

# **PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD MENINGOCÓCICA**

## **Editores**

**Dr. C. Rolando Felipe Ochoa Azze  
Dr. Jorge Menéndez Hernández**



**Ciudad de La Habana, 2010**

Edición al cuidado de: Dr. C. Rolando Felipe Ochoa Azze  
Dr. Jorge Menéndez Hernández  
Redacción y corrección: Lic. Virginia Betancourt López  
Diseño de cubierta: Lic. Roberto Chávez Miranda

Primera edición, 2010

© Dr. C. Rolando Felipe Ochoa Azze  
© Sobre la presente edición:  
Finlay Ediciones, 2010

ISBN: 978-959-7076-22-3

FINLAY EDICIONES  
Ave. 212 No. 3112 e/ 31 y 37,  
La Coronela, La Lisa,  
Ciudad de La Habana, Cuba  
Web: [www.finlay.sld.cu/ediciones.htm](http://www.finlay.sld.cu/ediciones.htm)

## **Autores**

Dr. C. Rolando Felipe Ochoa Azze  
Médico Especialista de 1er y 2do Grado en Inmunología  
Profesor Titular. Investigador Titular  
Director Ediciones Finlay

Dr. C. Gustavo Sierra González  
Médico Especialista de 1er y 2do Grado en Inmunología y Bioquímica  
Académico Titular  
Presidente del Comité de Expertos en Vacunas de Cuba

Dr. C. Isabel Martínez Motas  
Médico Especialista de 1er y 2do Grado en Microbiología  
Profesor Titular. Investigador Titular  
Vicepresidencia de Producción del Instituto Finlay

MC. Iván Cuevas Valdespino  
Médico Especialista de 1er y 2do Grado en Epidemiología  
Profesor Auxiliar  
Responsable de la Farmacovigilancia de Vacunas del Instituto Finlay

## Colaboradores

Dr. C. María Victoria Guzmán Sánchez  
Coordinadora del Proyecto “Red Latinoamericana de Información Científico -  
Técnica en Vacunas”

TM. Ivet Álvarez Díaz  
Especialista de la “Red Latinoamericana de Información Científico - Técnica en  
Vacunas”

Dra. Isabel María Villasusa Páez  
Médico Especialista de 1er Grado en MGI y Microbiología  
Profesor Auxiliar. Escuela Latinoamericana de Medicina

Dra. María Julia Valdés Hernández  
Médico Especialista de 1er Grado en Microbiología  
Profesor Asistente. Escuela Latinoamericana de Medicina

Dra. Vivian Barroso Blanco  
Médico Especialista de 1er Grado en Higiene y Epidemiología  
Instituto Nacional de Higiene, Epidemiología y Microbiología

Dr. C. Antonio Melchor Rodríguez  
Investigador Auxiliar. Centro de Inmunoensayo

## **Agradecimientos**

Quisiéramos agradecer a la MC. María Victoria Guzmán Sánchez y a la TM. Ivet Álvarez Díaz, gestoras del curso virtual homónimo que inspiró la edición de este libro, basado en las clases y el material complementario correspondiente. Al Dr. C. Gustavo Sierra González, coordinador académico de dicho curso, por su estricta organización y aportes en el Capítulo 5, y a los profesores auxiliares Dra. Isabel María Villasusa Páez, Dra. María Julia Valdés Hernández, Dra. Vivian Barroso Blanco y MC. Antonio Melchor Rodríguez por sus recomendaciones. Por último, agradecemos muy especialmente a la Lic. Virginia Betancourt López en la conducción del proceso de redacción y corrección.



# Contenido

## PRÓLOGO

### SECCIÓN I *Neisseria meningitidis*

*Dr. C. Isabel Martínez Motas*

**Capítulo 1.** Enfermedad meningocócica. Diagnóstico microbiológico / 2

### SECCIÓN II Inmunidad contra *Neisseria meningitidis*

*Dr. C. Rolando Felipe Ochoa Azze / Dr. C. Gustavo Sierra González*

**Capítulo 2.** Mecanismos de defensa frente a las infecciones (I). Fases de reconocimiento y activación de la respuesta inmune / 28

**Capítulo 3.** Mecanismos de defensa frente a las infecciones (II). Fase efectora de la respuesta inmune / 39

**Capítulo 4.** Mecanismos de defensa frente a las infecciones (III). Respuesta inmune contra *Neisseria meningitidis* / 54

**Capítulo 5.** Vacunas contra la enfermedad meningocócica / 62

### SECCIÓN III Farmacovigilancia de las vacunas antimeningocócicas

*Dr. Iván Cuevas Valdespino*

**Capítulo 6.** Importancia de la farmacovigilancia de las vacunas / 81

**Capítulo 7.** Resultados de la vigilancia de los eventos adversos en la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> / 91

## EPÍLOGO



## Prólogo

La enfermedad meningocócica, entidad clínica ocasionada por *Neisseria meningitidis*, constituye un importante problema de salud para varias regiones del mundo. Esta enfermedad, que afecta principalmente a los niños y adolescentes, se caracteriza por su elevada morbilidad y mortalidad, así como por la capacidad de producir brotes o epidemias, propiedades que la mantienen como un tema de constante actualidad.

El curso virtual “Prevención y control de la enfermedad meningocócica”, organizado por la “Red Latinoamericana de Información Científico Técnica en Vacunas”, con la colaboración de la “Universidad Virtual de Salud” de Infomed (Cuba), inspiró para la confección de esta monografía, dirigida a los médicos interesados en la comprensión de las enfermedades infecciosas, a los licenciados en enfermería y tecnología de la salud vinculados con el control de esta enfermedad o con la vacunología, así como a los docentes de pregrado y posgrado de ciencias de la salud y asignaturas biomédicas, bioanalistas, químicos farmacéuticos y otros especialistas.

Este libro introduce a los estudiantes en los principios y métodos de la investigación microbiológica, inmunológica y epidemiológica para la lucha contra esta enfermedad. Presenta, además, los principales procedimientos técnicos empleados para la caracterización de las cepas de *N. meningitidis* aisladas de enfermos y portadores; así como otros aspectos asociados con el diagnóstico microbiológico de la misma. Se introducen y desarrollan los conocimientos asociados con la inmunología de *N. meningitidis*, que incluye el uso y desarrollo de nuevas vacunas. Finalmente, se ofrecen conocimientos sobre la farmacovigilancia.

Con la presente obra se pretende aumentar el conocimiento sobre la enfermedad meningocócica y su prevención, lo que dotará a los profesionales de la salud de mejores armas para enfrentarla.

***Dr. C. Gustavo Sierra González***  
***Presidente del Comité de Expertos en Vacunas de Cuba***



## **SECCIÓN I**

### ***Neisseria meningitidis***

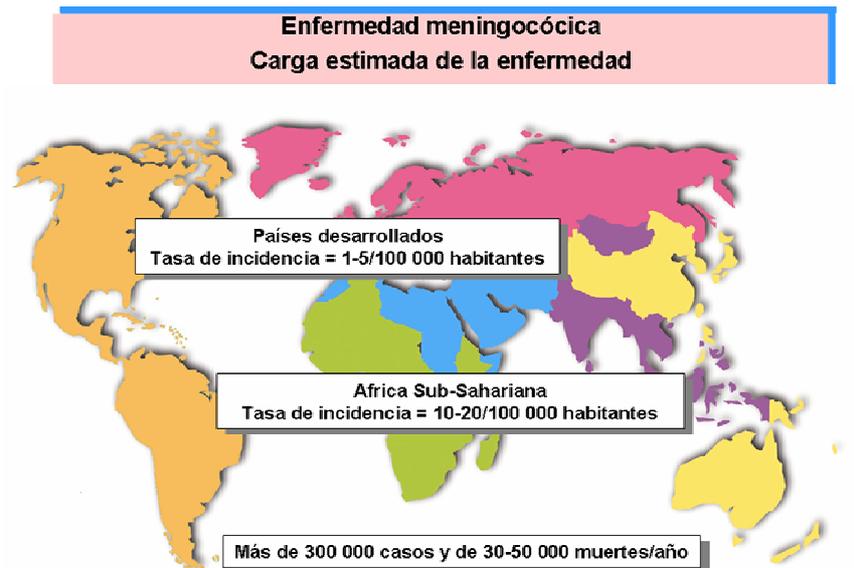
Prevención de la enfermedad meningocócica

# Capítulo 1

## Enfermedad meningocócica. Diagnóstico microbiológico

### Introducción

Después de transcurrir más de 200 años de investigación sobre el comportamiento de la enfermedad meningocócica (EM), esta entidad clínica constituye aún un problema de salud para muchos países y provoca gran interés entre los profesionales de la salud y en la población general, por afectar fundamentalmente a los niños, por la gravedad de su cuadro clínico, evolución severa, elevado número de muertes y secuelas invalidantes.



Su agente etiológico, *Neisseria meningitidis*, habita de forma natural en las membranas mucosas de la nasofaringe humana, sin provocar, en la mayoría de los casos, signos clínicos evidentes de infección. En períodos no epidémicos entre el 5-35% de la población puede ser portadora asintomática de este microorganismo y constituir un elemento crucial en su diseminación. Una minoría de la población colonizada desarrolla alguna de las dos principales manifestaciones clínicas:

meningococemia (MC) y meningoencefalitis meningocócica (MM). La elevada morbimortalidad y temibles secuelas que produce la EM obliga a tomar medidas coordinadas para evitar y controlar la diseminación de brotes y epidemias. Para cumplimentar este objetivo es importante disponer, en primer lugar, de una rápida y certera capacidad de diagnóstico sobre la base de una identificación primaria del agente causal, medida que permite tomar acciones inmediatas y, en segundo lugar, con la misma prioridad, la caracterización de las cepas sobre la base de sus marcadores epidemiológicos, que resulta imprescindible para trazar una política adecuada de prevención, donde la vacunación ocupa un lugar inaplazable.

La caracterización fenotípica sobre la base de sus marcadores epidemiológicos es un objetivo fundamental en las investigaciones dirigidas al estudio de las cepas de *N. meningitidis* circulantes. Entre estos tenemos los siguientes: serogrupo, serotipo, subtipo e inmunotipo. Inicialmente, la identificación del polisacárido capsular (PC) permitió la clasificación de *N. meningitidis* en serogrupos; posteriormente, el estudio de sus proteínas de membrana externa (PME) y las diferencias estructurales de sus lipooligosacáridos (LOS) posibilitaron la caracterización de los sero/subtipos e inmunotipos, respectivamente.

El desarrollo actual de la epidemiología molecular constituye un arma poderosa para el estudio de brotes y epidemias. La aplicación de estos nuevos métodos posibilita detectar diferencias genéticas entre las cepas, y al mismo tiempo incrementan la información que ofrecen los métodos fenotípicos. Entre los métodos moleculares los estudios de polimorfismo enzimático brindan una valiosa información sobre la base de una matriz completa de relaciones entre la diferente movilidad electroforética de un grupo de enzimas citoplasmáticas que se relacionan de manera directa con la variación de sus respectivos genes estructurales, aunque recientemente, basado en la secuenciación de los genes estructurales y virulentos, se propone un nuevo esquema de identificación bacteriana conocido con las siglas MLST del inglés “*multilocus sequence typing*”, método que establece las relaciones genéticas entre las cepas e identifica miembros de los linajes hipervirulentos. Además de proporcionar un valioso sistema de caracterización e identificación entre clones bacterianos, posee como ventajas adicionales, la posibilidad de trabajar con material no infeccioso, que puede ser distribuido por correo y por Internet, y comparar los resultados entre diferentes laboratorios.

Si importantes son los esfuerzos destinados a disminuir la incidencia de la EM e identificar las cepas circulantes, relevantes y necesarios son también los que se dirigen hacia la vigilancia del comportamiento de *N. meningitidis* frente a los antimicrobianos utilizados para el tratamiento y la profilaxis de esta enfermedad. Entre los marcadores

epidemiológicos se señalan también la resistencia a la sulfadiacina sódica y la sensibilidad disminuida (SD) a la penicilina. La resistencia a la sulfadiacina se detectó desde los años 50, y a partir de ese momento aumenta en todo el mundo el aislamiento de cepas resistentes vinculadas con los brotes y las epidemias. A esta problemática se le añade en 1985 la emergencia de cepas con SD a la penicilina, antimicrobiano de elección en la terapéutica de la EM. La prevalencia de cepas con estas características varía en las diferentes regiones del mundo. Se describen también cepas de *N. meningitidis* resistentes a la tetraciclina, rifampicina y recientemente se notifican aislamientos resistentes al cloranfenicol.

El desarrollo de la epidemia de la EM en Cuba, constituyó el principal problema de salud de la década del 80 y condujo a investigaciones encaminadas a obtener una vacuna eficaz para la prevención y el control de la misma. La creación de un Laboratorio Nacional de Referencia de Meningococo permitió iniciar las investigaciones microbiológicas necesarias para seleccionar la cepa representativa de la epidemia cubana. Además, por la importancia de la conservación de las cepas de *N. meningitidis* y como parte de la vigilancia epidemiológica, se trabajó también en la obtención de un medio de transporte-conservación que posibilitara el envío sistemático de la mayoría de las cepas aisladas en el país. La selección de la cepa vacunal resultó un elemento crucial en el desarrollo y obtención de VA-MENGOC-BC®. Gracias al conjunto de estas medidas y específicamente al empleo masivo y programado de esta vacuna, la EM no constituye actualmente un problema de salud en nuestro país, sólo se presenta en casos aislados.

El diagnóstico y la caracterización de cepas de *N. meningitidis* aisladas de enfermos y portadores, junto a los estudios de resistencia antimicrobiana, aportan una valiosa información al conocimiento de la dinámica de la EM en todo el mundo. Además, disponer de un mejor diagnóstico e identificación, proporciona datos importantes para el enfoque de nuevas estrategias de producción y el mejoramiento de preparados vacunales contra este microorganismo. Se obtiene así un mejor conocimiento de la dinámica epidemiológica de las cepas circulantes, para en caso necesario valorar alternativas en la incorporación de nuevos antígenos que respondan a las cepas prevalentes.

En el mundo existen aún problemas acerca del conocimiento, diagnóstico, prevención, control y tratamiento de la EM. Entre estos se encuentran: la sensibilidad de algunas poblaciones a enfermar, su naturaleza epidémica esporádica, los mecanismos responsables de la erradicación del portador, las razones para la naturaleza fulminante de la EM y los problemas relacionados con la capacidad de las vacunas

Prevención de la enfermedad meningocócica

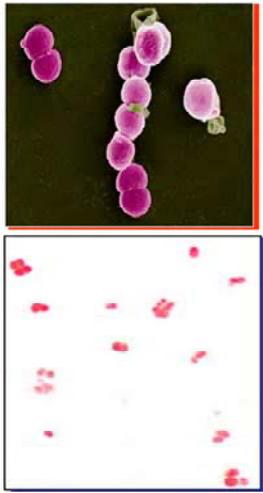
disponibles para el control de brotes y epidemias. Hasta que se respondan estas y otras interrogantes, la EM constituirá un flagelo entre las poblaciones humanas.

### **Agente etiológico: *N. meningitidis* (meningococo)**

*N. meningitidis* pertenece al Reino Procarionte; División I Protophyta; Sección IV: Bastones y cocos gramnegativos aerobios/microaerófilos; Familia VIII: Neisseriaceae; Género I: *Neisseria*; Especie tipo: *Neisseria gonorrhoeae*.

La Familia Neisseriaceae, compuesta por cocos o cocobacilos gramnegativos aerobios está formada por los géneros: *Neisseria*, *Acinetobacter*, *Kingella* y *Moraxella*. El género *Neisseria* comprende al menos 20 especies aisladas del hombre y los animales. Entre las especies aisladas del hombre tenemos: *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *N. polysaccharea*, *N. lactámica*, *N. subflava*, *N. flavescens*, *N. mucosa*, *N. cinerea*, *N. elongata*, *N. sicca*, *N. wearieri*; el resto se detecta en animales (curieles, perros, gatos, lagartos, monos).

### Características generales de las especies pertenecientes al género *Neisseria*

<ul style="list-style-type: none"><li>■ Cocos de 0,6-1 <math>\mu\text{m}</math> de diámetro, aislados o en parejas (diplococos), con la apariencia de riñón o grano de café</li><li>■ Pueden poseer cápsulas y fimbrias (pili)</li><li>■ Gramnegativos, inmóviles, aerobios</li><li>■ Algunas especies son exigentes en sus requerimientos nutricionales</li><li>■ Oxidasa y catalasa positiva (excepto <i>N. elongata</i>)</li><li>■ Forman ácido a partir de la utilización de carbohidratos</li><li>■ Algunas especies son habitantes de las membranas mucosas de los mamíferos</li></ul>	
--	--

*N. meningitidis* se presenta aislada o en parejas (diplococos), con los lados adyacentes planos y la apariencia de granos de café. Como puede sufrir autólisis con facilidad, las tinciones de los cultivos envejecidos varían en cuanto a su forma y tamaño. La observación microscópica directa a partir de muestras clínicas expone su

localización dentro o fuera de los leucocitos polimorfonucleares. En dependencia de la especie, fuente de aislamiento y edad del cultivo, presentan diámetros entre 0,6 a 1,5  $\mu\text{m}$ . Poseen cápsula y pili, son no esporulados e inmóviles.

*N. meningitidis* es exigente en sus requerimientos nutricionales, se cultiva en medios enriquecidos y dentro de límites estrechos de temperatura (35-37 °C) y pH (7,2 a 7,4). Es sensible a la desecación, antisépticos, desinfectantes y cambios de temperatura; precisa de una humedad elevada y atmósfera con 5-10% de CO<sub>2</sub>. Su crecimiento se inhibe por la acción de los ácidos grasos o sales, situación que puede contrarrestarse mediante la adición a los medios de cultivo de suero, albúmina y carbón, entre otros; compuestos capaces de adsorber los productos tóxicos liberados al medio. *N. meningitidis*. Es un patógeno primario para el hombre y tiene un alto grado de relación genética con *N. gonorrhoeae*, diferenciándose entre sí por las pruebas de laboratorio, características específicas y las manifestaciones clínicas que producen. Su identificación y diferenciación con el resto de las especies del género *Neisseria*, se realiza por pruebas bioquímicas y enzimáticas. Los patrones de fermentación que producen constituyen uno de los principales métodos para su diferenciación. *N. meningitidis* degrada la glucosa y la maltosa con la producción de ácido, pero no de gas. No degrada la sacarosa, fructosa, lactosa ni el manitol. Sin embargo, están descritas cepas atípicas, éstas se denominan “cepas deficientes” y originan cuadros clínicos diversos. Entre las pruebas claves para su identificación se destacan también la producción de oxidasa y catalasa; la actividad gamma-Glutamil-aminopeptidasa positiva y el no poseer beta-Galactosidasa, lipasas ni DNasa. La importancia del hierro en su supervivencia estimula el interés por conocer los mecanismos que emplea para su adquisición.

### **Estructura antigénica**

La heterogeneidad de *N. meningitidis* es una característica propia, pudiendo variar en su especificidad antigénica, capacidad para invadir el cuerpo humano y en su poder para provocar infecciones. Pueden evadir los mecanismos de defensa del organismo debido a sus componentes superficiales y a la secreción de moléculas y vesículas complejas (“blebs”) que modulan o desvían el sistema inmune. También pueden utilizar factores del hospedero para su protección y crecimiento.

