a al pie de la página 12.

cuando éstas se hayan perfeccionado. Ahora bien, conviene tener presente que se está ensayando en niños africanos una vacuna mixta que contiene vacuna de virus vivos del sarampión, vacuna contra meningococos A, y vacuna antitetánica.

4.3 Otros antígenos como posibles vacunas

La respuesta de anticuerpos a *N. meningitidis* se dirige primordialmente contra los componentes celulares superficiales como los polisacáridos capsulares específicos de grupo y las estructuras antigénicas (menos características) específicas del tipo y de reacción cruzada. Está suficientemente documentado que los polisacáridos específicos de serogrupo procedentes de los grupos A y C son deficientes en ciertos aspectos para combatir eficazmente la meningitis cerebroespinal. Por ejemplo, no parece que el polisacárido del serogrupo C sea eficaz en los niños de muy corta edad; la producción, la estabilización y la valoración biológica de los polisacáridos son operaciones complicadas y costosas; además, los polisacáridos muestran gran especificidad de grupo. Asimismo, no hay todavía ninguna vacuna satisfactoria de polisacáridos obtenida de meningococos del serogrupo B.

Se han examinado fracciones celulares bacterianas distintas de los polisacáridos purificados específicos de grupo. Se ha conseguido aislar una fracción de polisacárido-proteína a partir del serogrupo A, que parece proteger al ratón contra el grupo A homólogo y los grupos B y C. En otros estudios se ha tratado de determinar la inmunogenicidad de los componentes de la pared y la membrana celulares, así como la de los antígenos somáticos.

Es importante investigar los medios de aumentar la inmunogenicidad de los polisacáridos comunes por el procedimiento clásico de unión a proteínas portadoras. Se ha señalado que la proteína metilada podría ser una buena elección. En otros estudios se propone emplear coadyuvantes como el aceite vegetal emulsificado, y utilizar bacterias no patógenas de reacción cruzada, cepas vivas atenuadas para inmunización intranasal, y especies de *Neisseria* que no sean *N. meningitidis* como vacunas. Puesto que el grupo *Neisseriae* comparte muchos antígenos principales, deben estudiarse los antígenos que contribuyen a producir la virulencia meningocócica y que tal vez se encuentren en otras especies humanas de *Neisseria*.

A causa de la variabilidad antigénica propia del grupo *Neisseriae*, demostrada por la multiplicidad de los serogrupos, convendría aislar y estudiar, aparte de los polisacáridos específicos de grupo, uno o varios

componentes bacterianos que podrían ser muy inmunogénicos y quizá inducir una amplia protección de serogrupo.

4.4 Pruebas de la eficacia de las vacunas

Se conocen datos de ocho ensayos en campaña de vacunas con polisacáridos de meningococos, utilizando un grupo testigo aceptable. Esos datos figuran en el Cuadro 1, identificados por las cifras 1 a 8. Los resultados de esas pruebas de campaña bajo control han de interpretarse con cautela, por ser corto el número de casos observados en el grupo testigo y en el grupo vacunado.

En los ensayos efectuados en reclutas del ejército (N^{os} 1 y 6), los grupos vacunados se eligieron recurriendo a voluntarios, pero por lo demás eran comparables entre sí los grupos vacunado y testigo. Todos los ensayos restantes fueron del tipo de doble anonimato, utilizando con fines de control una vacuna sin relación antigénica (toxina tetánica, polisacárido de *H. influenzae* tipo b).

Se utilizaron vacunas que cuatro casas fabricantes produjeron por el método Sevag o por el proceso de extracción con fenol en frío, sin que se observaran diferencias de eficacia atribuibles al método de depuración. El peso molecular del polisacárido (indicado por el valor K_d^a) se relaciona estrechamente con la eficacia de la vacuna. En la prueba N^o 2 la vacuna fracasó muy probablemente por la degradación del polisacárido de grupo A ocasionada por la prolongada exposición de la vacuna a las altas temperaturas del campo. Desde entonces se recomienda almacenar la vacuna del grupo A a la temperatura de -20°C hasta el momento de emplearla. Este requisito aumenta los costos de administración de la vacuna.

Las pruebas N^{os} 1, 3, 4, 5 y 6 se efectuaron en un total de 500 000 personas, en quienes se registraron más de 100 casos de meningitis. Esos ensayos demostraron la eficacia clínica de las vacunas de los grupos C y A en los adultos, así como en los niños de más de 6 años. La eficacia protectora de ambas vacunas osciló alrededor del 90 %.

Sólo fue posible vigilar la duración de la inmunidad durante ocho semanas en el caso de la vacuna del grupo C (prueba N^o 1). Tal vez sea prolongada la inmunidad después de administrar vacuna del grupo A; en la prueba N^o 3 se demostró su persistencia durante tres años en Egipto. En la prueba N^o 5, también con vacuna del grupo A en Egipto, pareció disminuir la protección al cabo del primer año.

^a Coeficiente de participación del principal componente polisacárido respecto de la filtración del gel de sefarosa 4B.

