

Meningitis aguda supurada

Uso de nuevas vacunas

Dra. Irma Gentile-Ramos¹

Resumen

Se analiza la situación de las infecciones por meningococo, neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo b en el país, y los resultados insatisfactorios del tratamiento curativo, justificando el interés por las vacunas como el medio más efectivo de disminuir la morbimortalidad y proteger a los grupos de mayor riesgo. Una revisión del estado actual de las vacunas disponibles sustenta la conveniencia de la inmunización anti-*Haemophilus influenzae* b, avalada tras 9 años de experiencias controladas como el medio de erradicar esa infección y apoya la necesidad de mejorar las vacunas antineumocócicas y antimeningocócicas B y someterlas a adecuados controles de eficacia.

Palabras clave: Meningitis

Neisseria meningitidis

Haemophilus influenzae

Streptococcus pneumoniae

Vacunas

Introducción

Pocas enfermedades provocan la respuesta emocional que genera la palabra meningitis⁽¹⁾. Esto es así cuando ocurre un caso aislado, existe o se teme una epidemia o (como actualmente) se discute la aplicación de nuevas vacunas.

La meningitis aguda supurada (M.A.S.) fue casi siempre fatal⁽²⁾ antes del empleo del suero antimeningocócico y los sulfamidados. Su pronóstico cambió sustancialmente con los antibióticos y nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos, pero la morbimortalidad sigue siendo muy alta en el mundo entero.

Me refiero solamente a las M.A.S. por bacterias, de las que tres de ellas (meningococo, neumococo, y *H. influenzae* tipo b) producen más de 80% de los casos⁽³⁾. Estos pueden ocurrir a cualquier edad, predominando en los extremos de la vida. Sin considerar a los recién naci-

dos, donde actúan otros gérmenes y el pronóstico es más grave, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b son responsables muy significativos en Uruguay; en el año 1993, según informe del Ministerio de Salud Pública⁽⁴⁾, la distribución de dichos agentes en las M.A.S. fue neumococo 16.6%, meningococo 32.5% y *H. influenzae* tipo b 13.4%. Las cifras varían según la edad: 74% de las meningitis por meningococo ocurren en menores de cinco años; 91% de las debidas a *H. influenzae*, entre 0-4 años; 49% de las neumocócicas debajo de los cinco años y 21% en personas de 60 o más años. La letalidad para cada germen fue: por neumococo 30.2%, por meningococo 9.3% y por *H. influenzae* b 9.3%.

Si bien los antibióticos, tal vez la dexametasona y el tratamiento intensivo han salvado muchas vidas, el número de **secuelas** es alarmantemente alto en todos los países. Cerca de 7% de los sobrevivientes de M.A.S. por *H. influenzae*, estudiados por Hay y Daum⁽⁵⁾ en 1987, presentaron graves secuelas neurológicas y otro 21% requirió servicios y educación especiales con un costo estimado en dólares de 553.500 y 50.000 respectivamente por cada niño, durante el período de su vida analizado.

1. Profesora Emérita de la Facultad de Medicina

Correspondencia: Dra. Irma Gentile-Ramos. Palmas y Ombúes 5785.

CP 11.400. Montevideo

Presentado: 12/8/94

Aceptado: 19/8/94

Los resultados no son mejores en otros medios, donde siempre predominan el déficit intelectual, los trastornos de conducta y la pérdida o disminución de la audición entre las secuelas que comprometen el aprendizaje y la integración social de tales niños. Si sumamos la capacidad de las mismas bacterias (más las Gram-negativas) de producir, con o sin meningitis, cuadros hipersépticos o hipertóxicos de evolución fulminante y fatal, no es preciso abundar en cifras para comprender las respuestas emocionales mencionadas al comienzo y la sensibilización que manifiestan padres, maestros, médicos, comunicadores, autoridades sanitarias y la población general respecto a la meningitis.

La antes llamada "meningitis cerebroespinal epidémica" (por meningococo) fue siempre esporádica en Uruguay hasta los años '70 en que un aumento anormal de casos comprobado desde mediados de agosto de 1974 hasta julio de 1976 justificó hablar de epidemia.

En dicho lapso ocurrieron 1.011 casos de meningitis con 246 muertes, pudiéndose atribuir al meningococo 54% de los casos y 43% de los fallecimientos. Una campaña de vacunación masiva con los tipos A y B de meningococo, permitió vacunar entre el 17-20 de julio de 1976 a 1.600.000 personas y completar en los días siguientes una cobertura de 76.09% de la población (2.103.153 personas), provocando una caída brusca de la frecuencia. La espectacularidad de la experiencia reafirmó la tradicional conducta vacunatoria de la población.