Entre sus principales factores de virulencia se encuentran:

**Secreción de proteasa IgA:** La IgA secretoria es la mayor fracción de anticuerpos (Ac) presente en la superficie mucosal y parece ser el principal mecanismo de protección de las mucosas del hospedero. Esta inmunoglobulina bloquea la

colonización e invasión de la mucosa nasofaríngea por bacterias patógenas. *N. meningitidis* segrega una proteasa (IgA proteasa). Se secreta como precursor, se transporta a través de la membrana citoplasmática y sale al exterior a través de un poro. La IgA proteasa se produce por: *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, mostrando una alta homología de secuencia, lo cual sugiere una elevada asociación con la virulencia de estos tres microorganismos.

**Estructuras vesiculares (“blebs”):** *N. meningitidis* produce estructuras vesiculares complejas formadas por PME y LOS, ambas representan un papel importante en la patogenia de la EM, son responsables de la variación de fase y de la mímica antigénica, se enlazan a los Ac e intervienen en la inducción de la endotoxina mediadora del shock séptico.

**Pili:** Los pili son filamentos proteicos ubicados en la superficie celular; están compuestos por unidades repetitivas de pilina y su función es facilitar la adhesión a la mucosa bucal o faríngea y al endotelio vascular. La adherencia a la superficie de la mucosa resulta esencial para la colonización de la nasofaringe. La presencia del meningococo a este nivel constituye una fuente de transmisión hacia los individuos susceptibles y el punto de invasión para la EM. La importancia del pili en la adherencia de *N. meningitidis* a las células epiteliales aumenta la posibilidad de que Ac anti-pili interfieran el inicio del proceso de la EM. Experimentos con cultivos de tejido nasofaríngeo demuestran que *N. meningitidis* se adhiere de forma selectiva a receptores específicos para los pili presentes en las células columnares no ciliadas de la nasofaringe. Las bacterias sin pili presentan una menor capacidad de unión. Hay dos tipos de Pili: clase 1 y clase 2. La mayoría de las cepas expresan los de clase 1, antigénica y estructuralmente similares a los de *N. gonorrhoeae* y los de clase 2 son diferentes. Cualquier tipo de pili presente en *N. meningitidis* daña por igual el epitelio de la nasofaringe.

**Polisacárido capsular (PC):** Se considera un factor de virulencia por inactivar al complemento e interferir la opsonización, evitando la fagocitosis y la lisis mediada por el complemento. Debido a sus diferencias estructurales se reconocen 13 serogrupos (A, B, C, D, 29E, W<sub>135</sub>, X, Y, Z, H, I, K, y L). Estos se denominan con letra mayúscula y se identifican por las reacciones de aglutinación con antisueros grupo-específicos. Algunos no aceptan al serogrupo D por haber perdido su cápsula, hecho que lo convierte en una cepa no agrupable (NA). Los serogrupos B y C se asocian frecuentemente a procesos invasivos y poseen ácido siálico en su PC, propiedad que les confiere resistencia contra los mecanismos inmunológicos mediados por el complemento. El PC de los serogrupos A y C induce la formación de Ac específicos, mientras que el PC del B es pobre, desde el punto de vista inmunogénico, por su

sensibilidad a las neuraminidasas y la inmunotolerancia, debido a su similitud con estructuras de ácido siálico presentes en los tejidos humanos. La estructura del PC del serogrupo B es homóloga con las cadenas cortas de ácido neuramínico del enlace alfa (2-8), presentes en los gangliósidos humanos y en las glicoproteínas fetales. De esta forma, Ac generados contra el PC del serogrupo B pudieran crear una respuesta autoinmune.

De la nasofaringe se aíslan cepas sin PC, aunque los aislamientos de casos invasivos son casi siempre capsulados y sugieren el papel de esta estructura como atributo de patogenicidad. La expresión de la cápsula no es una característica estable, ya que al ser *N. meningitidis* una bacteria naturalmente transformable, los procesos de intercambio genético pueden provocar modificaciones en el tipo de cápsula que expresan, con la consiguiente aparición de variantes genéticas de cepas serogrupo C, que expresan cápsula del B (o viceversa). Este proceso puede evadir la respuesta inmunológica generada por la vacunación y se señala que aunque su mecanismo no es producto de la aplicación de campañas masivas de vacunación, al menos teóricamente, las cepas podrían ser seleccionadas de forma positiva por este tipo de intervención. La posibilidad de que esta eventualidad suceda, puede convertirse en un importante mecanismo de virulencia, debido a que las nuevas cepas circulantes parecen mantener el potencial epidémico de las cepas precursoras.

***Proteínas de membrana externa (PME):*** Son componentes estructurales de la membrana externa con importantes funciones para mantener la vida de *N. meningitidis*. Según su peso molecular se identifican 5 clases de proteínas mayoritarias (1-5). Además, las PME permiten la clasificación de *N. meningitidis* en sero/subtipos, forman parte de los marcadores epidemiológicos y resultan buenos inmunógenos. Las PorA (PME clase 1) y PorB (PME clase 2/3), son porinas que permiten el paso de iones a través de la membrana celular. Las PorA son cuantitativamente variables y algunas cepas no las expresan. Sin embargo, todas las cepas de *N. meningitidis* poseen PME clase 2 y 3, mutuamente excluyentes entre sí, cuantitativamente las principales y posibilitan la clasificación de este microorganismo en serotipos.

Las PorA permiten la clasificación de *N. meningitidis* en subtipos y las mutaciones en el gen *porA* pueden ocasionar variabilidad dentro de una misma cepa. A partir de la información que brinda su secuenciación genética se obtuvo un modelo sobre la organización de la proteína dentro de la membrana externa, ello predijo que PorA presenta una serie de plegamientos b-anfipáticos que atraviesan la membrana externa y generan ocho lazos hidrofílicos expuestos en la superficie bacteriana. Las PorA albergan tres regiones variables (RV): RV1-RV3. Estas se ubican en los lazos superficiales I y IV de la estructura propuesta para las PorA. Cada RV determina un

subtipo, definidos por reacciones particulares con anticuerpos monoclonales (AcM) y se designan con número arábigo, precedido por el prefijo P1. Este sistema se introduce sin tener en cuenta el beneficio que reporta el conocimiento detallado de la estructura antigénica de PorA y origina un esquema con tres formas de identificación.

Las variaciones antigénicas de PorB y PorA crean las bases de la serotipificación y subtipificación, respectivamente. Los serotipos se designan también por números arábigos. Los sero/subtipos se identifican por ELISA de células enteras con AcM y aquellas cepas que no reaccionan con los AcM disponibles, se les denominan como “no tipable” (NT), o “no subtipable” (NST), respectivamente. Hasta la fecha se definen 22 serotipos, algunos (2, 4 y 15), se vinculan con brotes y epidemias. En 1995, describieron al serotipo 22 entre cepas B, C y NT de Europa Central.

Las PME clase 4 (Rmp) están altamente conservadas en *N. meningitidis* y muestran homología con la proteína PIII de *N. gonorrhoeae* y la OmpA de *E. Coli*. Algunos AcM (no bactericidas) dirigidos contra ella, bloquean los efectos bactericidas de otros Ac dirigidos contra otros antígenos (Ag) de superficie, cuando se utilizan en altas concentraciones. No obstante, este efecto no se observa cuando experimentos similares *in vitro* se realizan con inmunoglobulinas específicas, purificados a partir del suero de personas inmunizadas con preparados de PME. La función de la PME clase 4 o su importancia *in vivo* en la patogénesis de la EM no está bien dilucidada.

Las proteínas clase 5 (Opa, Opc) están expuestas en la membrana y se les consideran Ag vacunales. Poseen una estructura trimérica y se han subdividido en Opa, expresadas por *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* y Opc (5C). Su grado de expresión es variable, y tanto Opa como Opc, muestran un alto grado de variación de fase. Las proteínas clase 5 desempeñan una importante función en la adhesión e invasión bacteriana a las células del huésped. Algunas Opa pueden mediar la adhesión de *N. meningitidis* a las células del epitelio humano en los estadios iniciales de la enfermedad, y Opc puede intervenir en la adhesión a las células del epitelio y del endotelio humano. Las Opa son denominadas también termolábiles y muestran pesos moleculares diferentes. Pueden producirse gran cantidad de proteínas Opa diferentes. Estas contribuyen a la evasión del sistema inmune y resultan similares a las PME de enterobacterias. El estudio de las bases genéticas para la expresión variable de las Opa plantea que una simple cadena contiene varios loci, y los cambios en una secuencia respectiva localizada en la región que codifica para el péptido señal, dan lugar a diferentes tipos de Opa para una misma bacteria. La Opc tiene poca homología con Opa al nivel de los aminoácidos, de igual forma, es bioquímica, genética e inmunológicamente distinta a otras proteínas clase 5. A diferencia de estas, Opc es altamente conservada.

**Proteínas reguladas por hierro:** La habilidad de las bacterias patógenas para adquirir hierro en el hospedero constituye un elemento clave en la patogénesis. La disponibilidad del hierro en los fluidos tisulares de los mamíferos es baja. Estos fluidos, incluyendo las secreciones mucosales, contienen glicoproteínas de alta afinidad por el hierro, entre ellas, transferrina (Tf) y lactoferrina (Lf). Estas proteínas unen hierro de forma tal que no queda hierro libre disponible para ser utilizado por las bacterias invasivas. Cuando existen altos niveles de hierro las bacterias utilizan los sistemas de baja afinidad para tomarlo de forma pasiva. El primero y más estudiado involucra la síntesis de agentes quelantes del hierro (sideróforos), capaces de remover el hierro de la Tf y Lf. Algunos pueden unir sideróforos producidos por otros organismos (sideróforos exógenos). *N. meningitidis* no produce sideróforos y desarrolla un mecanismo de adquisición mediado por receptores de la membrana externa, que interactúan directamente con la Tf o la Lf o con la hemoglobina unida a la proteína sérica haptoglobulina. Dicho mecanismo involucra la expresión de proteínas importantes en el curso de la EM que median la utilización del mineral. El conjunto de ellas se conoce como proteínas reguladas por hierro, e incluye al menos un receptor de Lf (Lbp), dos proteínas receptoras de Tf (Tbp), una proteína que se une al hierro (Fbp) y un receptor de hemoglobina (Hpu). Durante el crecimiento en medios sin hierro, *N. meningitidis* expresa dos proteínas (TbpA, TbpB) de unión a la Tf. Estas se disponen de forma heterogénea *in vitro* e *in vivo* en la membrana externa del meningococo. TbpB es de naturaleza lipoproteica, y en ella se distinguen dos familias que difieren en cuanto a propiedades antigénicas y peso molecular. Por la función definida que tienen TbpA y TbpB en la patogenia, su expresión en la superficie de la bacteria *in vivo*, su inmunogenicidad y porque los Ac que inducen muestran reactividad cruzada, actividad bactericida, y capacidad bloqueadora de la unión entre la Tf y el microorganismo, se consideran candidatos potenciales para preparados vacunales.

**Lipooligosacáridos (LOS):** Según se ha podido determinar con AcM, estos Ag presentan un grupo de epítomos conservados (con reactividad cruzada) y variables (inmunotipo específico). En dependencia de las condiciones del cultivo, la expresión cualitativa y cuantitativa de estos epítomos puede variar, no sólo entre cepas, sino también entre diferentes bacterias de un mismo cultivo y en la misma cepa. No está bien definido si estas diferencias influyen en la capacidad invasiva de *N. meningitidis* de forma individual. Algunos inmunotipos (L1,8,10), parecen expresarse en portadores, mientras que L3,7,9 se detectan principalmente en cepas de enfermos. Los LOS son la causa principal del “shock” séptico; existe una relación directa entre los niveles de LOS (endotoxinas), severidad de la EM y la posibilidad de sobrevida de los pacientes. Los LOS de *N. meningitidis* inducen una cascada de citocinas que incluye el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa e interleucina 1 y 6. Estos activan el complemento y amplifican los niveles inhibitorios del activador del plasminógeno. La

función de los Ac anti-LOS en la protección humana no está bien dilucidada. Sin embargo, epítomos bactericidas parecen estar presentes en estos Ag. Los Ac contra LOS son bactericidas, capaces de causar lisis celular y muestran protección en las ratas durante modelos experimentales de infección. De igual forma, se reportan Ac funcionales (bactericidas) anti-LOS en el suero de niños enfermos con MM. No obstante, a que preparados vacunales con LOS puros no son factibles por la toxicidad del lípido A, se investiga en ratones la capacidad protectora de una vacuna compuesta por vesículas de PME y LOS detoxificados contra *N. meningitidis* del serogrupo B y por los resultados alcanzados, pudiera ser considerada para una posterior evaluación clínica.

Sobre la base de una combinación de modelos de SDS-PAGE, uso de antisueros específicos de conejo y AcM específicos, se describen 13 inmunotipos diferentes. A menudo la mayoría de las cepas expresan más de un epítome inmunotipo específico en sus LOS. La diferencia entre los 13 determinantes de inmunotipos radica en la parte oligosacáridica de la molécula. La glicosilación endógena del PC le confiere a *N. meningitidis* resistencia al efecto bactericida del suero. Los inmunotipos detectados en cepas de portadores muestran mayor heterogeneidad.

**IgA sérica:** Varios investigadores señalan que la IgA sérica bloquea la lisis mediada por el complemento iniciada por la IgG e IgM, de forma serogrupo específica. Se plantea que este bloqueo es una función de la relación IgA/IgG.



## Patogenia

El ser humano es el único hospedero natural para el cual *N. meningitidis* es patógena, constituyendo su hábitat natural y reservorio la superficie de las mucosas del tracto respiratorio superior (TRS). Las cepas pueden colonizar el TRS, permanecer en la nasofaringe sin provocar síntomas ni signos clínicos evidentes de infección por espacios de tiempo variables que, sobre todo en el caso del serogrupo B, puede extenderse por varios meses. *N. meningitidis* se trasmite de persona a persona por vía aérea, aunque para que la transmisión se produzca deben cumplirse los requisitos de proximidad (menos de un metro de nariz a nariz) y continuidad (exposición por tiempos prolongados).

Se describen factores de riesgo que predisponen para la EM. Entre estos se señalan: alteraciones anatómicas del sistema inmune (asplenia) o alteraciones funcionales (deficiencia de properdina y algunos componentes del complemento). Aunque son pocas las personas con estas condiciones, sí poseen una elevada predisposición para sufrir infecciones por *N. meningitidis*. Los individuos infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana pudieran presentar también una mayor predisposición. Sin embargo, en estas las infecciones por *N. meningitidis* no resultan tan frecuentes como las producidas por otros microorganismos capsulados. El sexo orogenital sin protección se asocia al aumento de portadores de *N. meningitidis* entre homosexuales. Existe también peligro de casos secundarios en núcleos familiares donde surge un caso clínico; el riesgo de contraer EM entre los miembros de esa familia se eleva de 400 a 800 veces y resulta mayor en la raza negra y en aquellos individuos que viven con condiciones socioeconómicas deficientes. La exposición activa o pasiva al tabaco, así como las infecciones virales del TRS, aumentan el riesgo de contraer la EM.

La puerta de entrada es la nasofaringe humana, a ese nivel *N. meningitidis* coloniza, invade la mucosa y evita la acción de la IgA secretora mediante IgA proteasa. Este microorganismo daña las células nasofaríngeas no ciliadas, liberando para este fin una toxina soluble. Después de adherirse, mediante adhesinas, penetra en la mucosa por endocitosis y una vez que pasa del extremo apical al basal de la célula epitelial, alcanza al torrente sanguíneo.

En el compartimiento vascular puede ser destruida por la acción de los Ac séricos, el complemento y las células fagocitarias, o bien pueden multiplicarse iniciando la fase bacteriémica. A este nivel, la defensa principal del hospedero es el sistema del complemento. La vía clásica requiere la presencia de Ac específicos, estos activan la cascada del complemento y conducen finalmente a la lisis bacteriana. Cuando el

hospedero carece de Ac específicos depende de la vía alternativa del complemento. La capacidad de evadir esta vía, facilita a *N. meningitidis* para sobrevivir en la circulación sanguínea.

La liberación de LOS parece desempeñar un papel central en la aparición de la EM, estos se liberan en la sangre durante la multiplicación y tras la autólisis del microorganismo se establece una correlación entre los niveles de LOS en el plasma y la gravedad de esta entidad clínica. En los cuadros fulminantes, los LOS inician y estimulan los principales sistemas de cascada asociados con la inflamación (sistemas de coagulación, complemento, fibrinólisis y calicreína-cinina), así como la producción de citocinas. La respuesta inflamatoria da lugar a una vasodilatación intensa, disminución del rendimiento cardíaco, agregación plaquetaria, coagulación intravascular diseminada (CID) y escape en los capilares. Finalmente, ocurre el shock séptico con síndrome de dificultad respiratoria y fallo multiórgano.

Para que ocurra MM se necesita que *N. meningitidis* atraviese la barrera hematoencefálica (BHE) e induzca una respuesta inflamatoria en el espacio subaracnoideo. Este aspecto es el menos aclarado en la fisiopatología de la MM. Se demuestra por técnicas microscópicas la presencia de bacterias en el interior de las células, indicando que la vía transcelular es probablemente la más aceptable para explicar el paso a través de la BHE. Este mecanismo se corrobora por la presencia de bacterias en el interior de células endoteliales de los capilares de cerebro. Ya en el LCR, por su pobre contenido en opsoninas, *N. meningitidis* se multiplica y para que la inflamación de las meninges se produzca, se requiere de suficiente inóculo (decenas de miles de bacterias por mm<sup>3</sup>).

La permeabilidad de la BHE aumenta debido a los mediadores de la inflamación producidos localmente, como el FNT alfa, interleucinas 1, 2, 6 y 8 secundarias al incremento de los niveles de LOS en el LCR, con aparición de edema cerebral por exudación de albúmina. En una fase avanzada, los mediadores inducen la activación de neutrófilos con producción de sustancias tóxicas que aumentan el daño de la BHE. Se activan otros mediadores (endorfinas, sistema de quininas, factores de la coagulación, metabolitos del ácido araquidónico y sustancia depresora del miocardio, entre otras), todas actúan sobre el miocardio, el sistema vascular y órganos vitales para producir shock y fallo multiorgánico.

### Secuencia patogénica del neurotropismo bacteriano

Estadio neurotrópico	Defensa del hospedero	Estrategias del microorganismo
Colonización e invasión de la mucosa nasofaríngea	IgA secretoria Actividad ciliar Epitelio de la mucosa	IgA proteasa Daño a células epiteliales ciliadas Adhesinas (Pili, no Pili) Endocitosis
Supervivencia intravascular	Complemento	Evasión de la vía alternativa del complemento (Polisacárido capsular)
Paso de la barrera hematoencefálica	Endotelio cerebral	Pilis adhesivos
Supervivencia LCR	Actividad opsónica pobre	Multiplicación bacteriana

### Datos clínicos

En la nasofaringe *N. meningitidis* puede formar parte de la microbiota transitoria, sin producir síntomas ni signos clínicos de infección, aunque puede ocasionar signos de faringitis.

Si alcanza el torrente sanguíneo se produce un cuadro de meningococemia y el paciente presenta fiebre elevada, malestar general, escalofríos, dolor muscular, entre otros. En un porcentaje elevado de casos aparecen petequias, signo que traduce un proceso de coagulación intravascular diseminada (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen), evento que afecta principalmente a los niños de corta edad y en el transcurso de pocas horas puede conducir a la muerte.

La meningitis es la complicación más común de la meningococemia, se inicia de forma súbita, con fiebre elevada, cefalea intensa, vómitos y convulsiones. Al examen físico se constatan signos meníngeos y un cuadro clínico que puede evolucionar al coma en pocas horas. Las infecciones por *N. meningitidis* pueden producir con menos frecuencia otras formas clínicas, tales como neumonía, uretritis, proctitis, artritis, pericarditis, celulitis, conjuntivitis y sinovitis.