CUADRO 1. VACUNAS DE POLISACARIDOS CONTRA LA MENINGITIS CEREBROESPINAL, ENSAYADAS EN PRUEBAS DE CAMPAÑA BAJO CONTROL

VACUNAS		PRUEBAS DE CAMPAÑA												
Prueba N°	Tipo	Lote N°	Productor	Kd ^c	País (referencia)	Año de observación	Edad	Población		Casos homólogos		Duración de la inmunidad	Temperatura en el campo	
								N° total	Personas vacunadas	Personas vacunadas	Grupos de vacunación			
1	C	C-6 ^a	Walter Reed	0,28	EE.UU. (1)	1968/69	Reclutas del ejército	68 072	13 763	54 309	1	38	2 meses	15-20°C
							Reclutas del ejército	74 644	14 482	60 172	1	35	2 meses	15-20°C
2	A	V-5 ^b	Mérieux	0,27 0,60 ^d	Nigeria (2)	1969	Escolares	14 426	7 187	7 239	8	5	0	35-40°C
3	A	V-6 ^b	Mérieux	0,27	Egipto (3,5)	1972/75	Escolares	124 349	62 295	62 054	0	15 ^e	3 años	15-20°C
4	A	V-7 ^b	Mérieux	0,39 0,46 ^d	Sudán (4)	1973/75	Todas las edades	21 640	10 881	10 759	0	7 ^f	4 meses	35-45°C
5	A	V-7 ^b	Mérieux	0,39	Egipto (5)	1973/75	Escolares	176 646	88 263	88 383	4	7 ^g	1 año	15-20°C
6	A	453 ^a	Merck, Sharp y Dohme		Finlandia (6)	1974/75	Reclutas del ejército	13 023	5 158	7 865	1	8	9 meses	0-20°C
		553 ^b	Merck, Sharp y Dohme		Finlandia (6)	1974/75	Reclutas del ejército	24 183	11 300	12 883	0	3	9 meses	0-20°C

7	A	572 ^b 573 ^b	Merck, Sharp y Dohme	0,41	Finlandia (7)	1975	Niños de 3 meses a 5 años	100 000	50 000	50 000	0	5	9 meses (y con- tinúa)	0 ^c
8	C		Merck, Sharp y Dohme		Brasil (8)	1972/75	6-23 meses	79 225	39 674	39 551	22	25		
							24-35 meses	55 216	27 580	27 636	9	20		

^a Preparada por el método Sevaq.

^b Preparada por el método del fenol en frío.

^c Coeficiente de partición del principal componente polisacárido respecto de la filtración del gel de sefrosa 4B.

^d Material devuelto del terreno.

^e Vacunados/testigos: 0/8 después de 1 año; 0/4 después de 2 años; 0/3 después de 3 años.

^f Vacunados/testigos: 0/7 después de 1 año; 0/0 después de 2 años.

^g Vacunados/testigos: 1/5 después de 1 año; 3/2 después de 2 años.

REFERENCIAS

1. GOLD, R. Y COLS. *Bull. World Health Org.* - *Bull. Org. mond. Santé*, **45**: 279 (1971).
2. SANBORN, W. R. Y COLS. *Progr. Immunobiol. Stand.*, **5**: 497 (1972).
3. WAHDAN, M. H. Y COLS. *Bull. World Health Org.* - *Bull. Org. mond. Santé*, **48**: 667 (1973).
4. ERWA, H. H. Y COLS. *Bull. World Health Org.* - *Bull. Org. mond. Santé*, **49**: 301 (1973).
5. WAHDAN, M. H. Resultados inéditos.
6. MÄKELÄ, P. H. Y COLS. *Lancet*, **2**: 883 (1975).
7. MÄKELÄ, P. H. Y COLS. No se han publicado aún los resultados.
8. TAUNAY, A. DE E. Y COLS. *Ped. Res.*, **8**: 429/155 (1974).

No se ha averiguado con exactitud la eficacia de las vacunas para lactantes y niños de corta edad. En la prueba N° 8, la vacuna del grupo C no protegió a los lactantes de 6 a 23 meses de edad, pero pareció ser eficaz en los niños de 2 a 6 años.

La prueba N° 7 se hizo con vacuna del grupo A en niños de 3 meses a 5 años. Los menores de 18 meses recibieron una dosis de refuerzo de la vacuna. No se registraron casos en el grupo vacunado y en cambio hubo 5 en el grupo testigo durante los 9 primeros meses de observación, lo cual parece indicar protección en todas las edades. Sin embargo, el número de personas fue demasiado pequeño para precisar este punto.

Los resultados de varios estudios revelan que si se vacuna sólo a una parte de la población puede disminuir la transmisión de la infección en la población total. Por ejemplo, en la prueba N° 6 la epidemia reinante en el ejército se interrumpió cuando se había vacunado aproximadamente al 40 % de los hombres. En la prueba N° 7, alrededor del 40 % de los niños en los grupos de edad que se citan recibieron la vacuna del grupo A, y la tasa de morbilidad respectiva se redujo apreciablemente en todos los niños de esas edades en la zona de vacunación, sin una disminución correspondiente de las enfermedades (meningitis y bacteriemia) ocasionadas por otros grupos meningocócicos, ni tampoco la enfermedad meningocócica del grupo A en otros grupos de edad o en otras zonas del país.

Además, los estudios sobre el terreno (en los que no figuró ningún grupo testigo) efectuados en varios países han aportado más datos que muestran la eficacia de las vacunas.