Los resultados, en parte, insatisfactorios del tratamiento curativo justifican el interés brindado a la prevención. Ella asienta en tres pilares básicos: la inmunoprofilaxis, la quimioprofilaxis y las vacunas. Las dos primeras son caras, de efectos transitorios e inaplicables en forma continua. La vacunación sería, entonces, potencialmente el método más racional para luchar contra estas infecciones. Se está en camino de ello, pero los resultados no son uniformemente positivos. Las vacunas para meningococo, neumococo y *H. influenzae b* deben ser efectivas, seguras y poco onerosas; capaces de reducir el número de portadores, las meningitis, las formas generalizadas (sépticas o tóxicas) y otras localizaciones; estimular una inmunidad duradera y con memoria, en inmunocompetentes e inmunodeficientes y proteger adecuadamente a la población en riesgo en las edades más susceptibles. Sería ideal, además, que esa inmunidad específica pudiera desarrollarse individualmente, sin estar sujeta a la "inmunidad de rebaño" que exige amplias coberturas de vacunación; en caso de epidemias (meningococo) dicho ideal debería incluir el desarrollo rápido de la inmunidad, con una sola dosis, para detener una epidemia.

Nuevas vacunas (6-9)

La comercialización de las primeras vacunas para *H. in-*

fluenzae, iniciada en 1985 en los Estados Unidos de Norteamérica, abrió una nueva era en el campo de la prevención. Antes de ella morían 800 niños por año, 3.000 quedaban con daño cerebral y el costo médico promedio (año 1990) había sido de 2,5 billones de dólares. Hoy, nueve años después, pueden decir que las infecciones graves por dicho germen han sido erradicadas. Ello no se logró desde el comienzo, sino después de tropiezos y encontrando el modo de solucionarlos. La vacuna PRP, primera en utilizarse, sólo era eficaz en niños mayores de 2 años dejando sin protección al grupo etario de 2 meses a 2 años donde ocurre la mayoría de los casos (80%). El PRP es un heteropolímero de ribosil-ribitol fosfato, considerado un antígeno de primordial importancia del polisacárido capsular. Sus anticuerpos activan el complemento, son opsonofagocíticos y bactericidas y protegen a los animales de los efectos letales de Hib. La inmunogenicidad limitada de las vacunas PRP para los niños menores de 2 años y su carácter de antígeno timo-independiente se han modificado; las vacunas PRP-conjugadas, donde una proteína unida al polisacárido, confiere a éstas el carácter de timo-dependientes. La activación de las células T aumenta cuantitativamente la respuesta, en especial en los niños de menor edad, se refuerzan con nuevos contactos con el Ag (reacción mnésica) y es predominantemente de anticuerpos IgG, indicando la maduración de la inmunidad clase-específica. Progresivamente, desde 1987 en adelante, han aparecido nuevas vacunas conjugadas con distintas proteínas, de diferentes marcas, de las que en Uruguay se utilizaron la Hb-OC, Hib Titter "Lederle Praxis" utilizando una mutante de la proteína de *Corynebacterium diptheriae* y PRP-D "Laboratorio Servimedica" con Toxoide Diftérico. La adquisición y administración de dichos productos en forma privada y a muy alto precio, transgresoras del principio ético de equidad, se han finalmente solucionado con la importación por el Ministerio de Salud Pública y su inclusión en el nuevo plan de vacunaciones, de la Vacuna PRP-T (Act-Hib^R de Pasteur-Mérieux).

Se incorporó al Programa entre los 2 meses y los 4 años de edad y está indicada a los 2, 4 y 6 meses, con refuerzo entre los 12 meses y los 15 meses; los niños que ya iniciaron su vacunación con Vacuna Hib de distinta marca pueden seguir con la vacuna del programa. Los que inician tardíamente la vacunación deben seguir el siguiente plan: 7-11 meses 2 dosis con refuerzo a los 12-15 meses de edad; los de 12 o más meses: una dosis.