### Diagnóstico microbiológico

Debido a la alta morbimortalidad de la EM el diagnóstico de esta entidad clínica adquiere una gran importancia. Mediante el mismo se puede identificar al agente etiológico, sus principales marcadores epidemiológicos, la susceptibilidad frente a los diferentes antimicrobianos empleados para la profilaxis y el tratamiento de la EM, así como el pesquisaje de portadores, principal fuente de infección y transmisión de este patógeno.

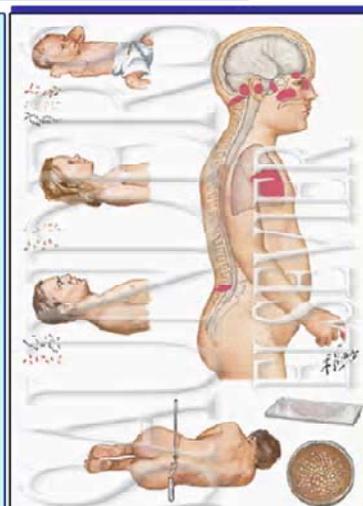


**Muestras:** El éxito de los procedimientos de laboratorio de microbiología depende en gran medida del modo en que se obtienen las muestras. *N. meningitidis* es un microorganismo frágil, que pierde su viabilidad fácilmente, por lo que la recolección y manipulación de los productos patológicos deben realizarse con extremo cuidado. El sitio de obtención de las muestras dependerá de la forma clínica de presentación.

### ¿Qué hacer con las muestras de un caso sospechoso de enfermedad meningocócica?

- *N. meningitidis* es un microorganismo frágil.
- Las muestras deben recolectarse y manipularse con sumo cuidado.
- *N. meningitidis* pierde su viabilidad por: desecación, luz solar, calor húmedo, desinfectantes.
- Constituye una condición fundamental mantener las muestras entre 35–37 °C.
- Procesar en un período no mayor de 2–3 horas.
- Siempre que sea posible, las muestras deben obtenerse antes de iniciar el tratamiento.

### Muestras útiles

<p>✚ <b>Enfermos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ LCR</li><li>▪ Sangre</li><li>▪ Petequias</li><li>▪ Esputo</li><li>▪ Líquidos: pericárdico, pleural, sinovial, articular</li><li>▪ Exudado nasofaríngeo</li><li>▪ Exudado: conjuntival, uretral, endocervical y canal anal</li><li>▪ Muestra post-mortem</li></ul> <p>✚ <b>Portadores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Exudado nasofaríngeo</li></ul>	
--	--

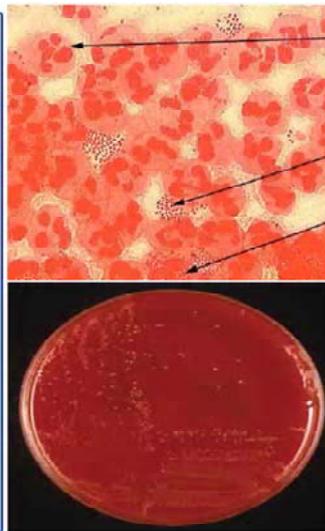
**Examen microscópico directo por tinción de Gram:** Se realiza a partir de los productos patológicos y permite visualizar los típicos diplococos gramnegativos arriñonados intra y extracelulares. Además de la tinción de Gram pueden utilizarse otros métodos de coloración.

**Cultivo:** Para muestras normalmente estériles (sangre, LCR, líquido articular) se emplean el Agar Sangre, Agar Chocolate y Agar Mueller-Hinton. Por otra parte, el Agar Thayer Martin se utiliza para muestras donde existe una microbiota mixta (exudado nasofaríngeo, conjuntival, rectal). En estos medios *N. meningitidis* produce colonias transparentes, no pigmentadas, no hemolíticas, mucoides, convexas y de un diámetro entre 1 y 5  $\mu\text{m}$ . Las condiciones óptimas del crecimiento se obtienen mediante una incubación por 24-48 horas entre 35 y 37 °C y una atmósfera húmeda con 5-10% de  $\text{CO}_2$ .

### Diagnóstico microbiológico de la EM

#### Métodos clásicos (Gram y cultivo):

- ✚ Tinción de Gram: Método rápido (Menos de 1h. después de obtener la muestra)
- ✚ Tinción de Gram: Tiene una sensibilidad del 60-80%, dependiendo de la densidad del inóculo
- ✚ El cultivo proporciona un diagnóstico etiológico definitivo en 48-72 h
- ✚ Permite hacer estudios de susceptibilidad a los antimicrobianos
- ✚ Permite realizar el serotipaje de cepas aisladas
- ✚ La positividad disminuye con el tratamiento previo de antimicrobianos



**Caracterización de las cepas de *N. meningitidis*:** Las colonias pertenecientes a los microorganismos oxidasa y catalasa positivas, que presenten la morfología anteriormente descrita, pertenecen al género *Neisseria*.

Para la identificación y diferenciación de *N. meningitidis* de otras especies que integran la familia Neisseriaceae se utilizan diferentes pruebas bioquímicas y enzimáticas, necesarias cuando se realizan estudios de portadores. Entre las pruebas de identificación se encuentran la utilización de diferentes sustratos hidrocarbonados. *N. meningitidis* degrada la glucosa y la maltosa, dando lugar a la formación de ácidos, sin la formación de gas.

**Seroagrupamiento:** Se realiza mediante la aglutinación de la suspensión bacteriana frente a los antisueros específicos de grupos.

Seroagrupamiento de *N. meningitidis* en lámina portaobjeto



Cuando una suspensión se mezcla con sus antisueros homólogos ocurre aglutinación (izquierda). En una reacción negativa, con antisueros heterólogos (centro) o control de salina (derecha), la suspensión se mantiene lisa y de apariencia turbia.

**Caracterización fenotípica:** La identificación de los serotipos, subtipos e inmunotipos se realiza por un ensayo inmunoenzimático (ELISA) de células enteras con anticuerpos monoclonales (AcM).

<b>Caracterización fenotípica de <i>N. meningitidis</i></b>		
<b>Estructura superficial</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Denominación</b>
PC	Serogrupo	A, B, C, D, X, Y, Z, 29E, W <sub>135</sub> , H, I, K, L
PME (Clase 2/3)	Serotipo	1, 2a, 2b, 2c, 4, 6, 12,14, 15, 16, 21, 22
PME Clase 1 (RV 1)	Subtipo	P1.5, P1.7, P1.12, P1.19
PME Clase 1 (RV 2)	Subtipo	P1.1, P1.2, P1.3, P1.4, P1.6, P1.9, P1.10, P1.13, P1.14, P1.15, P1.16
LOS	Inmunotipo	L1-L13
<b>Fenotipo epidemia de EM en Cuba: B:4:P1.19,15:L3,7,9</b>		

**Susceptibilidad antimicrobiana:** Debido al desarrollo de la resistencia de *N. meningitidis* frente a algunos de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento y profilaxis de la EM se requiere la vigilancia sistemática de la misma.

**Otras técnicas inmunológicas:** Brindan un diagnóstico rápido y seguro en aquellas muestras donde el microorganismo no se encuentra viable.

<b>Investigación de antígenos capsulares solubles</b>
<p>Ciertas bacterias durante su desarrollo liberan antígenos específicos de naturaleza polisacáridica (antígenos bacterianos solubles o isoantígenos) que se encuentran situados en su superficie (cápsula, parte externa de la pared). Estos antígenos se mantienen en los líquidos biológicos y pueden ponerse de manifiesto por medio de técnicas que emplean anticuerpos específicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Contrainmunolectroforesis</li> <li>• Aglutinación con partículas de látex</li> <li>• Coaglutinación con proteína A estafilocócica (COA)</li> <li>• Ensayo Inmunoenzimático (ELISA)</li> </ul>

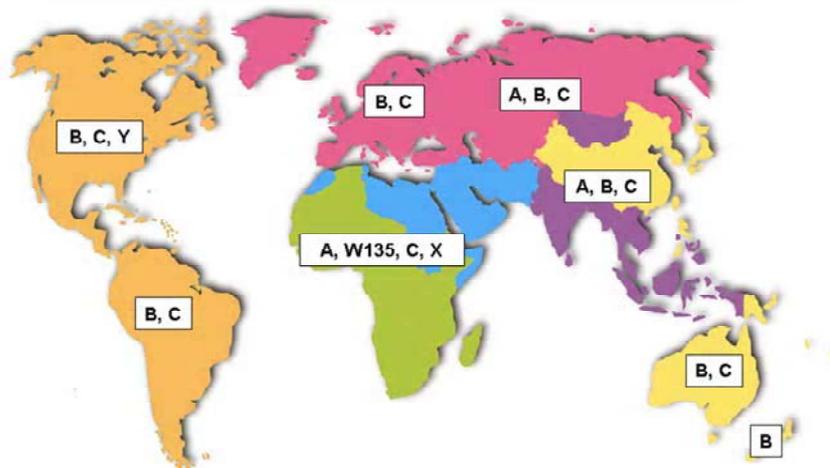
Con el advenimiento de la biología molecular se realizan también los estudios de caracterización del genoma de este microorganismo: Reacción en cadena de la polimerasa (RCP), electroforesis de enzimas multilocus (EEM) y multilocus secuencia typing (MLST), estos últimos importantes en los estudios de epidemiología molecular.

### Epidemiología

El hombre es el único hospedero natural de *N. meningitidis*. La transmisión y fuente de nuevas infecciones pueden ocurrir por el contacto de persona a persona a través de las secreciones nasofaríngeas de un caso cercano y de los portadores, más que de los casos clínicos. En los adolescentes, del 15-25% pueden ser portadores, mientras que en la población general fluctúa del 5-10% y durante brotes y epidemias puede elevarse al 90%.

La MM ocasiona una alta morbimortalidad. En los países industrializados la mortalidad fluctúa del 7-10%, mientras que para la MC se eleva al 19%. Sin embargo, en el Tercer Mundo la mortalidad por MC asciende al 70%. Los serogrupos A, B y C ocasionan la mayoría de los casos invasivos, aunque entre ellos existen diferencias con relación a su potencial epidémico.

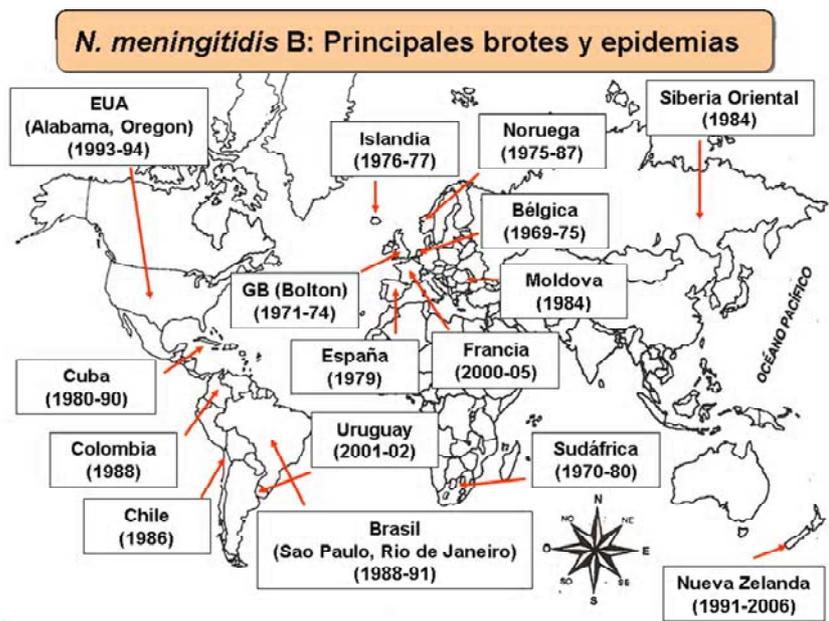
Serogrupos de *N. meningitidis*: Distribución global



Stephens DS. FEMS Microbiol Rev. 2007;31:3-14

El serogrupo A provoca epidemias con altas tasas de morbimortalidad y predomina en la región central de África (“cinturón de la meningitis”), zona donde ocurren epidemias cíclicas que se inician en la estación seca y finalizan con el arribo de las lluvias. En 1996, la Organización Mundial de la Salud (OMS), señaló en Burkina Faso y Nigeria, uno de los mayores brotes de EM ocurridos en el mundo. Las cepas pertenecieron al fenotipo A:4:P1.9, del complejo clonal III-1. Posteriormente, en el 2002, Burkina Faso señaló una epidemia por el serogrupo W<sub>135</sub>, situación vinculada con el peregrinaje de los musulmanes a La Meca. Algunas cepas se identificaron como A:21:P1.9, secuencia tipo 5 (ST-5) y del complejo clonal “subgrupo III”. El resto, perteneció al W<sub>135</sub>:22a:P1.5,2 (ST-11 y ET-37).

Los serogrupos B y C son los responsables de la mayoría de los casos de EM de Europa y América Latina. Los brotes y epidemias se presentan principalmente entre las poblaciones más humildes, hacinadas y que viven con malas condiciones higiénicas. El serogrupo B se describe principalmente en casos endémicos, aunque puede producir también brotes y epidemias.



Muchas de las epidemias producidas por este serogrupo pertenecen al complejo clonal ET-5.

A diferencia del serogrupo A, las epidemias del B pueden extenderse durante varios años y ocasionan tasas de incidencias bajas o moderadas. Entre los países con brotes importantes por el serogrupo B tenemos: Chile, Argentina, Colombia, Nueva Zelanda, Brasil, Uruguay, España, Francia, Noruega e Italia, entre otros.

El serogrupo C es endémico en Estados Unidos de América, Canadá y Europa. Actualmente ocasiona brotes en los países industrializados. En los años de 1990, Norteamérica señaló la emergencia de cepas C:2a:P1.5 pertenecientes al complejo ET-15. Entre 1989-92, Canadá notificó cifras diez veces superior a las reportadas con anterioridad y desde 1991, casos vinculados con nuevas cepas ascienden en la comunidad, produciendo pequeños picos endémicos en poblaciones pequeñas o estudiantes universitarios. En España, durante la década de 1980, la EM estuvo vinculada al serogrupo B, pero en los años de 1990 el fenotipo C:2b:P1.5,2 aumentó y ocasionó un cambio epidemiológico brusco en algunas regiones españolas.

**Europa:** En 1987 estableció un sistema de vigilancia para evaluar el impacto y la epidemiología de la EM. Tomando como base los datos obtenidos a partir de ese sistema, las tasas de incidencia se dividieron en: países con una incidencia menor a 1/100 000 habitantes, de 1-3/100 000 y de más de 3/100 000. Dinamarca, Islandia, Malta, Holanda, Irlanda y Escocia, notificaron tasas de incidencia entre 3-6/100 000 habitantes; el resto se situó por debajo de esta cifra. Entre 1994-1998, los menores de 1 año presentaron las cifras más elevadas, les siguieron los de 1-4 años y otro pico ocurrió en los adolescentes entre 15-19 años. El serogrupo C mostró porcentajes elevados en: Inglaterra, Escocia, Gales, Islandia, Grecia, Suiza, República Eslovaca, República Checa y España. Igualmente sucedió en Israel e Italia, países con tasas de incidencia por debajo de 1/100 000. Entre los países con elevadas proporciones del serogrupo B y porcentajes bajos de C, se encuentran: Alemania, Noruega, Dinamarca, Finlandia, Austria, Francia y Suecia. Este grupo incluyó a dos países con tasas de incidencia por encima de 3/100 000 habitantes.

**Asia:** En los años 1980 una ola epidémica afectó a la India, Nepal y Mongolia. No obstante al predominio del A en esas regiones, Mongolia mostró posteriormente un ascenso del serogrupo B y la India identificó también a este serogrupo. En China ocurrieron epidemias cada 8-10 años con picos máximos en 1959, 1967, 1977 y 1984. El serogrupo A provocó más del 95% de los casos. Sin embargo, a pesar del predominio del A en Asia, un estudio de 182 cepas aisladas durante 30 años en Japón acaba de revelar el predominio del serogrupo B, seguido del Y y el W<sub>135</sub>.

**Nueva Zelanda y Australia:** En Nueva Zelanda, la incidencia aumentó a expensas del serogrupo B (80%) y más del 50% resultó B:4:P1.4. La incidencia resultó mayor en menores de 5 años. En Australia predominó el B (53%) y los fenotipos B:4:P1.4,7 y

Prevención de la enfermedad meningocócica

B:15:P1.7, pero en Victoria y Tasmania, prevaleció el fenotipo C:2a:P1.4,7. La incidencia por edades mostró una distribución similar a la de Europa.

**Oriente Medio:** Ocurrieron brotes de EM por el serogrupo A (clon AIII-1) durante el peregrinaje a La Meca (Hajj), clon que llegó a Arabia Saudita a través de los peregrinos del sur de Asia. La dispersión de cepas virulentas mediante los peregrinos que retornaron a su lugar de origen provocó casos en: Arabia Saudita, Egipto, Sudán, África Sub-Sahariana, Estados Unidos y Europa. La mayoría fueron ocasionados por los serogrupos A y W<sub>135</sub>. Actualmente, Arabia Saudita exige el certificado de vacunación contra los mismos.

**Latinoamérica:** Con excepción de Brasil que en los años 1970 padeció de una epidemia por los serogrupos A y C, en el resto de los países latinoamericanos predominaron el B y el C. Entre estos países se encuentran: Chile, Argentina, Colombia, Ecuador y Uruguay.

**Argentina:** Entre 1988-89, el serogrupo C provocó un brote de EM en Córdoba. Posteriormente, desde 1991-93, se produjo un alza por los serogrupos B (63%) y C (20%). El 32% se presentó en niños menores de 1 año, y en 1994 se inmunizaron con VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>.

**Brasil:** En la década de 1990, Sao Paulo notificó la tasa de incidencia de EM más elevada del país con el predominio de cepas B:4:P1.15, clon que aún circulaba en 1999. Río de Janeiro confirmó la prevalencia del serogrupo B y entre 1989-90, algunas regiones vacunaron con VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>

**Colombia:** Desde 1988 hasta los primeros años de la década de 1990, la incidencia de EM osciló del 0,5-1,0/100 000 habitantes, aunque esta fue superior en los niños menores de 1 año. El 94% de las cepas aisladas correspondió al serogrupo B, situación epidemiológica que condujo a una campaña de inmunización con VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> en Iquique.

**Estados Unidos:** *N. meningitidis* es el agente etiológico principal de meningitis bacteriana en niños y adultos jóvenes. Desde la década de 1940 la población militar presenta un alto riesgo de contraer EM y desde 1971 todos los nuevos reclutas son inmunizados en sus primeros 5 días de servicio militar. Actualmente, aplican la vacuna tetravalente (A, C, Y, W<sub>135</sub>). Los casos notificados en ese país son principalmente ocasionados por los serogrupos B, C y el Y.

**Cuba:** La epidemia de EM se inició a mediados de 1976, constituyó el principal problema de salud durante la década de 1980, y en 1983 alcanzó la mayor tasa de

incidencia (14,4/100 000 habitantes). Al inicio de la epidemia predominó el serogrupo C, pero a partir de 1979 que se inmunizó con A/C, la incidencia se elevó vertiginosamente a expensas del serogrupo B. Posteriormente, se vacunó con VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> a toda la población de riesgo, y en 1991 se incorporó al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). Después de estas medidas se erradicó la epidemia, y actualmente la EM muestra tasas de incidencia muy bajas, por debajo de las cifras del período preepidémico.