En la mayoría de las pruebas no se registraron efectos secundarios intensos. Una excepción fue la experiencia de Finlandia, en la que la vacuna del grupo A ocasionó pequeñas reacciones generales en el 40 % de los lactantes y niños de corta edad vacunados (prueba N° 7), y reacciones con fiebre muy alta (de 38,5°C a 41°C) en el 1,8 % de esas personas. Estas reacciones obedecieron probablemente a la endotoxina de la vacuna. Parece ser que los niños de corta edad son especialmente sensibles al efecto pirógeno, pues la misma vacuna no provocó fiebre en los reclutas del ejército.

En algunas de las pruebas se ha estudiado el efecto que las vacunas producen en el transporte nasofaríngeo de meningococos. No parece que la vacuna haya influido en la tasa de portadores confirmados. En cambio, la vacuna del grupo C redujo nuevas adquisiciones de cepas del grupo C en varios campamentos de reclutas militares, por un factor de 2 a 10. La vacuna del grupo A (prueba N° 5) influyó ligeramente

en las nuevas adquisiciones de cepas del grupo A (21 personas del grupo vacunado, en comparación con 32 personas del grupo testigo) y redujo un tanto la duración de la fase portadora de gérmenes.

En las pruebas de campaña bajo control se ha demostrado una eficacia del orden del 90 % para prevenir la enfermedad con las vacunas de los grupos A y C en adultos y en los niños de más de 6 años. La vacuna del grupo A parece proteger hasta los tres meses de edad, mientras que la del grupo C no parece ser eficaz en menores de 2 años. El efecto de las vacunas sobre el transporte nasofaríngeo parece menos notable que sobre la enfermedad clínica.

4.5 Inmunización

En varias pruebas bajo control se ha demostrado que las vacunas meningocócicas de los grupos A y C son muy eficaces para prevenir la meningitis cerebroespinal, aunque influyen en menor grado sobre el transporte nasofaríngeo. Así pues, brindan un medio inocuo de producir durante cierto tiempo inmunidad con una sola dosis, frente a dos de los tres grandes serotipos de meningococos causantes de la enfermedad. Estos polisacáridos capsulares, altamente purificados, no provocan graves reacciones adversas.

Hay indicios de que la vacuna del serogrupo C no protege a los niños de menos de 2 años de edad, y en cambio la vacuna del grupo A parece proteger a los lactantes de más de 3 meses. Esos antígenos producen o refuerzan anticuerpos en las personas de ciertos grupos de edad.

Estudios que se realizan en los Estados Unidos de América y en Finlandia con el polisacárido de *H. influenzae* tipo b que actualmente se obtiene muestran escasa o ninguna acción protectora contra la meningitis ni contra la epiglotitis causadas por ese microorganismo. No obstante en los niños se observó una reacción, si bien ligera en la mayoría de los menores de 2 años, el grupo de edad con la tasa más alta de ataque.

Los conocimientos actuales justifican el empleo de las vacunas de polisacáridos meningocócicos de los grupos A y C en sectores de población que muestren altas tasas de ataque en zonas con epidemia de meningitis cerebroespinal debida a esos serogrupos. Quizás convenga practicar inoculaciones de refuerzo con vacuna del serogrupo A cuando persisten epidemias entre niños menores de 18 meses de edad; en cambio, la vacuna del grupo C no deberá administrarse a mayores de 18 meses, porque su producción de anticuerpos después de una dosis de refuerzo

subsiguiente es inferior a la de los niños que reciben su primera dosis después de esa edad. Conforme a la información actual, la respuesta de anticuerpos es igualmente buena cuando se administran conjuntamente las vacunas de los grupos A y C. El costo de la vacuna mixta puede ser un argumento a favor del empleo de vacunas monovalentes, en particular cuando sólo un serogrupo es activo.

Sin embargo, falta demostrar que esté justificada la inmunización sistemática de los niños con las vacunas actuales.

Hay que mezclar el antígeno de polisacárido meningocócico con otras vacunas que se utilizan comúnmente. Está demostrado que la inyección simultánea de polisacárido *H. influenzae* tipo b en los lactantes, y de polisacárido de neumococo en el ratón, con vacunas antitosferínicas de célula completa, disminuye la respuesta a las vacunas de polisacáridos. Así pues, puede ocurrir que estas últimas hayan de administrarse aisladamente, lo cual podría exigir una visita más a un servicio médico.

Se ha establecido una correlación entre la susceptibilidad a la meningitis cerebroespinal y la ausencia de anticuerpos bactericidas detectables en el suero sanguíneo. Esa valoración biológica es costosa y difícil de realizar, por lo que no ha sido posible una vigilancia extensa. En consecuencia, los programas de inmunización habrán de basarse en los datos referentes a las tasas de ataque, específicas por edades, de la comunidad interesada. Es indispensable la vigilancia epidemiológica, unida al aislamiento y a la tipificación de los meningococos, para asegurar que se emplea la vacuna o las vacunas de polisacáridos adecuadas.

En vista del costo de la vacuna y de los reducidos recursos de los países en desarrollo, hay que esforzarse por utilizar la vacuna disponible de la manera más económica y sensata a fin de obtener el beneficio máximo de una campaña de inmunización, empleando por tanto la vacuna primordialmente para proteger a grupos muy vulnerables y bien definidos.

5. TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN CON AGENTES ANTIMICROBIANOS

Dadas las limitaciones y restricciones de las vacunas actuales para combatir la meningitis cerebroespinal, es decir, la falta de un antígeno eficaz contra los meningococos del grupo B, y la falta de vacunas mixtas, y en vista de la escasa respuesta inmunitaria en los grupos de personas jóvenes, muy vulnerables, de las dificultades logísticas y de los altos costos debe pensarse en otras medidas de lucha.