El interés de producir vacunas antineumocócicas se complica por la existencia de 83 tipos de neumococo. No todos los serotipos son igualmente prevalentes, por lo que una vacuna electiva sólo necesitaría contener aquellos serotipos que más se asocian con formas graves e

invasoras. En 1977 se libró al comercio una vacuna 14-valente y en 1983, una 23-valente. Está indicada en los mayores de 65 años inmunocompetentes con enfermedades crónicas, en adultos o niños mayores de 2 años con infecciones sintomáticas o asintomáticas por VIH y en otros niños o adultos con inmunocompromiso. Las opiniones sobre tales vacunas ("Neumovax 23" de Merk Sharp y Dhome y "Pnuimune 23" de Lederle) son ambivalentes debido a que el polisacárido neumocócico es un inmunógeno débil y más inefectivo en los menores de dos años y en pacientes inmunocomprometidos. Los resultados alcanzados con las vacunas conjugadas para Hib, han estimulado el propósito de conjugar las vacunas polisacáridas neumocócicas con proteínas que las hagan más inmunógenas. El número elevado de serotipos hace más complejo el procedimiento, por lo que se aspira seleccionar 4 o 6 serotipos prevalentes para dichas vacunas.

Las vacunas antimeningocócicas plantean aún más problemas sin resolver, que son variables según el grupo de meningococo considerado, y la edad que se pretende inmunizar. La vacuna anti-A protege a los niños mayores de 6 meses pero las respuestas son inferiores en los menores de 2 años que en los mayores de esa edad. La inmunidad declina en los 3 años que siguen a la vacunación. Se trabaja para mejorar su eficacia, conjugando el polisacárido con distintas proteínas. La anti-C, también polisacárida capsular, estimula respuestas efectivas por debajo de los 2 años pero de corta duración. Las vacunas cuadrivalentes (contra los serogrupos A, C, Y y W135) se recomiendan para proteger a los individuos de alto riesgo, los que viven o viajan en zonas hiperendémicas, los reclutas militares y en el curso de epidemias; están indicadas entre los 2-12 años pero los niños de 6 a 23 meses también muestran buena respuesta de anticuerpos por los grupos A y C. La inmunidad desciende rápido con el tiempo. El serogrupo B continúa siendo el más problemático. El polisacárido de la cápsula del meningococo B es débilmente inmunógeno por lo que se han realizado esfuerzos por disponer de un antígeno mejor, como las proteínas de la membrana externa (OMP_s). Frasch⁽¹⁰⁾ comprobó que las vacunas OMP son seguras e inmunogénicas en adultos y que los niños también responden aunque su respuesta es edad-dependiente.

No obstante, como la respuesta es serogrupo y serotipo dependiente, una buena vacuna tendría que contener un número de los serotipos OMP más comunes. En el país se está aplicando la vacuna de procedencia cubana antimeningocócica BC (VA-MENGOC-BC^R) que es un preparado de proteínas purificadas de *Neisseria meningitidis* del grupo B y de polisacáridos purificados de meningococo del grupo C. El mismo se administra en dos mutualistas (CASMU y Sociedad Española Primera de

Socorros Mutuos) y en puestos sanitarios de la Intendencia Municipal. Según informe del laboratorio Pasteur-Mérieux al C.D.C.⁽¹¹⁾ no recomiendan la vacunación con VA-MENGOC-BC^R y con Act-HIB^R el mismo día "debido al hecho de que hasta el momento no se han concluido los estudios clínicos con la vacuna cubana antimeningocócica BC en menores de 4 años y debido a la reatogenicidad importante de esta misma vacuna".

Si en el caso de la vacuna anti-Hib, de probada eficacia, pudo justificarse la prisa en aplicarla a grupos minoritarios, antes que la vacuna fuera accesible a toda la población, no se comprende del mismo modo la distribución selectiva de la vacuna anti-meningocócica del Laboratorio Finlay de Cuba, sin disponer de resultados positivos concluyentes de diversas investigaciones en marcha (en Brasil, Argentina, Chile e Islandia). Según la Dirección de Epidemiología⁽¹²⁾ no han aumentado las infecciones por meningococo, respecto a los años anteriores, ni prevalece un serogrupo particular. Como manifestara la misma fuente en mayo de este año⁽⁴⁾, "es vital, por ende, que continúen las investigaciones para producir una vacuna mejorada contra el grupo B de la meningitis meningocócica, así como el desarrollo de estudios de eficacia del tipo caso-control de la vacuna disponible a fin de aclarar con certeza, entre otras cosas, si es eficaz o no en los menores de cuatro años".

Sólo "las respuestas emocionales" mencionadas al comienzo, pueden explicar que se actúe de otra forma.