## Bibliografía

1. Abdillahi H, Poolman JT. Whole cell ELISA for typing *Neisseria meningitidis* with monoclonal antibodies. FEMS Microbiol Letters. 1987;48:367-71.
2. Alcalá B, Salcedo C, de la Fuente L, Arreaza L, Uria MJ, Abad R, et al. *Neisseria meningitidis* showing decreased susceptibility to ciprofloxacin: first report in Spain. J Antimicrob Chemother. 2004;53:409.
3. Arreaza L, de la Fuente L, Vázquez JA. Antibiotic susceptibility patterns of *Neisseria meningitidis* isolates from patients and asymptomatic carriers. Agents Chemother. 2000;44:1705-7.
4. Bogaert D, Hermans PWM, Boelens H, Sluifster M, Luijendijk A, Rümke HC, et al. Epidemiology of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in healthy Dutch children. Clin Infect Dis. 2005;40:899-902.
5. Cardenosa N, Domínguez A, Orcau A, Panella H, Godoy P, Minguell S, et al. Carriers of *Neisseria meningitidis* in household contacts of meningococcal disease cases in Catalonia (Spain). Eur J Epidemiol. 2001;5:877-84.
6. Caro E, Martínez I, Gutiérrez M, Núñez N, Rodríguez L, Sotolongo F, et al. Marcadores epidemiológicos de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas en Cuba durante el periodo 1985-1992. VaccinMonitor. 2000;9(1):5-11.
7. Cartwright K. Epidemiology of meningococcal disease. Hosp Med. 2002;63:264-7.
8. Caugant D. Populations genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*. APMIS. 1998;106:505-25.
9. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. FEMS Microbiol Rev. 2007;31:52-63.
10. Danzing L. Meningococcal vaccines. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:285-92.
11. Diggle MA, Clarke SC. Molecular methods for the detection and characterization of *Neisseria meningitidis*. Expert Rev Mol Diag. 2006;6:79-87.
12. Feiring B, Fuglesang J, Oster P, Naess LM, Helland OS, Tilman S, et al. Persisting immune responses indicating long-term protection after booster dose with meningococcal group B outer membrane vesicle vaccine. Clin Vaccine Immunol. 2006;13:790-6.
13. Fischer M, Carlone GM, Holst J, Williams D, Stephens DS, Perkins BA. *Neisseria meningitidis* serogroup B outer membrane vesicle vaccine in adults with occupational risk for meningococcal disease. Vaccine. 1999;14:2377-83.

14. Giuliani MM, Adu-Bobie J, Comanducci M. A universal vaccine for serogroup B meningococcus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:10834-9.
15. González de Aledo A, Vilorio L. Serosubtipos de meningococo B causantes de enfermedad invasiva en Cantabria y concordancia con la cepa de la vacuna cubana. *Gac Sanit*. 2004;18:45-9.
16. Gorringe AR. Can *Neisseria lactamica* antigens provide an effective vaccine to prevent meningococcal disease? *Expert Rev Vaccines*. 2005;4:373-9.
17. Janda WM, Knapp JS. *Neisseria* and *Moraxella catarrhalis*. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Tenover FC, Tenover FC, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. Washington: ASM Press; 2003. p. 585-608.
18. Jorgensen JH, Crawford SA, Fiebelkorn KR. Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3162-71.
19. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC, Evans MR, et al. Social behaviour and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12: 950-7.
20. Maiden MC, Stuart JM, Bramley JC, MacLennan JM, Gray S, Andrew N. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*. 2002;359:1829-31.
21. Martínez I, Álvarez N, Sotolongo F, Izquierdo L, Núñez N. Portadores de *Neisseria meningitidis* en un círculo infantil de Ciudad de La Habana. *ReQal Reseñas en Quimioterapia Latinoamericana*. 2003;2(5):93-9.
22. Martínez I, García D, Sotolongo F, Gutiérrez M, Matute I, Núñez N, et al. Susceptibilidad a agentes antimicrobianos de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas en portadores. *VacciMonitor*. 2000;9(2):7-13.
23. Martínez I, López O, Sotolongo F, Mirabal M, Bencomo A. Portadores de *Neisseria meningitidis* en niños de una escuela primaria. *Rev Cubana Med Trop*. 2003;55:162-8.
24. Martínez I, Sierra G, Núñez N, Izquierdo L, Climent Y, Mirabal M. Caracterización de cepas de *Neisseria meningitidis* aisladas de portadores en Cuba durante 20 años. *Rev Cubana Med Trop* [online Mayo-ago.2006]. Disponible en: <[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602006000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602006000200005) &lng=es&nrm=iso . Acceso 17 Julio 2007.
25. Martínez I. *Neisserias* y *Moraxella catarrhalis*. En: Llop A, Valdés-Dapena M, Zuazo JL, editores. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 2001. p. 217-38.
26. Ministerio de Salud Pública. Estadística de Salud en Cuba. Anuario Estadístico 2006. MINSAP. La Habana: Ministerio de Salud Pública. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/dne/enfmeningococica\\_1970-2006.doc](http://www.sld.cu/galerias/doc/sitios/dne/enfmeningococica_1970-2006.doc). Acceso: 17 de julio del 2007.
27. Morley SL, Cole MJ, Ison CA, Camaraza MA, Sotolongo F, Anwar N, et al. Immunogenicity of a serogroup B meningococcal vaccine against multiple *Neisseria meningitidis* strains in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:1054-61.

28. Núñez N, Martínez I, Izquierdo L, Mirabal M, Sierra G. Prevalencia y dinámica de portadores asintomáticos de *Neisseria meningitidis* en estudiantes universitarios de una escuela militar de Ciudad de La Habana. Rev Panam Infectol. 2006;8(1):9-17.
29. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D. MeNZB: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. Vaccine. 2005;23:2191-6.
30. Pérez A, Dickinson F, Baly A, Martínez R. The epidemiological impact of antimeningococcal B vaccination in Cuba. Mem Inst Oswaldo Cruz. 1999;94:433-40.
31. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. Pediatr Infect Dis J. 2004;23:274-9.
32. Popovic T, Ajello G, Facklam R. Laboratory manual of the diagnosis of *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. World Health Organization. 1999:19-22.
33. Sandbu S, Feiring B, Oster P, Helland OS, Bakke HS, Naess LM, et al. Immunogenicity and safety of a combination of two serogroup B meningococcal OMV vaccines. Clin Vaccine Immunol. 2007;18:35-9.
34. Sierra VG, Campa HC, Valcárcel NM, García IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: Protection trial and mass vaccination in Cuba. NIPH ANNALS. 1991;14:195-210.
35. Sotolongo F. *Neisseria meningitidis*: Aspectos teórico-prácticos sobre el diagnóstico, clasificación y valoración de la respuesta inmune. Serie monográfica. Cuba. Ciudad de La Habana. Ediciones Finlay. Instituto Finlay. 1995.
36. Stephens DS. Conquering the meningococcus. FEMS Microbiol Rev. 2007;31:3-14.
37. Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, Plikaytis B, Williams D, Dykes J, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. JAMA. 1999;281:1520-7.
38. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. Epidemiol Infect. 2006;134:556-66.
39. Tully J, Viner RM, Coen PG, Stuart JM, Zambon M, Peckham C, et al. Risk and protective factors for meningococcal disease in adolescents: matched cohort study. BMJ. 2006;332:445-50.
40. Valcárcel NM, Rodríguez CR, Molinert HT. La enfermedad meningocócica en Cuba. Cronología de una epidemia. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 1991.
41. Vázquez JA, Berrón S. Multilocus sequence typing: el marcador molecular de la era de Internet. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22:113-20.
42. Vázquez JA. Resistance testing of meningococci: the recommendations of the European Monitoring Group on Meningococci. FEMS 2007;31:97-100.
43. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. J Med Microbiol. 2004;53:821-32.
44. -Zimmer SM, Stephens DS. Serogroup B meningococcal vaccines. Curr Opin Invest Drugs. 2006;7:733-9.

Prevención de la enfermedad meningocócica

## **SECCIÓN II**

### **Inmunidad contra *Neisseria meningitidis***

Prevención de la enfermedad meningocócica

## Capítulo 2

### **Mecanismos de defensa frente a las infecciones (I). Fases de reconocimiento y activación de la respuesta inmune**

#### **Introducción**

Las enfermedades infecciosas constituyen una de las primeras causas de morbilidad en nuestro país y el mundo, en algunas regiones son la primera causa de mortalidad. El paludismo, la fiebre amarilla, el dengue, la influenza y el cólera son ejemplos de enfermedades infecciosas que pueden producir grandes epidemias. Otros microorganismos pueden ser responsables de cuadros tan banales como un resfriado común o tan severo como el SIDA, la tuberculosis, la enfermedad de Chagas y otras enfermedades tropicales. Por todo ello es importante conocer cómo el organismo es capaz de defenderse contra la agresión, nos permite, además, evaluar la importancia del desarrollo de vacunas para su prevención y aumentar nuestras posibilidades diagnósticas.

La capacidad de resistir la infección depende del correcto funcionamiento e interdependencia de una serie de sistemas, que actúan coordinadamente como un conjunto integral de defensa.

Los mecanismos de defensa pueden ser inespecíficos o específicos. Los inespecíficos, como su nombre lo indica, no poseen efectores particulares y diferenciales para cada elemento extraño y carecen de memoria, evidenciada por el hecho de que no se modifica cualitativamente la reacción ante exposiciones ulteriores del mismo agente, por ejemplo no existen fagocitos independientes para cada microorganismo, y todos actuarán siempre de la misma forma, aún en el caso de infecciones previas.

### **Características de los mecanismos inespecíficos de defensa**

- Capaz de eliminar macromoléculas, microorganismos y metazoos ajenos a un individuo.
- Los mecanismos efectores carecen de especificidad.
- No se producen aumentos ulteriores en la rapidez y en la intensidad de la reacción.
- Presente tanto en los invertebrados como en los vertebrados.

### **Mecanismos inespecíficos, primeras líneas de defensa**

La piel y las membranas mucosas constituyen la primera línea de defensa, estas impiden la penetración de los microorganismos al establecer reales barreras físicas, incluyendo el adecuado funcionamiento de los epitelios ciliados y la presencia del mucus que atrapa las partículas y evita se acerquen a las membranas; además, mediante barreras químicas, tales como la presencia de ácidos grasos en la piel, enzimas como la lisozima en mucosas, un bajo pH, y la presencia de una flora normal que interfiere con el crecimiento de agentes patógenos.

Aquellos microorganismos que superan la primera línea de defensa tienen que enfrentar la respuesta inflamatoria, segunda línea de defensa, que incluye fenómenos vasculares y celulares. Los fagocitos, fundamentalmente neutrófilos y macrófagos, desempeñan un papel vital en la destrucción de los microorganismos.



Las células naturales asesinas son capaces de reconocer las alteraciones de membranas producidas por la infección y proceder a la destrucción celular. Además de estas defensas celulares, existen factores solubles, entre los que se destacan los mecanismos mediados por los interferones tipo I, las proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva que facilita el proceso de fagocitosis, así como la activación de la vía alterna del complemento.

En la práctica médica diaria se observa la acción de estos mecanismos, que se hacen muy evidentes ante el cuadro de inflamación local que sucede ante una herida, por tanto ruptura de la integridad de la piel. La presencia de pus es resultado de la acción de los fagocitos sobre las bacterias. Los mecanismos de defensa inespecíficos también se observan ante infecciones sistémicas, aunque generalmente requieren del auxilio de medios de defensa más poderosos y que fueron adquiridos durante el desarrollo evolutivo, los que describiremos a continuación.

### **Mecanismos específicos de defensa**

Estos mecanismos forman la tercera y última línea defensiva. Antes de describir las propiedades de la respuesta inmune, definiremos someramente los siguientes conceptos. Inmunógeno es cualquier sustancia capaz de estimular una respuesta inmunitaria, ya sea humoral, celular o de ambas. La capacidad de inducir la respuesta se denomina inmunogenicidad. Antígenos son aquellos capaces de unirse específicamente a un efector (anticuerpos o linfocitos T), sin que necesariamente tengan capacidad inmunogénica.

El factor fundamental que influye sobre la inmunogenicidad de una sustancia es precisamente el carácter de “ajeno o extraño”, es decir aquellas células, macromoléculas u otras estructuras que no son constituyentes normales de un individuo. La evaluación de la naturaleza y complejidad química es también muy importante.

<b>Naturaleza química</b>
Generalmente las macromoléculas proteicas son los inmunógenos más potentes. También son inmunógenos los polisacáridos, cadenas polipeptídicas y algunos polímeros orgánicos sintéticos. Los lípidos y los ácidos nucleicos por sí solos no son inmunogénicos, aunque ligados a proteínas sí pueden serlo.

Además, debe considerarse el tamaño de la sustancia, aquellas con peso molecular menor a 10 000 generalmente son débiles inmunógenos. También influye su concentración, la vía de entrada y, por supuesto, las características genéticas del hospedero. De ahí que ciertas especies respondan adecuadamente frente a una sustancia que en otras especies no sea inmunogénica. Los microorganismos, bien sean bacterias, hongos, virus o parásitos presentan un gran número de constituyentes capaces de estimular activamente el sistema inmune, tanto en infecciones locales como generalizadas.

### **Propiedades de la respuesta inmune**

Pudiéramos definir la inmunidad o mecanismos específicos de defensa como el conjunto de mecanismos fisiológicos que permiten reconocer de forma específica las estructuras reconocidas como ajenas, con el objetivo de neutralizarlas y eliminarlas. La respuesta inmune se caracteriza no sólo porque distingue lo propio de lo ajeno, o por la especificidad de sus efectores sino por la heterogeneidad de la respuesta generada, presentar memoria inmunológica, ser autolimitada y especializada. Se entiende por especificidad a la capacidad de producir efectores que reaccionan selectivamente contra una sustancia determinada reconocida como ajena, no reaccionando por tanto con otras sustancias de estructura diferente. De esta propiedad se deriva precisamente la heterogeneidad de la respuesta o la propiedad de poder responder específicamente frente a un elevado número de elementos diferentes.

La especificidad y la heterogeneidad de la respuesta pueden ser comprendidas claramente cuando se evalúa la inmunidad adquirida al padecer, por ejemplo, el sarampión y la rubéola. Un niño que haya padecido el sarampión, producirá efectores de la respuesta inmune, es decir anticuerpos y linfocitos T que lo protegerán de por vida contra el virus del sarampión, pero si no ha padecido la rubéola no estará protegido, y viceversa. La vacunación también es un ejemplo claro, las vacunas están compuestas por determinados inmunógenos vacunales, así la triple viral “papera, rubéola y sarampión” protegerá contra estas enfermedades pero no contra la difteria, tos ferina y tétanos, para lo cual se cuenta con otras vacunas combinadas.

Decimos que presenta memoria por la capacidad de producir incrementos posteriores en la rapidez e intensidad de la respuesta específica, cada vez que se produzcan nuevos contactos con una misma sustancia, ya reconocida como ajena por un organismo en una primera exposición. Esta propiedad explica el empleo de varias dosis en la mayor parte de las vacunas para alcanzar una respuesta adecuada, y de que a dosis sucesivas la respuesta inmune sea de mayor calidad.

La respuesta inmune es autolimitada en condiciones fisiológicas, tanto en cuanto a localización como al tipo, características e intensidad de los efectores, minimizando así el riesgo derivado de la producción excesiva de mediadores químicos.

El sistema inmune se caracteriza, además, por su especialización, se compone de dos vertientes interrelacionadas: la inmunidad humoral, mediada por los anticuerpos, que son producidos por las células plasmáticas derivadas de los linfocitos B y la inmunidad celular por linfocitos T activados.

### **Clasificación de la inmunidad según la forma de adquirirla**

La inmunidad puede ser activa, pasiva o adoptiva. Activa es la que se adquiere frente a un agente extraño, después de haber tenido contacto directo con el mismo, ya sea por una exposición natural, como sucede ante una infección, o una artificial, como es el caso de la vacunación. Esta inmunidad es de larga duración, a veces para toda la vida.

Pasiva es la que adquiere un individuo al recibir, de forma natural o artificial, los efectores producidos por un sujeto donante y que son capaces de reaccionar específicamente con una sustancia o agente ya reconocido como extraño por dicho donante. Este tipo de inmunidad es de corta duración. Un ejemplo clásico es el empleo de gammaglobulinas en algunos tratamientos. De forma natural tenemos la transferencia pasiva de anticuerpos de la madre al feto, que justifica la inmunización materna con toxoide tetánico para prevenir el tétanos neonatal, así como la lactancia materna, vital en la prevención de las infecciones.

Adoptiva es la inmunidad que se adquiere al recibir de un donante las células capaces de reconocer y de responder específicamente a un agente extraño, como sucede en algunos procedimientos terapéuticos.

### **Órganos linfoides centrales, primarios o generadores. Células del sistema inmune**

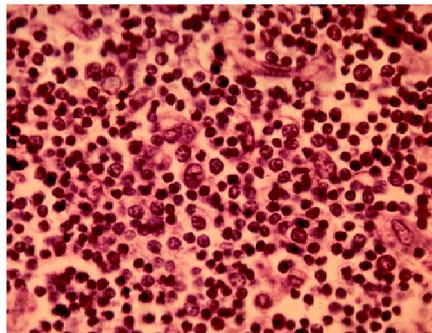
Se denominan órganos linfoides centrales, aquellos donde los linfocitos alcanzan la madurez fenotípica y funcional.

La médula ósea de los huesos planos provee a los órganos centrales con células madres pluripotenciales de las que se derivarán la estirpe eritroide, megacariocítica, granulocítica, monocítica y linfocítica. Estas células madres migran hacia el timo, órgano central para la inmunidad mediada por células, donde se desarrollarán los linfocitos T (de timo), y hacia la bursa de Fabricio en las aves, la médula ósea en el

Prevención de la enfermedad meningocócica

hombre, donde se desarrollarán los linfocitos B (de bursa), principales responsables de la inmunidad celular (linfocitos T activados) y humoral (producción de anticuerpos por los linfocitos B) respectivamente.

#### **Corteza del Timo**



En estos órganos, mediante el reordenamiento de genes de los receptores de los linfocitos T y de los genes de las inmunoglobulinas (anticuerpos) en los linfocitos B, se producen los diferentes clones celulares, cada uno procedente de un precursor y capaz de reconocer y responder frente a un antígeno definido según la teoría de la selección clonal. Además, adquieren otras moléculas de superficie que le dan su identidad, entre las que se destacan CD4 y CD8, que dividen las células T en cooperadoras (Th de “helper”) o CD4+ y citotóxicas (Tc) o CD8+. A su vez la población de células T cooperadoras, puede dividirse en diversas subpoblaciones, entre las que se destacan Th1 y Th2. La subpoblación Th1, como veremos en el siguiente capítulo, participa activamente en la activación de la fagocitosis. La Th2 induce, mediante mecanismos de cooperación celular, la síntesis por los linfocitos B de IgE, inmunoglobulina responsable de las enfermedades alérgicas y que se eleva en las infecciones por helmintos y otros parásitos. Otra importante subpoblación, Th3, tiene funciones reguladoras y participa en la generación de las respuestas inmunitarias de las mucosas mediadas por IgA.