Entre las que podrían estudiarse para su aplicación en campaña, las que más se han utilizado en la práctica de salud pública son la quimioterapia y la antibioterapia específicas, así como la profilaxis.^a

La inmunización y el empleo de agentes antimicrobianos son medidas de lucha complementarias y no mutuamente excluyentes. Por ello hay que considerar la posibilidad de utilizar diversas combinaciones de esos procedimientos.

Las ventajas y los inconvenientes de la inmunización, por un lado, y de la profilaxis y el tratamiento con agentes químicos y antibióticos, por otro, deben ponderarse conforme a las circunstancias locales, teniendo en cuenta los aspectos de costo-beneficio de esas formas de lucha contra la enfermedad.

5.1 Eficacia de los agentes antimicrobianos empleados para el tratamiento

5.1.1 Sulfonamidas

No suele utilizarse la sulfadiazina para tratar la meningitis meningocócica, en contraste con las sulfonamidas de acción prolongada que tanto se emplean en algunos países por sus propiedades, su facilidad de aplicación y su bajo costo.

Sin embargo, se ha observado que aumenta la resistencia *in vitro* a esos agentes. Por ejemplo, en Francia, la proporción de cepas resistentes a la sulfametoxipiridazina subió del 19,8 % en 1972 al 49 % en octubre de 1975; en cuanto a la sulfadoxina, el porcentaje aumentó desde 23,5 % hasta 53 % en el mismo periodo. La diferencia es pequeña (del 2 % al 5 %) en el caso de la trimetoprim-sulfametoxasol.

Debe advertirse que este fenómeno varía según el serogrupo: por ejemplo, el 30 % de las cepas del serogrupo A fueron sensibles en algún momento a la sulfametoxipiridazina, pero en 1975 la proporción había bajado al 18,5 %.

5.1.2 Antibióticos

La sensibilidad general de las cepas parece disminuir. Desde 1972 ha descendido del 97,1 % al 84 %.

Esto ocurrió sobre todo con las cepas resistentes a la estreptomina (16,4 % para B, 3,7 % para A). Se han observado pocas cepas resistentes al cloranfenicol (menos del 1 %).

^a En el presente trabajo, la quimioprofilaxis y la profilaxis con agentes antimicrobianos se refieren a la medicación en gran escala de una población en la que existen portadores, más que al empleo de esos agentes en personas sanas para prevenir la infección.

5.2 Métodos sencillos de tratamiento en zonas rurales

Todo agente terapéutico que haya de utilizarse para tratar enfermos de zonas rurales en los países en desarrollo debe ser muy eficaz, de fácil administración y barato.

Las sulfonamidas de acción persistente (la sulfametoxipiridazina y la sulfadoxina) se utilizan todavía mucho, y con éxito, en inyección única de 2,5 g en el adulto, dosis que disminuye según la edad. No ha habido accidentes en el tratamiento por este método.

Se ha propuesto un método idéntico, utilizando el cloranfenicol en suspensión oleosa en una sola dosis, con lo que se obtienen excelentes resultados; el medicamento puede aplicarse conjuntamente con las sulfonamidas de acción persistente.

La aplicación precoz de medicamentos, inmediatamente después de aparecer los primeros signos de la enfermedad, influye mucho en el éxito del tratamiento. No obstante, las tasas de letalidad oscilan entre el 5 % y el 10 % en las personas tratadas y guardan relación probablemente con los efectos tóxicos del microorganismo.

5.3 Principios en que se funda la quimioprofilaxis

La necesidad de la quimioprofilaxis ha disminuido desde que surgió la inmunización específica. La protección desaparece inmediatamente después que el organismo elimina el medicamento. Pueden sobrevenir intensos efectos nocivos por el uso no vigilado e indiscriminado de sulfonamidas y antibióticos. Sin embargo, la quimioprofilaxis puede justificarse durante una epidemia por gérmenes del grupo B y su empleo debe limitarse entonces a ciertas situaciones especiales, por ejemplo, la de una colectividad cerrada que pueda mantenerse bajo estricta vigilancia médica. La relación riesgo-beneficio de la quimioprofilaxis deberá considerarse cuidadosamente antes de decidirse a emplearla. Sea cual fuere el producto que se elija — sulfonamida o antibiótico —, es indispensable que el tratamiento se aplique una sola vez y a dosis terapéutica.

6. PROGRESOS RECIENTES EN SECTORES AFINES

Las investigaciones sobre las propiedades bioquímicas y biológicas de *N. meningitidis* y de aspectos afines de la inmunidad y de la lucha contra la enfermedad tal vez puedan utilizar con provecho los estudios hoy en marcha sobre otros tipos de *Neisseria* y organismos análogos

causantes de meningitis. Ejemplos de ello son los estudios sobre vacunas capsulares con polisacáridos contra la meningitis ocasionada por *H. influenzae* tipo b, y los estudios sobre la estructura antigénica de *N. gonorrhoea*.

6.1 Infecciones por *Neisseria* en animales

Los meningococos y los gonococos son patógenos únicamente para el ser humano. En los 75 últimos años se ha intentado muchas veces infectar animales con *Neisseriae*, a fin de obtener un modelo *in vivo* para estudiar las relaciones huésped-parásito. Están en marcha estudios sobre modelos de mucina en el ratón, embrión de pollo, y úvea del conejo, como se describe a continuación.