Résumé

Les infections par méningocoque, pneumocoque et *Haemophilus influenzae* type b en Uruguay, ainsi que les résultats insatisfaisants de leur traitement, son ici étudiés. Cela justifie l'intérêt par les vaccins en tant que moyen effectif pour diminuer la morbi-mortalité et pour protéger les groupes à grand risque. Parmi les vaccins disponibles, on remarque l'immunisation anti-*Haemophilus influenzae* b, (évaluée après 9 ans d'expériences contrôlées), comme le moyen de combattre cette infection. On insiste sur le besoin d'améliorer les vaccins anti-pneumococci-que et anti-méningococci-que B et de les contrôler avec plus d'efficacité.

Summary

A survey is carried out of the prevalence of infections by meningococci, pneumococci and type b *Haemophilus influenzae* in Uruguay, and of the unsatisfactory results of the curative treatment, underlying the interest in vaccines as the most effective means to diminishing morbimortality and to protect high risk groups. A revision of the current availability of vaccines substantiates the convenience of anti-*Haemophilus influenzae* b immunization, bor-

ne out by 9 years of controlled findings underlying the method of eradicating the infection while supporting the need to improve the anti-pneumococcal and anti-meningococcal b vaccines and submit them to adequate efficiency control.

Bibliografía

1. **Scheld WM, Wispelwey B.** In: Meningitis. Infect Dis North Am 1990; 4: xi-xii
2. **Negro RC, Gentile Ramos I.** Meningitis agudas supuradas. In: Enfermedades Infecciosas 2ª ed. Montevideo: Edilimed, 1988: 341-78 (tomo I).
3. **Täuber MG, Sande MA.** General principles of therapy of pyogenic meningitis. Infect Dis North Am 1990; 4: 661-76.
4. **Ministerio de Salud Pública (Uruguay) Dirección Epidemiología.** Actualización en meningitis supurada. Rev Med Uruguay 1994; 10: 45-52.
5. **Hay JW, Daum RS.** Cost benefit analysis of two strategies

- for prevention of H. influenzae type b infection. Pediatrics 1987; 80: 319-29.
6. **Daum RS, Watson B, Clark HF, Plotkin, SA.** New developments in vaccines. Adv Pediatr Infect Dis 1991; 6: 1-57.
7. **Lieberman JM, Greenberg DP, Ward JI.** Prevention of bacterial meningitis. Vaccines and chemoprophylaxis. Infect Dis North Am 1990; 4: 703-29.
8. **US Department of Health and Human Services.** Public Health Service. General recommendations on immunization/Recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices. MMWR (Morbidity and Mortality Weekly Report) 1994; 43: RR-1.
9. **Reuman PD, Rathore MH, Ayoub EM.** Childhood immunization update. Adv Pediatr 1993; 40: 33-64.
10. **Frasch CE.** Vaccines for prevention of meningococcal disease. Clin Microbiol Rev 1989; 2 (suppl): S134.
11. Citado por 8.
12. **Ministerio de Salud Pública (Uruguay).** Dirección Epidemiología: Comunicación personal, agosto 1994.

República Oriental del Uruguay
Ministerio de Salud Pública

10 de agosto de 1994

Comunicado al cuerpo técnico

Se pone en conocimiento del cuerpo técnico nacional el nuevo cronograma de vacunaciones del P.A.I. aprobado por esta dirección con la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones.

BCG	Recién nacido y 5 años de edad
DPT	2, 4 y 6 meses. Refuerzo al año y 5 años
Polio	2, 4 y 6 meses. Refuerzo al año (*)
Hib (**)	2, 4 y 6 meses. Refuerzo entre los 12 meses y 15 meses
SRP	12 meses y 5 años
dT	12 años
TT	En el adulto refuerzo cada 10 años, con especial atención a las embarazadas.

(*) En razón de la actual situación epidemiológica de la polio se resolvió quitar la dosis de los 5 años.

(**) Vacuna Anti-Haemophylus tipo b se incorpora al Programa entre los 2 meses y 4 años de edad. Los niños que inician la vacuna Hib tardíamente deben seguir el siguiente plan:

Edad de inicio

7-11 meses	2 dosis más refuerzo a los 12-15 meses de edad.
12 y más meses	1 dosis

Las dosis deberán aplicarse con intervalos de 2 meses cada una y el refuerzo no antes de 2 meses de la última dosis.

Los niños que ya iniciaron su vacunación con vacuna Hib de diferente tipo, pueden continuar con la vacuna del Programa en las dosis restantes.