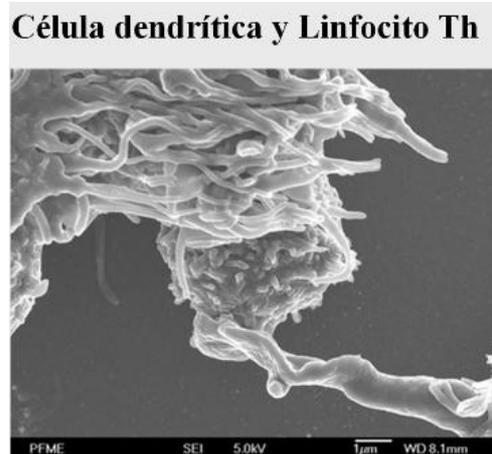
A diferencia de los linfocitos descritos anteriormente, se encuentran otros de mayor tamaño denominados citocidas naturales (NK de “natural killer”), o células nulas, al no poseer receptores del tipo de las células T ni inmunoglobulinas sobre su superficie como las células B. Estas células derivan de la médula ósea y no maduran en el timo. Participan activamente en la defensa inespecífica, destruyendo células tumorales o afectadas por virus sin necesidad de sensibilización previa, así como mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

Aunque los linfocitos T y B son las células que reconocen y responden a los antígenos, en las fases de reconocimiento y activación de la respuesta inmune se hace necesaria la participación de otras células no linfoides, llamadas células presentadoras de antígeno (CPA), que son imprescindibles para una adecuada activación celular.

Entre estas células se destacan las dendríticas interdigitantes ubicadas en el intersticio de los órganos, denominadas de Langerhans en la piel, importantes en la estimulación de los linfocitos Th inmaduros, y las células dendríticas foliculares en los centros germinales de los folículos linfoides, así como los propios linfocitos B. Los fagocitos mononucleares, es decir, monocitos y macrófagos, además del importante papel que tienen en los mecanismos inespecíficos de defensa, son células que pueden participar también en la cooperación celular y son efectoras de la inmunidad, tanto celular, en los fenómenos mediados por los linfocitos T, llamados de hipersensibilidad retardada, como humoral, mediante el mecanismo de la opsonofagocitosis --temas que serán también abordados en el capítulo siguiente.

#### Células del sistema inmune

Clase	Funciones	Receptor para el Antígeno	Marcadores fenotípicos
<b>Linfocitos B</b>	Anticuerpos	Inmunoglobulinas	Receptor Fc, MHC II, CD19, CD21
<b>Linfocitos Th</b>	Crecimiento y diferenciación de células B. Activación Macrófagos	Complejo receptor células T	CD3+, CD4+, CD8-
<b>Linfocitos Tc</b>	Lisis células infectadas o tumorales. Activación Macrófagos. Rechazo	Complejo receptor células T	CD3+, CD4-, CD8+
<b>Células NK</b>	Lisis células infectadas o tumorales. CCDA	Miembro superfamilia de las Inmunoglobulinas	Receptor Fc de IgG (CD16)
<b>Células Dendríticas</b>	Principales Células Presentadoras de Antígeno		MHC II, CD80, CD86, CD4+



### **Órganos linfoides periféricos o secundarios**

Una vez que han madurado los linfocitos, migran hacia los órganos periféricos que son el sitio anatómico donde se inician y se desarrollan las respuestas frente a los agentes extraños.

Los órganos linfoides secundarios constitutivos son los ganglios linfáticos y el bazo, sitios anatómicos donde se originan las respuestas inmunitarias ante una primera exposición al inmunógeno. En ellos se encuentran áreas pobladas por linfocitos que maduraron en el timo (T) y otras por linfocitos B, fundamentalmente en los folículos linfoides. En estos órganos se encuentran un gran número de CPA, como las células dendríticas --ya descritas.

La diferencia fisiológica fundamental entre los órganos linfoides secundarios está dada en que el bazo es el lugar principal de la respuesta contra los elementos extraños procedentes de la sangre y los ganglios linfáticos de la linfa.

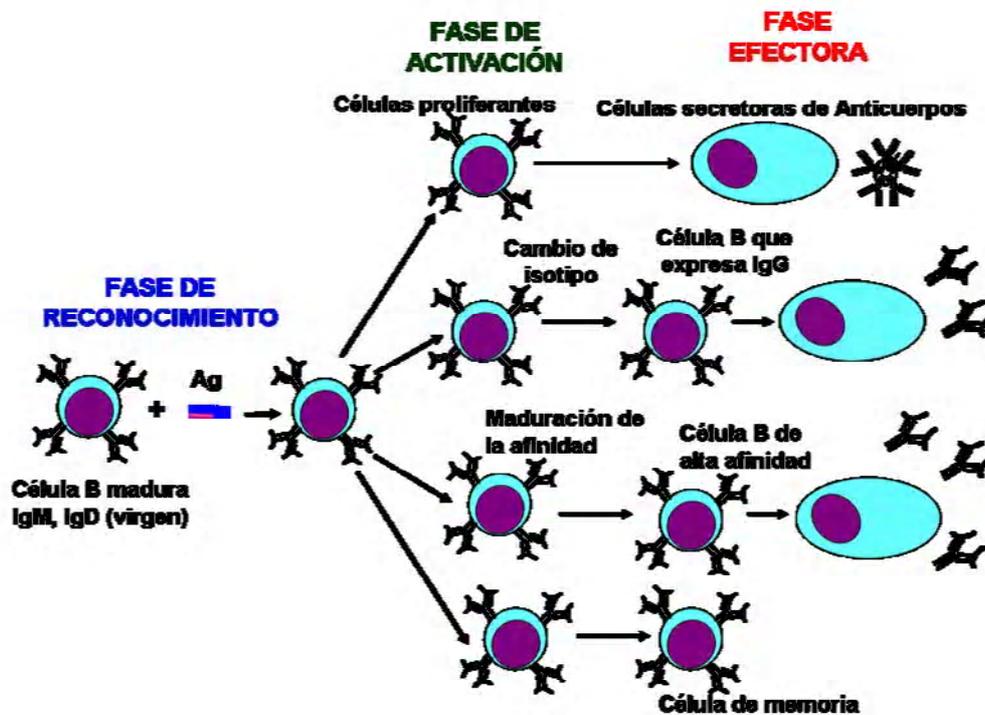
Es clásico el fenómeno inflamatorio de los ganglios linfáticos ante una infección, conocido como adenopatía, de localización submaxilar ante una faringitis o amigdalitis, o inguinales o axilares ante una infección en miembros superiores o inferiores. El paludismo se caracteriza, entre otros signos, por el aumento de volumen del bazo (esplenomegalia).

Otros tejidos linfoides periféricos, como el sistema inmunitario de mucosas (placas de Peyer, anillo de Waldeyer) y el cutáneo (dermis y epidermis), son importantes en la

generación de la respuesta secundaria, cuando nos ponemos nuevamente en contacto con una sustancia previamente reconocida como ajena. Las respuestas efectoras y de memoria son sistémicas y ocurren en tejidos periféricos.

### Fases de la respuesta inmune

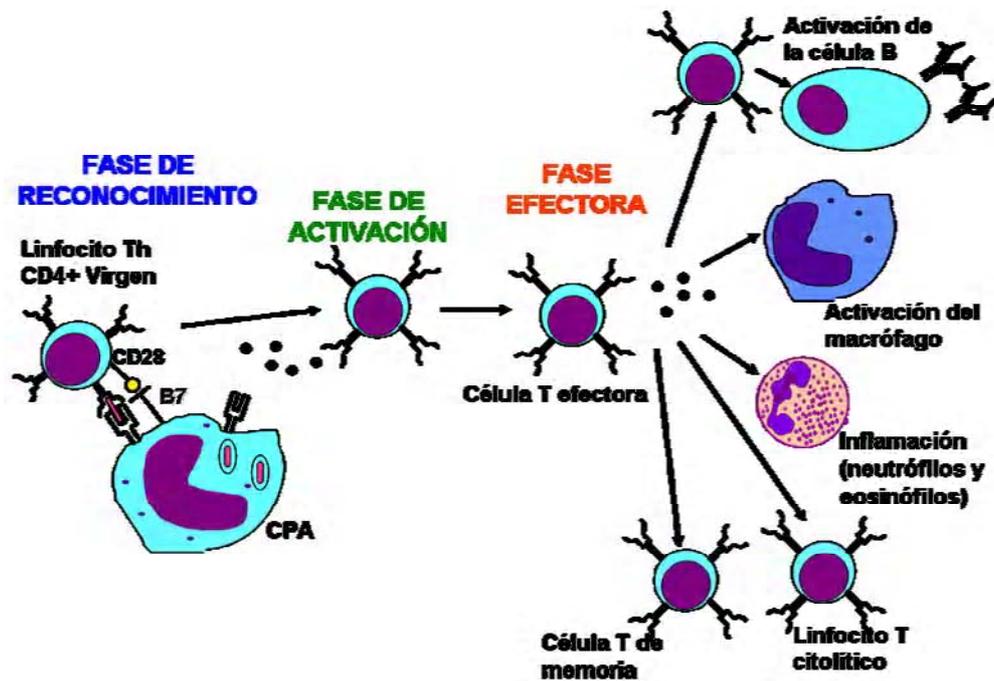
La vía aferente incluye la fase de reconocimiento del elemento extraño, seguida de la fase de activación de las células del sistema inmune. En la vía eferente se localiza la fase efectora de la respuesta inmune.



Para la activación de las células del sistema inmune se requieren dos señales, la primera dada por el reconocimiento de la sustancia extraña, mediado por la presentación antigénica y la segunda por la interacción con moléculas coestimuladoras presentes en las CPA, sobre las cuales nos hemos referido anteriormente.

La cooperación celular permite integrar los distintos eventos relacionados con la respuesta inmune, y se hace evidente por el hecho de que los linfocitos T específicos

para un antígeno, no lo reconocen en su forma libre ni soluble, sino como péptidos unidos de forma no covalente a moléculas de superficie de las CPA (llamadas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad), luego de la internalización del microorganismo y su procesamiento por estas células.



Estas interacciones celulares activan los linfocitos T, que en el caso de los cooperadores para la inmunidad humoral, requiere una nueva cooperación entre el linfocito B y el T activado.

En este capítulo analizamos la vía aferente de la respuesta inmune, en el próximo estudiaremos la eferente. Conoceremos los distintos mecanismos efectora necesarios para eliminar la infección, así como algunas particularidades atendiendo a las características de los diferentes microorganismos.

## **Bibliografía**

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Propiedades generales de la respuesta inmunitaria. Capítulo 1. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ra ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.3-15.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Células y tejidos del sistema inmunitario. Capítulo 2. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ra ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.16-35.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Anticuerpos y antígenos. Capítulo 3. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ra ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.39-70.
4. Ochoa R. Respuesta inmune contra inmunógenos vacunales. Capítulo 1. En: *Bases metodológicas para la evaluación de anticuerpos en ensayos clínicos de vacunas*. Ciudad de la Habana: Finlay Ediciones; 2004.
5. Ochoa R. Bosquejo del sistema inmune en la defensa frente a infecciones. Capítulo 2. En: *Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación*. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
6. Ochoa R. Vacunas. Desarrollo actual y tendencias. Capítulo 3. En: *Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación*. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
7. Ochoa R. Estrategias de vacunación, la experiencia cubana. Capítulo 7. En: *Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación*. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
8. Ochoa R. Sistemas ELISA en ensayos clínicos de vacunas y estudios seroepidemiológicos. Tesis para optar por el Grado de Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2002.
9. Ochoa R, Leiva T. Mecanismos de defensa frente a las infecciones bacterianas. Capítulo 17. En: Llop A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL, editores. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Tomo I. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 147-52.

Prevención de la enfermedad meningocócica

## Capítulo 3

### Mecanismos de defensa frente a las infecciones (II). Fase efectora de la respuesta inmune

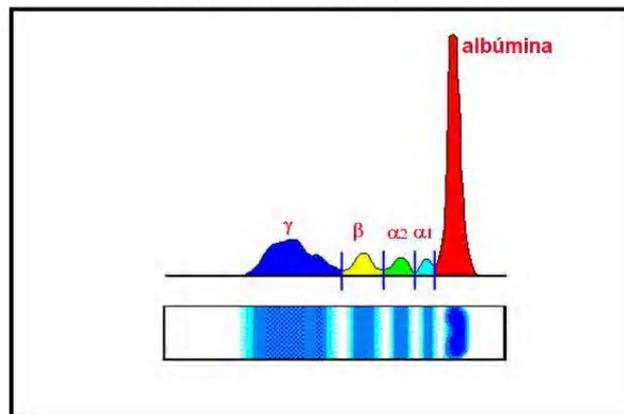
#### Introducción

Conocemos del capítulo anterior que la respuesta inmune se caracteriza por poseer fases bien establecidas, en primer lugar, necesita reconocer al elemento extraño, continuando con el proceso de activación, en ambos casos se requiere generalmente del concurso de células accesorias presentadoras de antígeno (CPA). A estos procesos --que ya fueron analizados-- les sigue la fase efectora que será nuestro objeto central de estudio.

#### Mecanismos mediados por anticuerpos en la fase efectora de la respuesta inmune

Las inmunoglobulinas (anticuerpos) son moléculas producidas por las células plasmáticas que derivan de los linfocitos B. Desde el punto de vista molecular son glicoproteínas situadas en la fracción gamma del suero.

#### Fracciones electroforéticas de las proteínas del suero



Las mismas están estructuradas a partir de una unidad básica formada por dos cadenas pesadas y dos ligeras, unidas entre sí por enlaces disulfuro. Tienen una región variable y una región constante, esta dualidad estructural le confiere el carácter bifuncional que las caracteriza. Por la región variable, responsable de su especificidad, se combinan con el antígeno (Fab de “fragment antigen binding”). La constante, especialmente la denominada Fc, es la responsable de sus funciones biológicas, tales como unir componentes del sistema del complemento o facilitar la fagocitosis a través de la unión con receptores celulares.

Existen cinco clases de inmunoglobulinas: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. La IgG e IgA se dividen a su vez en diferentes subclases.

<b>Estructura de las inmunoglobulinas</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Todas están estructuradas a partir de una unidad básica formada por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, unidas entre sí por enlaces disulfuro.</li><li>• Existen cinco clases o isotipos de cadenas pesadas: <math>\gamma</math>, <math>\mu</math>, <math>\alpha</math>, <math>\delta</math>, <math>\epsilon</math>, las cuales determinan las clases correspondientes de inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE.</li><li>• Las cadenas ligeras son de dos tipos: <math>\kappa</math> y <math>\lambda</math>, las cuales están presentes en todas las clases de inmunoglobulinas.</li><li>• Las cadenas pesadas están constituidas por dominios variables hacia el extremo amino, y dominios constantes, hacia el extremo carboxilo. Las cadenas ligeras poseen un dominio variable y un dominio constante.</li><li>• Algunas clases de inmunoglobulinas forman polímeros de la unidad básica estructural (IgA e IgM).</li></ul>

IgG es la más abundante en el suero, es capaz de activar el sistema del complemento --que describiremos más adelante--, participa activamente en el mecanismo de la opsonización y es capaz de atravesar la placenta. Presenta cuatro subclases con concentraciones y propiedades biológicas diferentes. Es la inmunoglobulina característica de la respuesta secundaria.

IgM presenta la mayor capacidad para fijar y activar el sistema del complemento. Es característica de la respuesta primaria.

La IgA es la principal clase de inmunoglobulina en las secreciones seromucosas, incluyendo la leche materna, y participa activamente en los mecanismos defensivos de superficie.

La IgE se encuentra en muy pequeñas cantidades, su función biológica está relacionada con la inmunidad activa contra parásitos pluricelulares, pero se asocia con mayor frecuencia a enfermedades alérgicas mediadas por la degranulación de mastocitos y basófilos.

#### **A) Neutralización de microorganismos y sus productos**

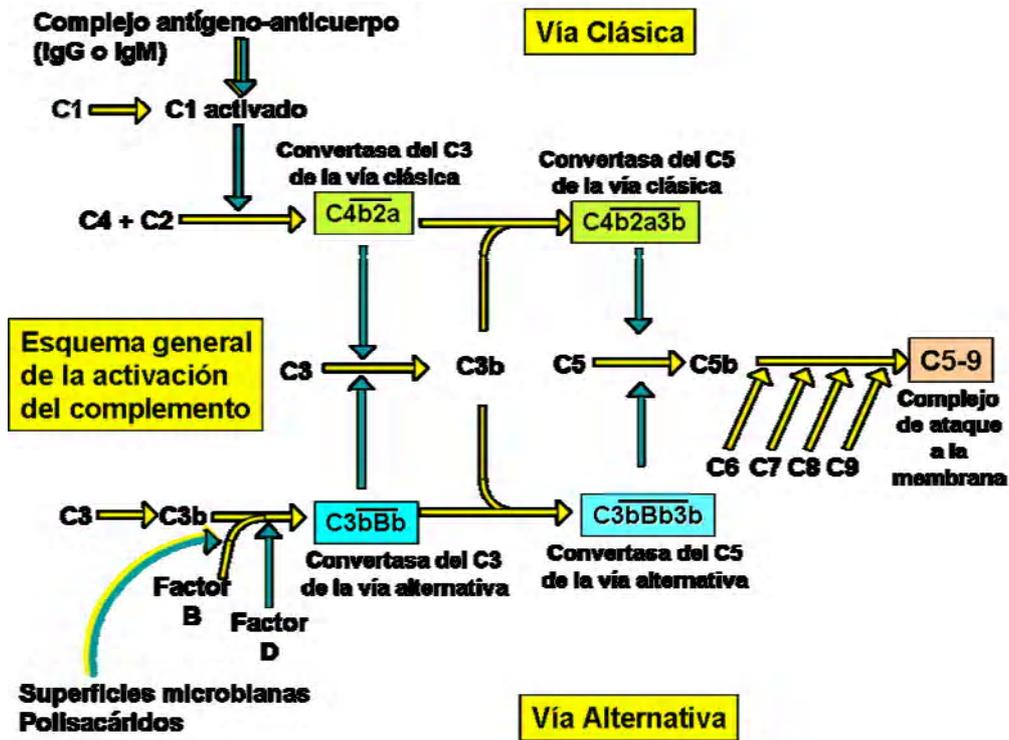
Los anticuerpos son capaces de neutralizar toxinas bacterianas bloqueando su unión a los receptores de membrana de su célula diana. El bloqueo de los receptores de superficie puede disminuir la velocidad de proliferación bacteriana y retrasar la penetración celular. Los anticuerpos evitan la adsorción celular y por ende la penetración de virus, y pueden interferir con los eventos intracelulares subsiguientes. Este mecanismo es muy importante en la inhibición directa de la infectividad viral, constituyendo un mecanismo crítico en la defensa del hospedero. La IgA es muy importante en la inhibición de la adherencia de diferentes agentes biológicos, previniendo de esta forma su colonización. Este es el fundamento del desarrollo de vacunas orales, como las dirigidas contra el *Vibrio cholerae*, agente causal del cólera.

#### **B) Activación del sistema del complemento**

El sistema del complemento es un conjunto de unas 30 proteínas. Su activación amplifica extraordinariamente la respuesta inmune frente a microorganismos, por medio de una cascada enzimática similar a la de la coagulación sanguínea. Incluye proteínas reguladoras solubles y de membrana. Posee dos vías de activación: la clásica que se inicia por la unión del componente C1 a un complejo antígeno-anticuerpo, y la vía alternativa que participa como mecanismo inespecífico de defensa al activarse directamente por algunas estructuras químicas presentes en ciertos microorganismos. En ambos casos se produce una citotoxicidad directa a través de la formación del llamado complejo de ataque a la membrana.

Otros efectos biológicos dependen de productos derivados de la activación de este sistema, tales como la inducción de inflamación por anafilotoxinas (C3a, C4a, C5a), quimiotaxinas para neutrófilos (C5a), y opsoninas (C3b, iC3b, C4b) que facilitan la fagocitosis. Participan también en la eliminación de inmunocomplejos a través del sistema fagocítico mononuclear, así como en la activación de células B.