Prueba de la mucina en el ratón. Los meningococos, pero no los gonococos, son virulentos para el ratón cuando se inyectan intraperitonealmente en suspensión de mucina. Son parámetros esenciales la variedad de ratón, la fuente de mucina gástrica del cerdo, y la fase de crecimiento de las bacterias. Los ratones inyectados con vacuna de polisacáridos del grupo A o del grupo C fueron resistentes al ataque de serogrupos homólogos, pero no heterólogos. El suero procedente de seres humanos vacunados no confirió protección pasiva a los ratones, pero los sueros de tipos producidos en el conejo mostraron gran capacidad protectora.

Embrión de pollo. Se ha observado que el embrión de pollo, a diversas edades, es susceptible a la infección meningocócica. Los resultados más favorables en cuanto a protección del suero se han obtenido en huevos embrionados de 12 días inyectados por vía intravenosa. A causa de las condiciones sumamente técnicas y precisas y del gran número de huevos necesario por grado de dilución para resultados estadísticamente válidos, el modelo presenta algunos inconvenientes.

Úvea del conejo. Se ha utilizado la úvea del conejo para estudiar la respuesta celular a los meningococos, gonococos y ciertas fracciones celulares de estas bacterias. La respuesta celular observada fue típica de la que se observa con hipersensibilidad retardada y no guardó relación con los anticuerpos humorales.

En conclusión, los modelos animales se utilizan actualmente para estudiar la relación huésped-parásito de gonococos y meningococos. Con esos modelos animales no se pretende simular infecciones en el hombre, sino más bien contestar a ciertas cuestiones, por ejemplo, la de cómo *Neisseria* se adhiere a las células de los mamíferos y penetra en ellas, y qué

funciones desempeña la inmunidad humoral y celular en esas interacciones biológicas.

6.2 Estudios de inmunidad contra *N. gonorrhoeae*

Los gonococos y los meningococos comparten muchos antígenos. Se requieren extensas investigaciones sobre los componentes antigénicos de los gonococos que permitan la detección serológica eficaz de las infecciones gonocócicas asintomáticas. Quizás los anticuerpos inducidos por la infección meningocócica sean los causantes del gran número de falsas reacciones positivas que se observan actualmente en las encuestas serológicas gonocócicas.

Se ha establecido una correlación entre la virulencia de los gonococos, la morfología de la colonia y la presencia de cilios. Se supone que, por el constante flujo de secreciones y orina, los gonococos necesitan adherirse al revestimiento epitelial de las vías genitourinarias. Se cree que los cilios contribuyen considerablemente a esa adherencia. Además, unas proteínas superficiales todavía mal definidas también parecen adherir los gonococos a las células. Los cilios se han caracterizado químicamente, y hay diversidad antigénica entre los cilios de las diferentes cepas gonocócicas. Se requieren más estudios para evaluar la respuesta humana a los cilios en relación con la inmunidad específica natural y adquirida. Puede existir una situación paralela con la adquisición de meningococos en la nasofaringe. El conocimiento de la forma de impedir que los meningococos se adhieran a las membranas bucales puede aplicarse a las infecciones gonocócicas, y viceversa.

La diversidad serológica de los gonococos según la demuestran los estudios sobre cilios se confirma además por el análisis de las principales membranas proteínicas externas de ese germen. Se han identificado muchos serotipos, y el efecto de esa variabilidad antigénica sobre la reinfección contribuirá mucho al conocimiento de la epidemiología de la blenorragia y la meningitis meningocócica. Se necesita estudiar más esta materia para conocer los importantes factores biológicos que determinan la adherencia de los gonococos y su penetración en las células epiteliales, así como la función de la inmunidad local.

6.3 Estudios de vacunas contra *Haemophilus influenzae* tipo b

H. influenzae tipo b es la causa más común de meningitis bacteriana en lactantes y niños, y también causa importante de epiglotitis. La incidencia de la meningitis producida por *H. influenzae* tipo b aumentó en

estos 20 últimos años en muchas regiones del mundo. Por ello, y por la tendencia de ese tipo de meningitis a dejar secuelas neurológicas, es clara la necesidad de adoptar medidas profilácticas.

Las infecciones generales por el serotipo b de *H. influenzae* se deben casi siempre a bacterias encapsuladas. El polisacárido capsular es un polímero del fosfato de polirribosilribitol que puede extraerse en forma inmunógena. Los anticuerpos anticapsulares en el suero de animales hiperinmunes son protectores, y la inmunidad natural a las infecciones generales por *H. influenzae* tipo b en el hombre se desarrolla paralelamente a la aparición de anticuerpos anticapsulares. Actualmente se está empleando este antígeno capsular en dos ensayos de campaña.

La vacuna se prepara con cultivos líquidos del germen por precipitación con bromuro de cetrimonio y se purifica aún más por extracción con fenol en frío, como se ha descrito en el caso de las vacunas antimeningocócicas de polisacáridos. El producto final es un polisacárido de alto peso molecular (Kd de 0,18 a 0,28), sin contaminación importante por proteínas, ácido nucleico, o sustancias pirógenas. En las pruebas sobre el terreno, esa vacuna sólo produjo efectos secundarios de poca importancia.

Para los ensayos serológicos se han utilizado una valoración biológica de hemaglutinación pasiva, una valoración bactericida y una valoración de radioinmunidad. Se necesita esta última para determinar la presencia de las bajas concentraciones de anticuerpos que se observan en lactantes muy pequeños. En su mayoría los adultos tienen anticuerpos contra los polisacáridos y responden a la vacuna (dosis de 50 µg) con un aumento de anticuerpos superior a 30 veces. La respuesta de anticuerpos aumenta con la edad. El 90 % de los niños de 18 a 24 meses de edad responden a una dosis óptima de 3 a 20 µg de vacuna, mientras que sólo del 10 % al 40 % de los menores de 12 meses responden a una o dos dosis de vacuna, y sus concentraciones de anticuerpos son bajas.

Unos 57 000 niños menores de 6 años recibieron la vacuna de polisacáridos en ensayos de campaña realizados en 1974-75 en los Estados Unidos de América y en Finlandia. Los grupos testigo de esos estudios recibieron vacuna meningocócica del grupo A o del C. Hasta ahora ha habido 9 casos de enfermedad por *H. influenzae* tipo b en el grupo vacunado contra *H. influenzae*, y 14 casos en los grupos testigo. Así pues, la eficacia general ha sido muy pequeña. En cambio, la protección fue evidente cuando en el análisis figuraron únicamente niños de más de 18 meses de edad en el momento de la vacunación. En ese grupo de edad se presentó un caso de la enfermedad entre los vacunados, y 7 casos entre

los testigos. La falta de protección en los menores de 18 meses de edad es lamentable, ya que la enfermedad tiene su máxima frecuencia en ese grupo de edad.

7. NECESIDAD DE ULTERIORES INVESTIGACIONES

Durante las deliberaciones se puso de manifiesto la necesidad de seguir investigando en varios sectores.

La tipificación de sueros meningocócicos sigue planteando varias dificultades. Las discrepancias entre laboratorios y la existencia de cepas poliaglutinables son los problemas principales. Se sugirió que se preparasen antisueros contra los polisacáridos purificados mezclados a la albúmina de suero bovino metilada, con la esperanza de eliminar reacciones cruzadas. Varios investigadores comunicaron resultados muy alentadores obtenidos mediante la técnica del agar antisuero, cuyo perfeccionamiento es muy deseable.

Zonas difíciles de investigación que merecen alta prioridad son los estudios concernientes a los factores relacionados con la virulencia meningocócica. Es necesario conocer bien las características de la virulencia para tratar de identificar cepas capaces de producir epidemias, y predecir la inminencia de éstas. Además, un claro conocimiento de los factores de la virulencia es requisito indispensable para iniciar estudios en los que se utilicen meningococos supuestamente no patógenos con el objeto de aprovechar los especiales beneficios de la inmunización por la vía de entrada.

Conviene explorar las posibilidades de obtener otros tipos de agentes inmunizantes, y quizá vacunas vivas atenuadas.

La necesidad de determinar el contenido de endotoxina de las vacunas es un problema complejo. Las deficiencias del ensayo biológico, y de la valoración biológica por coagulación de *Limulus*, requieren investigación para mejorar los análisis que revelen la presencia de lipopolisacáridos endotóxicos. Cabe sugerir dos soluciones: la valoración con *Limulus* podría mejorarse si se aislasen las proteínas causantes de la coagulación y se conociese su modo de actuar, y si los reactivos disponibles se depurasen y fuesen susceptibles de normalización. El otro procedimiento sería el adaptar alguna técnica química extraordinariamente sensible, es decir la espectrometría GC de masa, al análisis cuantitativo de un componente específico de la endotoxina neisseriana.

Aunque los ensayos sobre el terreno concluidos hasta ahora han sido muy informativos, siguen faltando datos concretos sobre la eficacia de las vacunas del grupo C en los lactantes y en los niños de corta edad. Las

conclusiones provisionales deducidas de experiencias anteriores indican que no confieren protección a los menores de 2 años de edad, y que ese 75 % de protección entre las edades de 2 y 6 años debe revisarse, sobre todo si surge la oportunidad epidemiológica.

También es indispensable investigar más a fondo la escasa respuesta inmunitaria infantil. Con ese fin está indicado realizar estudios genéticos de lactantes con escasa respuesta y de sus familias. Un dato que a ese respecto se ha comunicado es la asociación entre la capacidad de respuesta al antígeno del grupo C y el alotipo Gm de la inmunoglobulina, y la asociación entre la epiglotitis por *H. influenzae* tipo b y la alta respuesta al antígeno de tipo b. Está indicado hacer estudios de inmunidad celular relacionada con la mitogenicidad del antígeno y la enumeración de células secretoras de anticuerpos, para conocer mejor la dinámica de la maduración de la respuesta inmunitaria a esos antígenos.

Es muy necesario contar con mejores vacunas meningocócicas para los niños de corta edad. Las investigaciones que es necesario practicar pueden dividirse en dos amplias categorías: la exploración del potencial de antígenos no vinculados a polisacáridos con especificidad de grupo, y la determinación de las posibilidades de intensificar la respuesta inmunitaria a los polisacáridos más allá de lo que permiten las actuales vacunas. Exactamente las mismas consideraciones rigen para el problema de producir una eficaz vacuna antimeningocócica del grupo B, y otra contra *H. influenzae* tipo b.