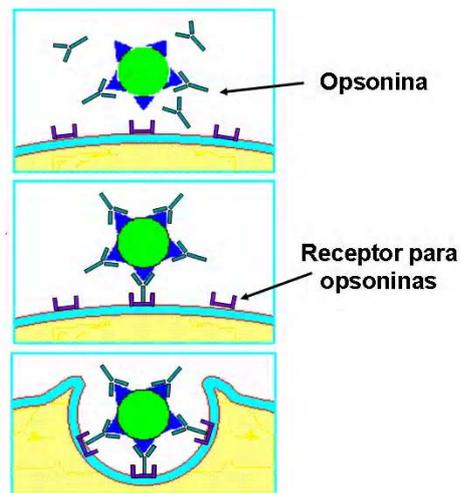
Las deficiencias en el sistema del complemento se asocian frecuentemente a infecciones por *Neisseria meningitidis*, agente causal de la enfermedad meningocócica.



### C) Oponización y fagocitosis

Las células fagocíticas pueden reconocer directamente a las bacterias, sin embargo, para que la fagocitosis sea altamente efectiva se requiere de la participación de factores llamados opsoninas que facilitan el reconocimiento a través de receptores de membrana específicos para ellas.

Entre las opsoninas, las más importantes son algunos componentes derivados de la activación del complemento y los anticuerpos, sobre todo las subclases IgG1 e IgG3, mediante su unión a los receptores presentes en los monocitos, macrófagos y neutrófilos.



#### D) Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Las células NK son las principales mediadoras de este tipo de citotoxicidad. Los receptores de estas células se unen a la IgG que recubre la célula diana. La ocupación de estos receptores estimula a su vez la síntesis y secreción de citocinas que median procesos inflamatorios, así como provocan la degranulación de la célula NK y la consiguiente lisis celular.

Los eosinófilos participan en este tipo de citotoxicidad contra parásitos tales como helmintos. En este caso, en lugar de la IgG es la IgE la que proporciona el reconocimiento y la activación de mastocitos y eosinófilos.

#### Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias mediadas por las células T

##### A) Reacciones mediadas por linfocitos T cooperadores CD4+ Th1

Estas reacciones se basan en la activación de células efectoras inespecíficas, la que es inducida por la secreción de diferentes citocinas producidas por los linfocitos T. En las reacciones celulares mediadas por linfocitos Th1, conocidas por muchos autores como de hipersensibilidad retardada, la célula efectora final más importante es el macrófago activado.

Prevención de la enfermedad meningocócica

Los linfocitos Th1 secretan citocinas que estimulan el proceso inflamatorio, favoreciendo el aumento del flujo sanguíneo local y el transporte de leucocitos hasta la lesión, así como la producción de otras proteínas quimiotácticas por las células del endotelio microvascular y por la expresión o el aumento de proteínas de superficie que favorecen los fenómenos de adhesión y diapédesis.

Los macrófagos activados por el interferón gamma, producidos por los linfocitos Th1, son capaces de destruir de una manera más eficaz a los microorganismos; refuerzan el cuadro de inflamación aguda a través de citocinas y otros mediadores inflamatorios y se convierten en CPA más eficaces. Si el microorganismo no es erradicado, sus productos pueden provocar la destrucción celular y la ulterior sustitución por tejido conectivo.

Este mecanismo es importante en las bacterias que viven dentro de las células y es el responsable de las reacciones que se observan en la prueba cutánea de Mantoux.

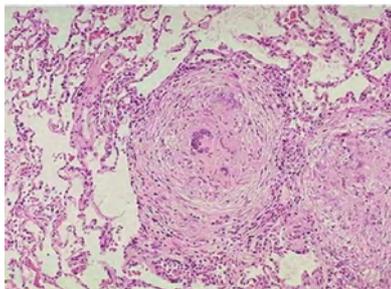
### **B) Reacciones mediadas por linfocitos T citotóxicos CD8+**

Se observa en las infecciones intracelulares de células no fagocíticas, o aquellas que no son contenidas del todo por los fagocitos. Esta respuesta es característica contra las infecciones virales a sus células diana.

Los linfocitos T citotóxicos (Tc) reconocen el antígeno sobre las células, se activan y se produce la exocitosis de los gránulos que contienen, tales como perforinas y granzimas, que producen, respectivamente, la lisis osmótica y muerte de las células infectadas.

En ocasiones, las respuestas efectoras mediadas por células T son responsables, sin proponérselo, del daño celular, tal y como sucede con la formación de granulomas en la tuberculosis o la lepra, mediada por linfocitos Th1 o las lesiones hepáticas en las hepatitis fulminantes, mediadas por linfocitos Tc.

**Granuloma tuberculoso**



Al analizar integralmente los mecanismos inespecíficos y específicos de defensa, observamos que no pueden separarse radicalmente. Existe una estrecha interrelación entre ambos, tanto en la vía aferente, entre los que se destacan fundamentalmente las CPA, como en la eferente. Recordemos que se necesita de las CPA para activar las células T, que se requieren a su vez para estimular la producción de anticuerpos. A su vez, los macrófagos, granulocitos y células NK son importantes en la fase efectora de la respuesta inmune. Esto reafirma el concepto de sistema integrado de defensa en lugar de líneas defensivas aisladas y sin conexión.

Por otra parte, es importante conocer que la separación de la inmunidad en humoral y celular es convencional, en la práctica coexisten; aunque puede predominar una vertiente en dependencia de la característica del agente agresor. Tomemos como ejemplo la subpoblación Th1 que además de los mecanismos efectores --ya descritos--, participa activamente, a través de los mecanismos de cooperación celular, en la inducción de anticuerpos opsonizantes y fijadores del complemento.

### **Respuesta inmune primaria y secundaria. Definición. Categorías**

Respuesta primaria son los eventos que suceden cuando una sustancia se pone en contacto por primera vez con el sistema inmune de un individuo. Respuesta secundaria es la que se produce cuando el sistema inmune del individuo se pone nuevamente en contacto con la sustancia que previamente había inducido una respuesta inmune.

Latencia es el intervalo que media, desde la penetración del agente extraño hasta la detección de anticuerpos o linfocitos T activados en la sangre periférica. Es menor en la respuesta secundaria.

Intensidad es el máximo de la respuesta inducida. Duración es el período desde la aparición de los efectores de la respuesta inmune, como lo son, por ejemplo, los anticuerpos, hasta que no sean detectables. En ambos casos es mayor en la respuesta secundaria.

La memoria se evidencia por la respuesta modificada cualitativamente ante una posterior puesta en contacto con el mismo elemento extraño (respuesta secundaria).

Las principales características y las diferencias entre la respuesta inmune primaria y secundaria pueden observarse en la tabla siguiente.

### Diferencias entre la respuesta inmune primaria y secundaria

Categorías	Respuesta primaria	Respuesta secundaria
Latencia	Mayor	Menor
Intensidad	Menor	Mayor
Duración	Menor	Mayor
Isotipo de anticuerpos	IgM > IgG	IgG
Afinidad	Menor	Mayor
Inducida por	Inmunógenos	Antígenos proteicos
Memoria	Se evidencia en la respuesta secundaria	

Los inmunógenos que inducen una respuesta secundaria se conocen como timodependientes, al requerir de la cooperación de los linfocitos T, como sucede con las proteínas, en oposición a los timoindependientes, como los lipopolisacáridos (LPS) que no son capaces de alcanzar una apropiada respuesta secundaria.

#### Antígenos timoindependientes

Son aquellos capaces de inducir una respuesta de anticuerpos sin la participación de los linfocitos T. No se genera memoria. La mayoría de estos antígenos son polímeros de muchas unidades químicas que se repiten en la estructura de la molécula. Entre ellos se encuentran varios polisacáridos, lectinas y algunas proteínas poliméricas.

La respuesta inmune primaria y secundaria contra los microorganismos no difiere sustancialmente cuando éstos son procesados para ser empleados como vacunas. Cuando se emplean inmunógenos vacunales timodependientes se requiere, generalmente, más de una dosis para alcanzar una respuesta secundaria óptima, como sucede con la vacuna DPT, la antimeningocócica VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> o la vacuna Heberbiovac HB<sup>®</sup> de antígeno de superficie recombinante contra la hepatitis B, entre otras. En el caso de las vacunas de polisacáridos, como la antitifoídica vax-TyVi<sup>®</sup>, se utiliza una sola dosis, ya que la respuesta no mejoraría ante ulteriores exposiciones; la

duración de la protección de esta vacuna es aproximadamente de tres años y sus efectores son de menor calidad que los inducidos por las vacunas anteriores. En el caso de Quimi-Hib<sup>®</sup>, vacuna glucídica sintética contra el *Haemophilus influenzae* tipo b, se transformó el carácter de la respuesta inmune hacia la timodependencia al unirse a una proteína portadora.

### **Mecanismos de defensa frente a microorganismos**

No todos los microorganismos son iguales, difieren entre otros aspectos, en su estructura, en la forma y lugar de replicación, así como en la resistencia contra los mecanismos inespecíficos de defensa. Con frecuencia los microorganismos son capaces de sobrevivir a dichos mecanismos, por lo que el sistema inmune durante su desarrollo evolutivo adquirió la capacidad de responder contra estos agentes de diferentes formas especializadas, con el objetivo de combatirlos más eficazmente --como describiremos a continuación.

### **Bacterias extracelulares**

Las bacterias extracelulares son aquellas capaces de dividirse fuera de las células del hospedero, por ejemplo, en la circulación, tejidos conectivos y en diferentes espacios extracelulares. Entre algunos ejemplos de estas bacterias tenemos: los cocos grampositivos (estafilococos, estreptococos, causantes de un gran número de infecciones cutáneas, mucosas y del tractus respiratorio, entre otras), gramnegativos (meningococo, en la enfermedad meningocócica, gonococo de la gonorrea), bacilos gramnegativos entéricos (*Escherichia coli* agente de infecciones urinarias) y bacilos grampositivos (*Clostridium tetani* agente etiológico del tétanos).

Las bacterias extracelulares producen enfermedad a través de dos mecanismos principales:

- Mediante la inducción de inflamación que destruye el tejido en el foco infeccioso.
- Mediante la producción de toxinas (endotoxinas (LPS) y exotoxinas como la tetánica).

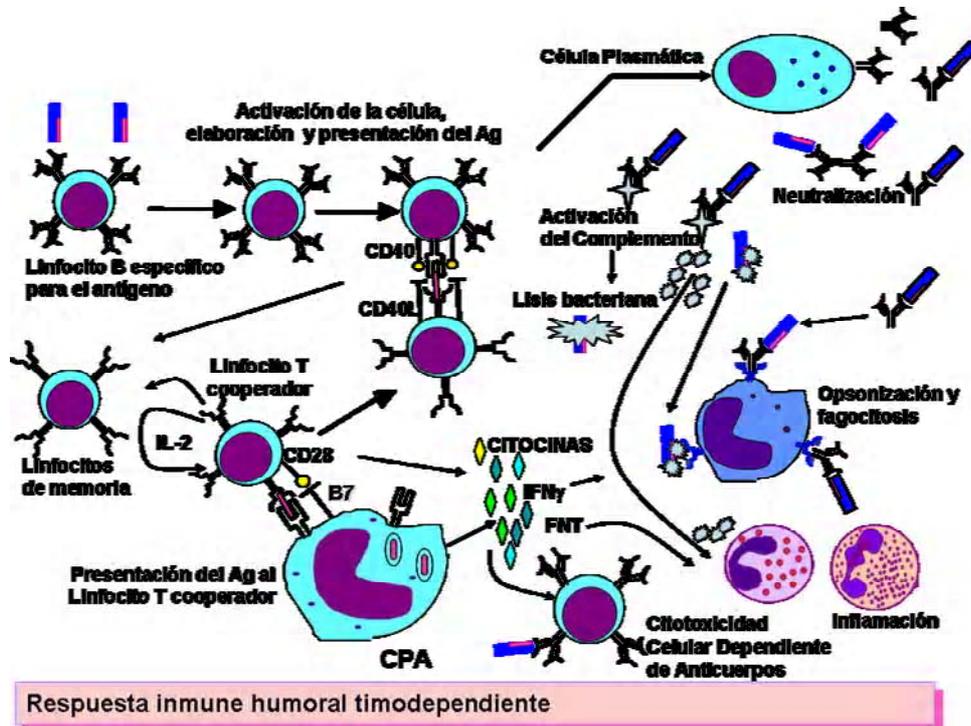
### **A) Mecanismos inespecíficos de defensa contra bacterias extracelulares**

Frente a estas bacterias, además de la barrera de piel y mucosas, son muy importantes otros mecanismos, como la fagocitosis por los neutrófilos, monocitos y macrófagos. La resistencia de las bacterias a la fagocitosis es un determinante de virulencia.

También la activación del complemento por la vía alternativa (que genera bacteriolisis, anafilotoxinas y generación de opsoninas), así como la inflamación local inducida no sólo por las anafilotoxinas, sino por las citocinas producidas por macrófagos y otras células estimuladas por endotoxinas.

### B) Respuestas inmunitarias frente a bacterias extracelulares

La inmunidad humoral es la principal respuesta protectora contra bacterias extracelulares. La exposición al agente infeccioso da por resultado la producción de anticuerpos dirigidos contra sus componentes estructurales o sus productos tóxicos, también puede iniciar las respuestas celulares mediadas por linfocitos y macrófagos.



Los anticuerpos protectores incluyen: los que inactivan los productos tóxicos solubles, facilitan la fagocitosis y la digestión intracelular de los microorganismos (opsoninas de clase IgG), fijan el complemento sérico para dañar cápsulas y membranas (lisinas de las clases IgM e IgG), previenen la adhesión a las superficies

mucosas (antiadhesinas, fundamentalmente de la clase IgA) así como la proliferación de los gérmenes infectantes (anticuerpos neutralizantes).

Los polisacáridos capsulares y de las paredes celulares de las bacterias son prototipos de inmunógenos timoindependientes. Estos estimulan directamente las células B y dan lugar a una respuesta preferentemente de la clase IgM.

Para los componentes timodependientes de las bacterias, es característica la respuesta de células Th, estimuladas por antígenos peptídicos, previa fagocitosis de la bacteria, su procesamiento por las CPA y la presentación subsiguiente a las células T.

### **Bacterias intracelulares**

Son las que sobreviven y se replican dentro de las células del hospedero. Teniendo en cuenta que estos microorganismos han sido capaces de encontrar un nicho donde se hacen inaccesibles a los anticuerpos circulantes, su eliminación requiere de mecanismos inmunes bien diferentes a los utilizados contra bacterias extracelulares. Se caracterizan por infectar a personas inmunodeprimidas. Entre estas bacterias tenemos *Mycobacterium tuberculosis* y *Lysteria monocytogenes*, que infectan de forma oportunista a pacientes con SIDA.

#### **A) Mecanismos inespecíficos de defensa contra bacterias intracelulares**

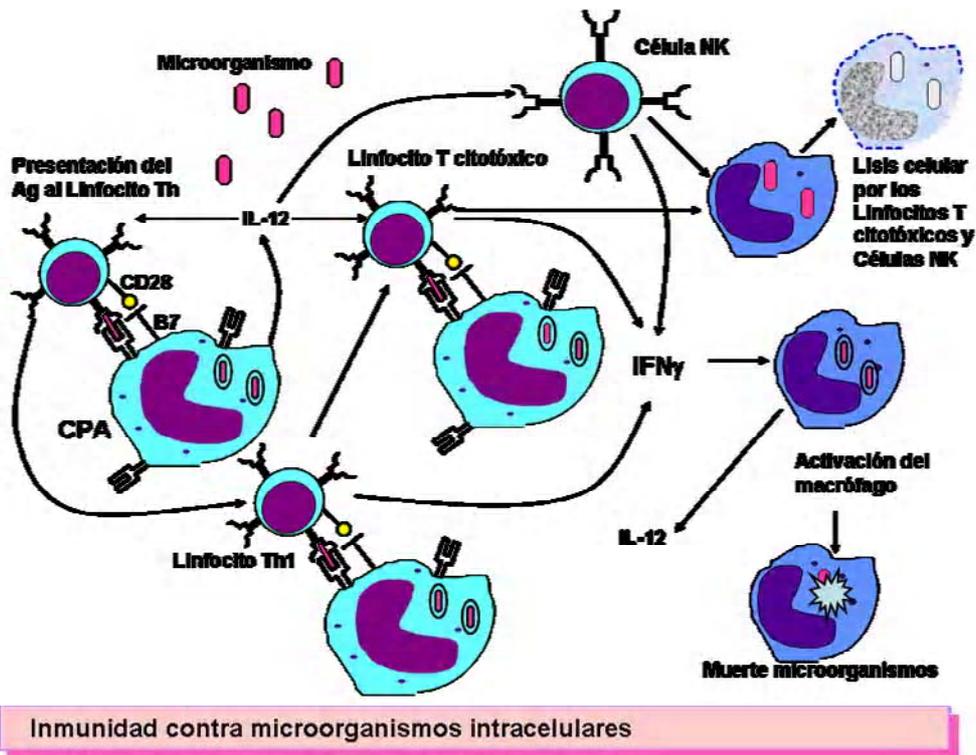
En sentido general las bacterias intracelulares resisten la degradación dentro de los macrófagos y son inaccesibles por supuesto a la acción del complemento; los mecanismos inespecíficos de defensa son poco eficaces para controlar la colonización y diseminación de estos microorganismos que tienden a producir infecciones crónicas.

#### **B) Respuestas inmunitarias frente a bacterias intracelulares**

La principal respuesta inmune protectora contra bacterias intracelulares es la inmunidad mediada por células que consiste en dos tipos de reacciones:

- 1) Activación de los macrófagos por las citocinas producidas por las células T, sobre todo interferón (IFN) gamma, con la consiguiente muerte de los microorganismos fagocitados.
- 2) Lisis de las células infectadas por los linfocitos Tc CD8+.

Estos dos mecanismos efectores: activación macrofágica y citotoxicidad linfocitaria se complementan entre sí y actúan juntos. Se ha demostrado que se requiere de ambos para eliminar la infección.



### Mecanismos de defensa frente a los virus

Los mecanismos inespecíficos de defensa son en general poco eficaces, aunque pudiera destacarse la actividad antiviral inducida por los interferones tipo I.

La inmunidad contra las infecciones virales es mediada por una combinación de mecanismos inmunes humorales y celulares. La vacunación profiláctica, por ejemplo, contra la poliomielitis, es efectiva ya que se estimulan anticuerpos específicos, efectivos en estadios extracelulares, es decir, antes de que lleguen a sus células diana. Los anticuerpos antivirales neutralizantes se unen a la envoltura o cápside viral y previenen la unión y entrada a las células del hospedero. La IgA secretoria bloquea las vías de entrada respiratoria e intestinal y los anticuerpos opsonizantes incrementan la

fagocitosis. La activación del complemento puede también participar por lisis directa o promoviendo la fagocitosis.

Sin embargo, una vez que los virus logran penetrar a sus células diana se hacen inaccesibles a los anticuerpos. En este caso el principal mecanismo de la inmunidad contra las infecciones virales ya establecidas es la lisis celular por los linfocitos Tc.

El virus de la hepatitis B se ha controlado por medio de la vacunación y la inducción de anticuerpos, sin embargo, para el control del virus de la inmunodeficiencia humana, agente causal del SIDA, parece ser que las futuras vacunas preventivas o terapéuticas que se desarrollen tendrán que incluir los mecanismos celulares mediados por linfocitos Tc.

### **Mecanismos de defensa frente a hongos**

Los hongos son usualmente resistentes a los mecanismos de defensa del hospedero. Los neutrófilos constituyen el principal mediador inespecífico. La inmunidad mediada por la respuesta inflamatoria inducida por linfocitos Th y macrófagos, constituye el principal mecanismo que controla la diseminación de una micosis.

### **Mecanismos de defensa contra infecciones parasitarias**

Los parásitos poseen ciclos de vida muy complejos, un gran mosaico antigénico que varía en diferentes estadios y son resistentes a los mecanismos de defensa.

La inmunidad antiparasitaria se caracteriza porque las respuestas inflamatorias y citotóxicas mediadas por células T son más eficientes contra parásitos intracelulares. Las mediadas por anticuerpos son más activas contra los parásitos extracelulares.

Con este capítulo culminamos el estudio somero del sistema inmune en la defensa contra infecciones. Conocimos cómo ante el estímulo del agente extraño se produce una respuesta apropiada para cada entidad, con el objetivo de controlar la infección; pudimos valorar adecuadamente el papel de los distintos efectores inmunitarios que es vital, no sólo para el diagnóstico de una enfermedad infecciosa, sino para el diseño de procedimientos terapéuticos y vacunas.

Han podido valorar también cómo la evolución de una enfermedad infecciosa implica una serie de interacciones complejas entre el microorganismo y el hospedero. En primer lugar, debe ocurrir la entrada del agente infeccioso y la colonización de los tejidos del hospedero. El microorganismo sobrevivirá o no en dependencia de su

resistencia a los mecanismos inespecíficos y específicos de defensa, y en ocasiones el daño tisular, así como el deterioro funcional pueden ser inducidos no sólo por el agente infeccioso, sino por la propia respuesta del hospedero.

## Bibliografía

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Activación de la célula B y producción de anticuerpos. Capítulo 9. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.212-33.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Anticuerpos y antígenos. Capítulo 3. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ra ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.39-70.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Citoquinas. Capítulo 12. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.275-308.
4. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. El Sistema del Complemento. Capítulo 15. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.348-76.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Inmunidad frente a los microorganismos. Capítulo 16. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p. 379-402.
6. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Mecanismos efectores de las reacciones inmunitarias mediadas por las células T. Capítulo 13. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.309-29.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Procesamiento y presentación del antígeno a los linfocitos T. Capítulo 6. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.124-48.
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Reconocimiento y activación del linfocito T por el antígeno. Capítulo 7. En: *Inmunología Celular y Molecular*. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.149-85.
9. Ochoa R, Leiva T. Mecanismos de defensa frente a las infecciones bacterianas. Capítulo 17. En: Llop A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL, editores. *Microbiología y Parasitología Médicas*. Tomo I. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 147-52.
10. Ochoa R. Bosquejo del sistema inmune en la defensa frente a infecciones. Capítulo 2. En: *Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación*. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
11. Ochoa R. Vacunas. Desarrollo actual y tendencias. Capítulo 3. En: *Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación*. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
12. Ochoa R. Principales técnicas de laboratorio para explorar la inmunidad poblacional. Capítulo 5. En: *Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación*. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
13. Ochoa R. Estrategias de vacunación, la experiencia cubana. Capítulo 7. En: *Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación*. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
14. Ochoa R. Respuesta inmune contra inmunógenos vacunales. Capítulo 1. En: *Bases*

- metodológicas para la evaluación de anticuerpos en ensayos clínicos de vacunas. Ciudad de la Habana: Finlay Ediciones; 2004.
15. Ochoa R. Métodos para la evaluación de anticuerpos inducidos por vacunas. Capítulo 2. En: Bases metodológicas para la evaluación de anticuerpos en ensayos clínicos de vacunas. Ciudad de la Habana: Finlay Ediciones; 2004.
  16. Ochoa R. Sistemas ELISA en ensayos clínicos de vacunas y estudios seroepidemiológicos. Tesis para optar por el Grado de Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2002.

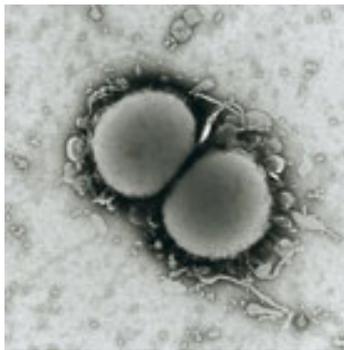
Prevención de la enfermedad meningocócica

## Capítulo 4

### Mecanismos de defensa frente a las infecciones (III). Respuesta inmune contra *Neisseria meningitidis*

#### Introducción

Recordaremos someramente la estructura de este microorganismo atendiendo a su relación con la patogenia y los mecanismos de defensa. *Neisseria meningitidis* es un diplococo encapsulado gramnegativo, perteneciente al género *Neisseria*.



Es una bacteria extracelular ya que es capaz de dividirse fuera de las células del hospedero. Su constitución antigénica es compleja, se clasifica en al menos 13 serogrupos diferentes, de acuerdo con las diferencias estructurales, por lo tanto antigénicas, de sus polisacáridos capsulares, pero se consideran patógenos sólo 6 de ellos: A, B, C, Y, W<sub>135</sub> y X. El polisacárido capsular, como veremos luego, es muy importante en la virulencia.

Los meningococos se clasifican en serotipos y subtipos según la reactividad inmunológica de las proteínas de membrana externa PorA y PorB, estas son porinas que permiten el paso de iones a través de la membrana celular.

Las proteínas de clase 5 (Opa y Opc) tienen un papel importante en la adhesión e invasión a las células del hospedero, al igual que los pili. Entre otras proteínas

Prevención de la enfermedad meningocócica

importantes en su patogenia, destacan varias relacionadas con la obtención del hierro del hospedero lo que facilita su crecimiento.

Las endotoxinas (lipopolisacáridos) de la membrana externa participan en la adherencia y colonización, así como en la patogénesis de la sepsis fulminante y de la meningitis.

### **Mecanismos inespecíficos de defensa contra *Neisseria meningitidis***

La defensa contra *Neisseria meningitidis*, como sucede con otras bacterias extracelulares, requiere de la integridad anatómica y funcional de la barrera de piel y mucosas. Es importante el papel de la fagocitosis por los neutrófilos, monocitos y macrófagos. La resistencia de esta bacteria a la fagocitosis es un determinante de su virulencia.

También la activación del complemento por la vía alternativa (que produce bacteriolisis por el complejo de ataque a la membrana “CAM”, anafilotoxinas y generación de opsoninas), así como la inflamación local inducida no sólo por las anafilotoxinas, sino por las citocinas producidas por macrófagos y otras células estimuladas por endotoxinas, entre las que se destacan el Factor de Necrosis Tumoral (FNT), IL-1 e IL-6.

### **Respuestas inmunitarias frente a *Neisseria meningitidis***

La inmunidad humoral es la principal respuesta protectora contra *Neisseria meningitidis*. La exposición a este agente infeccioso da por resultado la producción de anticuerpos dirigidos contra sus componentes inmunogénicos, también puede iniciar otras respuestas mediadas por linfocitos y macrófagos.

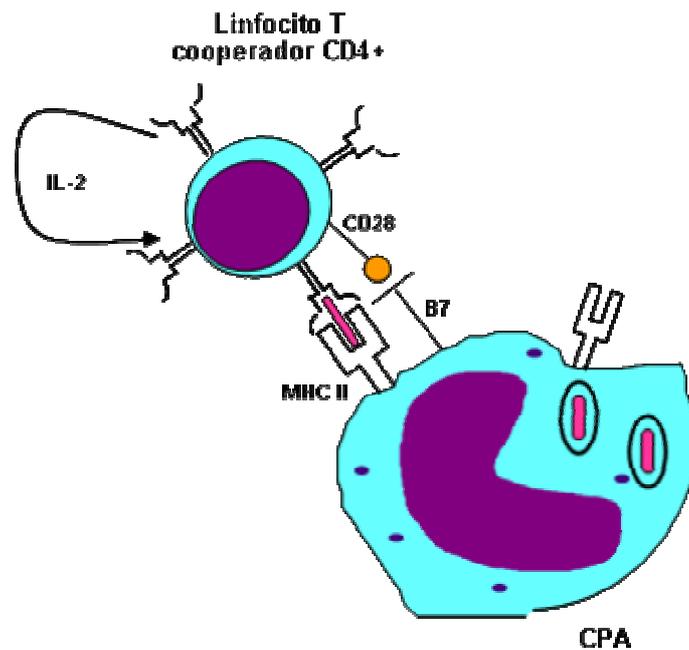
Los anticuerpos protectores incluyen los que facilitan la fagocitosis y la digestión intracelular de los microorganismos (opsoninas), fijan el complemento sérico para dañar cápsulas y membranas (lisinas) y previenen la adhesión a las superficies mucosas (antiadhesinas).

Los polisacáridos capsulares de las paredes celulares de *Neisseria meningitidis* son prototipos de inmunógenos timoindependientes (Ti). Estos estimulan directamente las células B y la obtención de anticuerpos de la clase IgM, sin embargo se producen otros isotipos de inmunoglobulinas, probablemente como resultado de la liberación de citocinas que promueven el cambio entre isotipos de cadenas pesadas, de ahí que la producción de anticuerpos IgG de la subclase IgG2 caracterice la respuesta contra esos

polisacáridos. Estos inmunógenos se han denominado Ti-2 y se ha demostrado en modelos animales que la depleción completa de las células T afecta la respuesta de anticuerpos, por lo que no puede hablarse de timoindependencia absoluta, como la observada contra los lipopolisacáridos.

El polisacárido capsular de *Neisseria meningitidis* serogrupo B es muy poco inmunogénico debido a que guarda similitudes estructurales con las existentes en las membranas de las células neuronales del hospedero.

Para los componentes timodependientes, tales como las proteínas estructurales, es característica la respuesta de células Th, estimuladas por antígenos peptídicos en asociación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II, previa endocitosis de la bacteria y su procesamiento por las células presentadoras de antígeno (CPA).



La presentación antigénica de las células B a las células Th y la liberación de citocinas estimula varios mecanismos efectores:

Prevención de la enfermedad meningocócica

1. Producción de anticuerpos de clase IgG, isotipo característico de la respuesta secundaria, que opsonizan las bacterias y favorecen la fagocitosis.
2. Anticuerpos IgM e IgG, que activan el complemento y llevan a la producción del CAM, de acción microbicida y a la liberación de productos que son mediadores en la inflamación aguda y de opsoninas que promueven la fagocitosis. La función lítica del CAM es muy importante en las infecciones por *Neisseria*. Por ejemplo, las deficiencias en los últimos componentes del complemento, C5 al C8, están asociadas con una alta susceptibilidad a las infecciones por este microorganismo, pero menos con otras infecciones bacterianas. Está demostrado que la presencia de anticuerpos bactericidas en el suero se relaciona con la protección contra la enfermedad meningocócica.
3. Los anticuerpos IgA, presentes en el tracto respiratorio son muy importantes para prevenir la colonización de *Neisseria meningitidis*. La IgA tiene poca importancia en la inmunidad humoral sistémica, pero desempeña un papel clave en la inmunidad de mucosa, debido a que puede ser selectivamente transportada a través de las mucosas, donde es capaz de inhibir la adhesión.

La función efectora de los linfocitos Th está mediada por citocinas que estimulan la secreción de anticuerpos, inducen inflamación local e incrementan la actividad fagocítica y microbicida. El interferón gamma y el FNT son las principales citocinas responsables de la activación de macrófagos y del proceso inflamatorio. Otras citocinas son importantes para la secreción y el cambio de clase de anticuerpos.

### **Resistencia de *Neisseria meningitidis* a los mecanismos de defensa del hospedero**

Se ha relacionado la virulencia de *Neisseria meningitidis* con diversos mecanismos de evasión que favorecen la invasión y colonización de los tejidos.

Entre estos, se destaca el papel de la cápsula, que no sólo está relacionada con la colonización de la nasofaringe y la transmisión, sino que protege al meningococo de la desecación, le confiere resistencia a la fagocitosis, opsonofagocitosis y la lisis mediada por complemento. Este microorganismo se multiplica en el líquido cefalorraquídeo por ser pobre en opsoninas.

La variabilidad estructural del polisacárido capsular, así como de las proteínas que individualizan los diferentes serogrupos, serotipos y subtipos de *Neisseria meningitidis* les confieren resistencia a los mecanismos específicos de defensa. Los pili son también

heterogéneos desde el punto de vista antigénico. Las cadenas alfa de los lipopolisacáridos son idénticas a los antígenos I/i humanos, ejemplo del mimetismo molecular como táctica de escape a los mecanismos específicos de defensa.

La producción de IgA proteasas impide la acción de la IgA secretora y facilita su adherencia a las células no ciliadas y su penetración por endocitosis.

### **Vacunas contra *Neisseria meningitidis***

*Neisseria meningitidis* de los serogrupos A, C, Y, W<sub>135</sub> cuentan con vacunas seguras y eficaces basadas en sus polisacáridos capsulares. Sin embargo, las no conjugadas a una proteína portadora, no son adecuadamente inmunogénicas en niños pequeños, teniendo en cuenta que no son capaces de inducir una respuesta timodependiente clásica. Estas vacunas aunque se caracterizan por estimular la producción de anticuerpos de clase IgG2, no inducen memoria inmunológica, tienen poco efecto sobre el estado de portador y la duración de la protección es de alrededor de 3 años. La conjugación química de los polisacáridos con moléculas proteicas portadoras les confiere un carácter de timodependencia absoluta, por tanto memoria inmunológica y se produce una mayor cantidad de anticuerpos bactericidas de elevada afinidad, predominantemente de las clases IgG1 e IgG3; la duración de la respuesta es mayor y su aplicación incide favorablemente sobre el estado de portador.

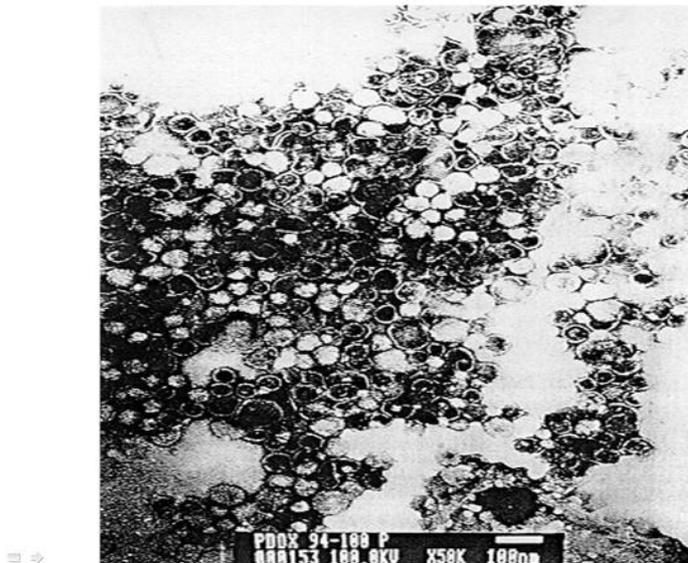
#### **Principales diferencias entre vacunas de polisacáridos**

<b>Categorías</b>	<b>No conjugadas (T-independientes)</b>	<b>Conjugadas (T-dependientes)</b>
Memoria	NO	SI
Intensidad de la respuesta	Menor	Mayor
Duración	Menor	Mayor
Isotipo de anticuerpos	IgG2 - IgM	IgG1, IgG3
Afinidad	Menor	Mayor
Inmunidad comunitaria	NO	SI
Hiporrespuesta	Posible	NO
Edad de aplicación	Mayor de 2 años	Menor de 2 años

Prevención de la enfermedad meningocócica

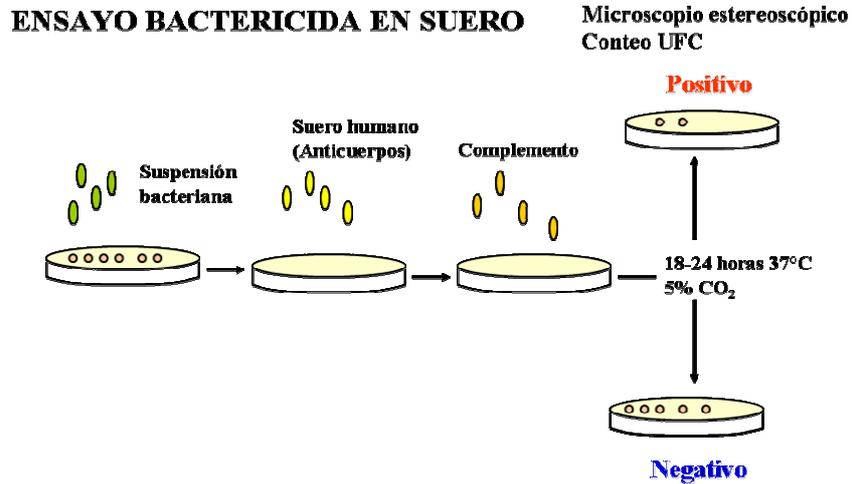
Al ser el polisacárido B poco inmunogénico, se han seguido diversas estrategias basadas en la respuesta inmune contra diversas proteínas del microorganismo. En el Instituto Finlay de Cuba se desarrolló VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>, primera vacuna contra el meningococo B, basada en vesículas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* serogrupo B y que incluye, además, el polisacárido capsular de meningococo C. Entre las proteínas que incluye se encuentran PorA, PorB, Opa, Opc, Tbp, NspA, así como proteínas de alto peso molecular. Fue licenciada en 1989 y ha sido usada exitosamente en el control de epidemias en Cuba, Brasil, Colombia y Uruguay. Desde 1991 forma parte del Programa Cubano de Vacunación. Nuestra vacuna desarrolla una respuesta inmune clásica tipo Th1, con la inducción de anticuerpos bactericidas y opsonizantes.

#### **Vesículas de membrana externa de VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>**



#### **Métodos serológicos para la evaluación de la inmunidad humoral**

El ensayo bactericida en suero es considerado como la “prueba de oro” para evaluar la inmunogenicidad y la eficacia serológica de vacunas contra *Neisseria meningitidis* (títulos  $\geq 1:8$ ), aunque existe poca correlación en el caso de vacunas compuestas por vesículas de membrana externa.



El Ensayo Bactericida en Sangre Total es un modelo de bacteriemia que evalúa las interacciones de la bacteria y el hospedero. Este modelo es una medida sensible de actividad bactericida, que integra la actividad opsonizante de los anticuerpos, de las opsoninas derivadas de la activación del sistema del complemento, y la fagocitosis ulterior, además de la lisis mediada por anticuerpos y el complemento autógeno. Se ha usado eficazmente para evaluar la respuesta antimeningocócica, siendo una herramienta más sensible que los clásicos ensayos bactericidas en suero.

Además de estos métodos, se emplea el ELISA para cuantificar anticuerpos contra las proteínas de membrana externa. La evaluación de anticuerpos de alta afinidad con la inclusión de iones caotrópicos permite correlacionar esta técnica con la actividad bactericida.

También se han utilizado técnicas para la evaluación de la opsonofagocitosis y la inhibición de la adherencia. La primera se basa en que la ingestión de bacterias y partículas requiere de un contacto íntimo entre éstas y la membrana del granulocito neutrófilo, proceso favorecido por la acción de opsoninas séricas, o bien derivadas del sistema del complemento o inmunoglobulinas de la clase IgG. La opsonofagocitosis determina la presencia adecuada de opsoninas en el suero del individuo. La adherencia de los microorganismos es uno de los factores de virulencia más importante y un paso crítico en la colonización y posterior diseminación. Los mecanismos efectores de la inmunidad de mucosa, fundamentalmente IgA secretoria, están encaminados a impedir la adhesión del microorganismo a sus receptores celulares específicos. La inhibición de la adherencia demuestra la existencia de un apropiado nivel de antiadhesinas.

En este capítulo hemos analizado someramente la respuesta inmune contra *Neisseria meningitidis* e introducimos el tema de las vacunas para su prevención, las que serán abordadas a profundidad en el capítulo siguiente.