En la primera categoría puede incluirse la preparación de vacunas específicas para los antígenos de serotipo, entre los cuales merece la máxima prioridad el serotipo 2. Además, se justifica un análisis más extenso de la estructura antigénica de los meningococos y de *H. influenzae*, con la esperanza de hallar un antígeno superficial que, siendo específico de la especie, proporcione amplio espectro inmunitario contra esos gérmenes.

En cuanto a mejorar la respuesta al antígeno de polisacáridos, hay que explorar varias tácticas. Se necesita precisar si la colonización con gérmenes de reacción cruzada bastará para inmunizar a los niños o servirá quizá para preparar a los lactantes de modo que produzcan después una respuesta suficiente al polisacárido inyectado. Además, se requieren ulteriores investigaciones para saber hasta qué punto la respuesta inmunitaria puede mejorarse por el simple procedimiento de aumentar el tamaño molecular de los antígenos como resultado de una mejor técnica de aislamiento, o de la polimerización química. Para perseguir este objetivo de modo racional sería indispensable conocer la estructura de conformación de los diversos polisacáridos.

Otro procedimiento para mejorar la respuesta de antipolisacáridos se funda en la producción de antígenos que provoquen una acción cooperativa recíproca de las células T y B. Hay que explorar los efectos que en la respuesta inmunitaria de los animales de experimentación producen los polisacáridos vinculados a proteínas, el coadyuvante de aceite vegetal y el coadyuvante soluble derivado del peptidoglicán. Esos estudios exploratorios deberán realizarse con materiales que no susciten objeciones *a priori* en cuanto a su aplicación a lactantes.

Una vez que se hayan preparado vacunas mejores, será muy importante ensayar su compatibilidad con las actuales y futuras destinadas a combatir otras infecciones, para facilitar la logística de la vacunación en los niños.

No hay datos suficientes sobre los anticuerpos para los antígenos meningocócicos que contienen las preparaciones globulínicas comerciales de los distintos países. Se necesita esa información para evaluar las posibilidades de uso profiláctico y terapéutico de las inmunoglobulinas. La eficacia de las mezclas de inmunoglobulina en el tratamiento de enfermos hipogammaglobulinémicos apoya la validez de este procedimiento como medida profiláctica. La inmunoglobulina destinada a ese fin puede prepararse recurriendo a donantes inmunizados con vacuna meningocócica.

En un estudio efectuado en Africa se demostró la correlación entre la incidencia de la meningitis cerebroespinal, el hacinamiento, y el grado de contaminación atmosférica con bacterias aerotransportadas. Hay que seguir estudiando la influencia de los factores ambientales, con vistas a establecer métodos de lucha contra la contaminación ambiental.

8. RECOMENDACIONES

El Grupo formuló las recomendaciones siguientes :

Vacunas

1. Deben fomentarse los estudios sobre el mecanismo, la cinética y los posibles medios de prevenir la degradación de los polisacáridos meningocócicos.

2. No es aconsejable que los polisacáridos hoy disponibles se almacenen como patrones de referencia para vacunas antimeningocócicas de los grupos A y C. La constante tasa de degradación observada en ambas vacunas meningocócicas, sobre todo en el grupo A, las hace poco fidedignas como preparaciones de referencia. Por tanto, se recomienda que

el tamaño molecular del polisacárido, o de los polisacáridos, se mida filtrando en gel un lote normal de sefarosa 4B. Sirven de referencias para las valoraciones colorimétricas las preparaciones de referencia siguientes, que pueden pedirse a laboratorios colaboradores de la OMS: ácido *N*-acetilneuramínico, *N*-acetilmanosamina y fósforo.

3. Deben prepararse mejores vacunas para prevenir la meningitis meningocócica y la meningitis por *H. influenzae* tipo b, sobre todo para utilizarlas en los lactantes y otros niños en quienes no sean completamente eficaces las vacunas actuales.

4. Deben prepararse vacunas para prevenir la meningitis meningocócica del grupo B.

5. Es necesario verificar mediante estudios epidemiológicos la necesidad de contar con vacunas eficaces contra los grupos Y y W135.

6. Como la aparición de reacciones, sobre todo fiebre en los niños muy pequeños, guarda relación con el contenido de endotoxina de las vacunas antimeningocócicas, hay que esforzarse por eliminar esos componentes tóxicos. Conviene establecer métodos para la detección específica de la endotoxina, como la medición química de sus componentes característicos.

7. Debe estudiarse la posibilidad de inducir la inmunización « natural » mediante colonización de los lactantes con bacterias no patógenas de reacción cruzada, tanto entéricas como nasofaríngeas.

8. Hay que efectuar estudios en modelos animales para conocer mejor los factores de la virulencia meningocócica, y también estudios sobre el efecto que las variantes no virulentas producen en la adquisición de la inmunidad.

9. El Grupo aprobó el texto propuesto sobre « Normas para la vacuna antimeningocócica de polisacáridos » y ha recomendado que se adopte.^a Sin embargo, con el fin de mejorar aún más la vacuna convendría adoptar disposiciones para que el personal que trabaja activamente en investigaciones y en la producción y ensayo de vacunas se reúna en 1976, en la fecha y el lugar apropiados, para examinar los resultados de ulteriores estudios.

^a Ulteriormente, el 27º Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos examinó las « Normas para la vacuna antimeningocócica de polisacáridos », y el texto aprobado en el informe de ese Comité se publicará en breve en *OMS, Serie de Informes Técnicos*, 1976, N° 594.

Grupos y tipos serológicos

10. Hay que disponer de antisueros de serogrupo de más confianza. Conviene esforzarse por adoptar métodos uniformes para la inmunización de animales. Para los grandes serogrupos se recomiendan las cepas prototipo. En varios laboratorios se han utilizado las siguientes cepas para la preparación de vacunas y para la caracterización de polisacáridos: Grupo A : M1027, Grupo B : B11 ; Grupo C : C11.

Es necesario proseguir los estudios para identificar cepas adecuadas como prototipo de referencia para todos los grupos. Se recomienda que los antisueros de referencia para la tipificación de serogrupos se pidan al Centro Colaborador de la OMS para Referencia e Investigaciones sobre Meningococos.

11. Debe explorarse el valor de los antisueros producidos en comparación con los polisacáridos purificados con especificidad de grupo, para la tipificación de serogrupos.

12. Hay que efectuar estudios en colaboración para evaluar la fidelidad de la técnica del antisuero en agar en comparación con las actuales técnicas de aglutinación, para la tipificación de serogrupos.

13. Es necesario utilizar más ampliamente las técnicas de tipificación de sueros recientemente elaborados, para caracterizar mejor los meningococos aislados de enfermos y portadores asintomáticos y para definir la distribución geográfica de los serotipos.

Sensibilidad a los agentes antimicrobianos

14. Debe normalizarse la prueba de sensibilidad de *N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo b a las sulfonamidas y a los antibióticos. Con fines clínicos debe considerarse que 50 mg/litro (50 µg/ml) es el umbral de la resistencia a las sulfonamidas. También debe investigarse el origen y las características de la resistencia a las sulfonamidas.

Vigilancia

15. Es necesario intensificar los esfuerzos para mejorar los servicios de laboratorio y reforzar la vigilancia epidemiológica, con el fin de detectar y notificar rápidamente las tendencias epidemiológicas de la meningitis cerebroespinal y, en consecuencia, planear medidas de lucha. Con ese propósito está indicado realizar estudios para definir, evaluar y normalizar las pruebas serológicas y los ensayos de determinación de la sensibilidad de *N. meningitidis* a los agentes antimicrobianos.

NOTA

El Grupo desea expresar su agradecimiento a las siguientes personas que han aportado su valiosa contribución a las deliberaciones : Dr. J. Bond, Oficina Regional de la OMS para las Américas/Oficina Sanitaria Panamericana, Washington, D.C. (EE. UU.) ; Dr. B. Bytchenko, Enfermedades Bacterianas, OMS, Ginebra (Suiza) ; Dr. G. Causse, Enfermedades Venéreas y Treponematosi, OMS, Ginebra (Suiza) ; Dr. L. Lapeyssonnie, Oficina Regional de la OMS para el Mediterráneo Oriental, Alejandría (Egipto) ; Dr. M. Radovanović, Oficina Regional de la OMS para Europa, Copenhague (Dinamarca) ; y Profesor A. B. Sabin, Universidad de Medicina de Carolina del Sur, Charleston, SC (EE.UU.).

**ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS**

Informes recientes :

Nº	Fr. s.
555 (1974) El uso de mercurio y compuestos alternativos en el tratamiento de semillas Informe de una Reunión Conjunta FAO/OMS en 1974 (34 páginas)	5,—
556 (1974) Investigación de fármacos causantes de dependencia en los humores orgánicos Informe de una reunión de investigadores organizada por la OMS (54 páginas)	5,—
557 (1974) Evaluación de ciertos aditivos alimentarios 18º informe del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (40 páginas)	5,—
558 (1974) Enfermería y salud de la comunidad Informe de un Comité de Expertos de la OMS (31 páginas)	4,—
559 (1974) Nuevas perspectivas de la estadística sanitaria Informe de la Segunda Conferencia Internacional de Comisiones Nacionales de Estadística Demográfica y Sanitaria (43 páginas)	5,—
560 (1975) Evaluación por métodos químicos y bioquímicos de los peligros de los plaguicidas para el hombre Informe de un Grupo Científico de la OMS (26 páginas)	6,—
561 (1975) Ecología de los vectores y lucha antivectorial 21º informe del Comité de Expertos de la OMS en Insecticidas (39 páginas)	6,—
562 (1975) Servicios para urgencias cardiovasculares Informe de un Comité de Expertos de la OMS (138 páginas)	10,—
563 (1975) Pautas para la evaluación de los medicamentos destinados al hombre Informe de un Grupo Científico de la OMS (65 páginas)	7,—
564 (1975) Organización de servicios de salud mental en los países en desarrollo 16º informe del Comité de Expertos de la OMS en Salud Mental (40 páginas)	6,—
565 (1975) Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos 26º informe (78 páginas)	7,—
566 (1975) Planificación de escuelas de medicina Informe de un Grupo de Estudio de la OMS (46 páginas)	6,—
567 (1975) Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas 25º informe (120 páginas)	9,—
568 (1975) Consecuencias del tabaco para la salud Informe de un Comité de Expertos de la OMS (110 páginas)	9,—
569 (1975) Evaluación de las actividades de planificación de la familia en los servicios de salud Informe de un Comité de Expertos de la OMS (75 páginas)	7,—
570 (1975) Hepatitis vírica Informe de una reunión de la OMS (56 páginas)	7,—