## Bibliografía

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, editores. Inmunidad frente a los microorganismos. Capítulo 16. En: Inmunología Celular y Molecular. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000. p.379-402.
2. Girard MP, Pierre M, Aguado MT, Paule M,. A review of vaccine research and development: Meningococcal disease. *Vaccine* 2006;24: 4692-700.
3. Martínez I. Neisserias y Moraxella catarrhalis. Capítulo 24. En: Llop A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL, editores. Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo I. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 217-38.
4. Ochoa R, Leiva T. Mecanismos de defensa frente a las infecciones bacterianas. Capítulo 17. En: Llop A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL, editores. Microbiología y Parasitología Médicas. Tomo I. Ciudad de La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001. p. 147-52.
5. Ochoa R. Bosquejo del sistema inmune en la defensa frente a infecciones. Capítulo 2. En: Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
6. Ochoa R. Estrategias de vacunación, la experiencia cubana. Capítulo 7. En: Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
7. Ochoa R. Métodos para la evaluación de anticuerpos inducidos por vacunas. Capítulo 2. En: Bases metodológicas para la evaluación de anticuerpos en ensayos clínicos de vacunas. Ciudad de la Habana: Finlay Ediciones; 2004.
8. Ochoa R. Principales técnicas de laboratorio para explorar la inmunidad poblacional. Capítulo 5. En: Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
9. Ochoa R. Respuesta inmune contra inmunógenos vacunales. Capítulo 1. En: Bases metodológicas para la evaluación de anticuerpos en ensayos clínicos de vacunas. Ciudad de la Habana: Finlay Ediciones; 2004.
10. -Ochoa R. Sistemas ELISA en ensayos clínicos de vacunas y estudios seroepidemiológicos. Tesis para optar por el Grado de Doctor en Ciencias Médicas. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2002.
11. Ochoa R. Vacunas. Desarrollo actual y tendencias. Capítulo 3. En: Inmunoepidemiología y Estrategias de Vacunación. Ciudad de La Habana: Finlay Ediciones; 2005.
12. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369(9580):2196-210.
13. Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31(1):3-14.

## Capítulo 5

### Vacunas contra la enfermedad meningocócica

#### Introducción

La enfermedad meningocócica (EM) constituye aún un problema de Salud Pública en muchas regiones del mundo, de los 13 serogrupos en los que se clasifica *Neisseria meningitidis*, cinco causan más del 90% de los casos; los serogrupos A, B, C, Y y W<sub>135</sub>. El meningococo del serogrupo A es de todos ellos el más propenso a causar grandes epidemias cuyas cifras llegan a ser enormes, por solo citar un ejemplo, durante 1996 la epidemia en el África Subsahariana abarcó 200 000 casos y de seguro hay un subregistro, y de ellos más de 20 000 muertos, las tasas pueden alcanzar, en determinadas regiones y países, las monstruosas cifras de 1 000 casos por 100 000 habitantes y la letalidad alcanzar entre el 10-20%. Este serogrupo también ha estado y está presente en China, India, Mongolia, Nepal y Rusia.

El serogrupo W<sub>135</sub> ha sido causa de brotes en Asia y África, sobre todo en Arabia Saudita y Burkina Faso, a partir de estos lugares se ha diseminado por diferentes países. En el año 2000 se registraron brotes por W<sub>135</sub> en varios países europeos (Inglaterra, Francia, Alemania, Bélgica, Suiza, Noruega, Finlandia, Holanda y Suecia), luego de una peregrinación islámica.

El serogrupo B es el principal agente causal de prolongadas y crecientes situaciones endémicas en países industrializados, aunque también ha causado epidemias en Brasil, Cuba, Chile, Noruega, Argentina, Colombia y Nueva Zelanda.

En Norteamérica entre el 30-65% de los casos de EM son causados por el serogrupo B, dependiendo del grupo étnico y país, en esta región coexisten como causas de EM los serogrupos C y Y. También en Suramérica, pero en una mayor proporción, la causa principal de la EM es debida al serogrupo B, aunque es importante la infección por el meningococo C.

En Europa la EM esta causada fundamentalmente por el serogrupo B y el C, no obstante la situación varía de país a país y por subregiones.

Para hacer más compleja la situación epidemiológica también circulan en todo el planeta diferentes serotipos y subtipos de meningococos del serogrupo B.

<b>Enfermedad meningocócica problema de salud global</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alrededor de 200 000 personas mueren anualmente de meningitis bacteriana (<i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>)</li><li>• Sólo por meningitis meningocócica se detectan anualmente alrededor de 350 000 casos con 50 000 muertes.</li><li>• El meningococo A es responsable de grandes epidemias en el llamado “cinturón de la meningitis” en África, que comprende 21 países con aproximadamente 400 millones de personas en riesgo. Epidemias de 250–1 000 / 100 000 habitantes con un 10 – 20% de letalidad.</li><li>• El serogrupo W<sub>135</sub> se relaciona con el peregrinaje a los sitios sagrados islámicos.</li><li>• Los serogrupos B y C son responsables de enfermedad endémica, aunque también causan epidemias.</li></ul>

### **Primeras medidas profilácticas y primera generación de vacunas antimeningocócicas**

Desde antes de conocerse la etiología de la enfermedad meningocócica, lo cual ocurrió en 1887 y apenas se individualizó clínicamente, se trató de aplicar las primeras medidas profilácticas, primero de tipo sanitario y ya en 1906 se comenzó a aplicar la seroterapia, así como tratamientos locales nasofaríngeos a los portadores, así como intentos de quimioprofilaxis. Todos resultaron de variable resultado final y dudosa eficacia.

No se conocía en ese momento la estructura antigénica de los meningococos y el potencial papel en la virulencia o en la inducción de una respuesta protectogénica de cada uno de sus componentes, sin embargo, de manera intuitiva se intentó provocar una respuesta inmune protectora usando primero el germen completo con toda su carga.

Los meningococos están constituidos por una cápsula de naturaleza polisacáridica la cual es la base de su clasificación en 13 serogrupos. Debajo de esa cápsula está la

membrana externa constituida por proteínas, varias de ellas, mayoritariamente expresadas, provocan la reacción serológica que permite clasificar los serotipos y subtipos, también existen otras numerosas proteínas con importantes funciones, ensambladas en la bicapa proteolipídica de la membrana externa, en la cual también están presentes los LPS o endotoxinas responsables de la mayor parte de las reacciones tóxicas. Otras estructuras como los pilis y moléculas de adhesión tienen propiedades para fijar a estos gérmenes a la mucosa nasofaríngea.

Los primeros intentos de vacunas contra *N. meningitidis* se realizaron a principios del siglo y fue Davis (1907) el precursor, con una autoinoculación subcutánea de gérmenes inactivados que le produjo severas reacciones. Esa primera generación vacunal consistía en suspensiones de meningococos completos inactivados por calor y eran por tanto fuertemente reactogénicos. En 1912 Sophian y Black inmunizaron a 10 estudiantes de medicina con este tipo de vacuna, empleando un esquema de tres dosis. Greenwood (1917), usando una vacuna similar, pero polivalente, vacunó en Inglaterra a 4 000 personas, aunque no pudo demostrar una reducción significativa de la tasa de ataque de la enfermedad. Los mejores resultados se obtuvieron en 1917 al vacunar 4 700 soldados en Estados Unidos de América (EUA); se estimó una eficacia superior a 80% pero de corta duración. En general, esta generación de vacunas inactivadas era altamente reactogénica, no se pudo evidenciar consistencia ni eficacia y no se generalizó su uso.

### **Segunda generación de vacunas antimeningocócicas, basadas en polisacáridos capsulares**

Los estudios de Rake, que establecieron la naturaleza de la cápsula polisacáridica de los meningococos y su papel en la generación de respuesta del huésped, vinculados con los detallados estudios en portadores, debieron haber conducido en aquel momento a estudios de vacunas sobre esta base; estos trabajos se publicaron en 1934, pero no hubo interés y financiación para seguir adelante, pues se acababan de descubrir las sulfonamidas y su impacto sobre las infecciones era dramático. Sólo en 1945 Kabat y colaboradores prepararon la primera vacuna de polisacárido capsular A, denominado entonces de tipo I, que no fue exitosa pues el polisacárido se había degradado a un peso molecular (PM) por debajo de 50 000. Hoy se sabe que el PM mínimo debe ser de 100 000 D.

Goldschneider, Gotschlich y Artenstein (1969) consolidaron con sus estudios el establecimiento de la inmunidad humana frente a los polisacáridos capsulares y la relacionaron con la capacidad bactericida específica del suero.

#### Prevención de la enfermedad meningocócica

En 1969 Gotschlich y colaboradores obtuvieron la primera vacuna antimeningocócica monovalente contra el serogrupo C y esta fue la primera que se usó masivamente. Su vacuna estaba constituida por polisacáridos capsulares del serogrupo C purificado, con muy baja contaminación de proteínas, ácidos nucleicos y endotoxinas (<1%) y con un PM >1 000 000. Se demostró la capacidad de este preparado para inducir en el humano anticuerpos bactericidas específicos con un pico máximo a las dos semanas de la inoculación. En la siguiente tabla se muestran los resultados de un grupo representativo de estudios de eficacia de la vacuna antimeningocócica de *N. meningitidis* del serogrupo C basada en polisacárido capsular purificado.

#### Estudios de eficacia de vacunas de polisacáridos contra meningococo del serogrupo C

País	Año	Edad	Seguimiento	Vacunados (Controles)	Eficacia %	Autores
EUA	1969	Reclutas	8 semanas	13 763 (54 309)	89,6	Artenstein y cols, 1970
EUA	1969-70	Reclutas	8 semanas	14 482 (60 172)	88,1	Gold y Artenstein, 1971
EUA	1970	Reclutas	8 semanas	3 018 (3 018)	100	Devine y cols, 1970
Brasil	1972-74	6-23 meses	No consta	39 674 (39 551)	12,2	Taunay y cols, 1974
Brasil	1972-75	24-35 meses	No consta	27 580 (27 636)	54,9	OMS, 1976

En el estudio de Sao Pablo (Taunay y cols, 1974), que se realizó a doble ciegas, se pudo evidenciar que esta vacuna de polisacárido capsular purificado no protege adecuadamente a niños por debajo de 24 meses (2 años de edad).

Deben tenerse en cuenta los conocimientos de capítulos anteriores sobre la naturaleza timoindependiente de los polisacáridos y que los niños pequeños no tienen

esa capacidad de respuesta. Otros estudios sugieren que la respuesta a estas vacunas en los niños no persiste más allá de los dos años, siendo más duradera en los adultos.

Por otra parte, se ha reportado hiporrespuesta al reinmunizar niños de 18 meses, previamente vacunados a los 3 meses de edad. Por todo ello esta vacuna de polisacáridos purificados se usa principalmente en el control de brotes epidémicos causados por este serogrupo.

También fue Gotschlich en 1969 quien obtuvo los polisacáridos capsulares del serogrupo A con calidad vacunal y sus principales resultados de eficacia en estudios controlados pueden observarse a continuación.

#### **Estudios de eficacia de vacunas de polisacáridos contra meningococo del serogrupo A**

<b>País</b>	<b>Año</b>	<b>Edad</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Vacunados (Controles)</b>	<b>Eficacia %</b>	<b>Autores</b>
Nigeria	1971	5-15 años	No consta	7 187 (7 239)	61,1	Sanborn y cols, 1972
Egipto	1971-73	6-15 años	19 meses	62 295 (62 054)	100	Wahdan y cols, 1973
Egipto	1973-75	6-15 años	Dos años	88 263 (88 383)	66,6	Wahdan y cols, 1977
Sudan	1973	Todas las edades	16 semanas	10 891 (10 749)	100	Erwa y cols, 1973
Finlandia	1974	Reclutas	9 meses	16 458 (20 748)	88,5	Mäkelä y cols, 1975
Finlandia	1974-75	3 meses - 5 años	Un año	49 295 (48 977)	100	Peltola y cols, 1977
Burkina Faso	1973	Todas las edades	20 meses	17 300 (25 700)	100	Ettori y cols, 1977
Mongolia	1974-75	0-8 años	6 meses	60 188 (120 412)	97	Jamba y cols, 1979

Por otra parte, diversos estudios han demostrado la elevada termosensibilidad de este polisacárido A, el cual puede degradarse y perder sus propiedades inmunogénicas, por lo que debe conservarse a  $-20^{\circ}\text{C}$ .

## Prevención de la enfermedad meningocócica

Peltola y colaboradores en Finlandia, al estudiar durante una epidemia la eficacia de esta vacuna en niños de 3 meses a 5 años de edad, y Lepow y colaboradores en 1977, demostraron que la protección se extendía hasta los 4 años después de la vacunación y que a diferencia con la vacuna contra el serogrupo C, las inmunizaciones de refuerzo aumentaban relativamente la respuesta. Lo anterior avala a esta vacuna para ser indicada en el control de formas endémicas y epidémicas de la EM causada por el serogrupo A.

Motivado por los cambios en la epidemiología, debido a la aparición de brotes y epidemias causadas por los serogrupos A y C simultáneamente, se planteó la pertinencia de vacunas combinadas A/C. Los primeros lugares en requerir su aplicación fueron Brasil y África. Esta vacuna se comportó de manera equivalente a como lo hacían las monovalentes de ambos serogrupos.

Los cambios epidemiológicos continuaron y en la década de los años de 1970 aumentó en varios países Europeos y EUA la circulación de los serogrupos Y y W<sub>135</sub>, llegando en algunas ciudades a representar de conjunto hasta el 50% de todos los casos diagnosticados. Sobre esta base se impulsó el trabajo de las correspondientes vacunas. En el año 1977, Farquhar y colaboradores lograron la vacuna de polisacárido del serogrupo Y que se pudo más tarde formular como trivalente (A/C/Y) y en 1981 Griffiss y colaboradores obtuvieron la vacuna Y/W<sub>135</sub> que permitió finalmente obtener la tetravalente (A/C/Y/W<sub>135</sub>), la cual se probó por primera vez en 1982. Esta vacuna en varios estudios resultó ser igualmente inmunogénica y segura como sus componentes por separado.

En algunos lugares coexisten los diferentes serogrupos como agentes causales de EM y es en esas regiones donde está indicada principalmente esta formulación. También se recomienda su empleo profiláctico en los individuos con defectos del sistema del complemento, sobre todo los de sus componentes terminales, para los pacientes esplenectomizados y para viajeros a lugares endémicos o amenazados por brotes o epidemias.

Se ha recomendado, además, añadir esta vacuna como parte de la intervención en el manejo de los contactos, en brotes, añadido a la quimioprofilaxis y en los reclutas militares al ingreso a su vida de campamento. No se conoce su potencial teratogénico, aunque en millones de dosis aplicadas en situaciones epidémicas no se ha reportado ningún daño sobre el feto.

Podemos concluir que las vacunas basadas en polisacáridos capsulares purificados son buenas en los adultos y niños mayores de dos años, sin embargo es una gran

limitación que no sean buenos inmunógenos en los niños menores de dos años de edad, los de mayor riesgo en contraer la enfermedad.

<b>Vacunas de Polisacáridos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ninguna de las formulaciones existentes ofrece protección contra todos los serogrupos.</li><li>• Han estado disponibles y a precios asequibles por más de 30 años pero no se han usado en la medida necesaria.</li><li>• Los polisacáridos puros en su forma nativa son timoindependientes y no son buenos inmunógenos en niños de menos de dos años de edad. No inducen respuesta de memoria.</li><li>• Pocos productores locales, muy pocos precalificados por OMS.</li></ul>

### **Tercera generación de vacunas antimeningocócicas, basadas en polisacáridos capsulares conjugados a proteínas portadoras**

Basados en la experiencia positiva obtenida con las vacunas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* b en su capacidad de resolver todas las limitaciones de la timoindependencia de los polisacáridos puros, se desarrolló una nueva generación de vacunas antimeningocócicas.

Las compañías Chiron y Wyeth desarrollaron vacunas conjugadas del polisacárido del serogrupo C, usando como proteína portadora el toxoide diftérico modificado genéticamente CRM197, mientras que la compañía Baxter hizo lo mismo, usando como portador al toxoide tetánico. Estas vacunas fueron introducidas al uso de Salud Pública por primera vez en 1999 en el Reino Unido, y han demostrado seguridad y eficacia. Han reducido en más del 90% los números de casos y muertes y el índice de portadores en el 66%; se observó también una reducción del 70% de casos en individuos no vacunados, seguramente motivado por el impacto sobre la transmisión.

La firma Sanofi-Pasteur ha concluido el desarrollo y hecho disponible una vacuna tetravalente conjugada (MCV4), la cual ha sido registrada en EUA para su empleo en personas de 11 a 55 años de edad y esperan obtener la licencia para niños entre 2 y 10 años. Su problema es el alto precio. Otras vacunas conjugadas están en desarrollo, por ejemplo, la Wyeth ha llevado hasta fase III una vacuna combinada 9-valente de *Streptococcus pneumoniae* y monovalente antimeningococo C, en estudios anteriores

(Fase II) se reportó que la respuesta contra este serogrupo no era tan potente como contra la formulación monovalente.

**“Herd immunity”, “Inmunidad de Rebaño”  
o “Inmunidad Comunitaria”**

La efectividad de una vacuna depende de la calidad, intensidad y memoria o mantenimiento en el tiempo de la respuesta del sistema inmune que desarrolla el vacunado frente a los componentes activos de la vacuna y por lo tanto de la generación de mediadores de la respuesta humoral y celular, es decir anticuerpos y células T específicas, incluidas las de memoria. Esa es la respuesta individual a la vacunación, pero también ocurre en términos de la comunidad, ya que mientras mayor sea la proporción de personas vacunadas y que estén protegidas total o parcialmente frente a la infección, entonces se hará más difícil que un enfermo en estado infectante o un portador entre en contacto con un susceptible a ser infectado, es decir la vacunación actúa contra la diseminación de la infección. Esta “inmunidad comunitaria” es indirecta y protege a individuos no vacunados, es una consecuencia de la capacidad de la vacuna empleada de intervenir en los mecanismos de transmisión, eliminando portadores, o simplemente, disminuyendo el número de personas susceptibles de ser enfermos, entonces disminuye la probabilidad de que un susceptible entre en contacto con un sujeto infectante.

Se ha determinado el “umbral de inmunidad comunitaria” que se requiere según enfermedad y vacuna en cuestión para lograr interrumpir la transmisión de dicha enfermedad y se expresa en términos de porcentaje de la población que tiene que ser vacunada para alcanzar dicho objetivo.

Algunas vacunas, como la antitetánica, no inducen “inmunidad comunitaria”, es decir solo se protegen las personas inmunizadas.

No se debe confundir el concepto de “inmunidad comunitaria” con el de “inmunidad por contacto”, en este último caso se trata de la protección conferida de un sujeto vacunado a otro no vacunado, como sucede con la vacuna de Sabin de la polio.

Actualmente está en marcha una interesante iniciativa conocida como WHO-PATH del “Meningitis Vaccine Project” [MVP] para hacer asequible y barata la vacuna conjugada contra el serogrupo A sobre todo para los países del “cinturón de la meningitis” en África. En dicha iniciativa se asocian SynCo BioPartner de Holanda que suministrará el polisacárido A, el SERUM Institute de la India que suministrará el toxoide tetánico que se usará como proteína portadora y el centro de investigaciones público de EUA, CBER/FDA que diseñará los conjugados.

Con la misma intención el Instituto Finlay, de Cuba produce VAX-MEN-AC<sup>®</sup> y, además, junto con Biomanguinhos, de Brasil, están produciendo y comercializando a precios asequibles a las organizaciones internacionales y a los gobiernos africanos, otras vacunas de polisacáridos A y C purificados en un primer paso, y se planea continuar hacia las vacunas conjugadas en el futuro próximo. Las instalaciones de fabricación de estas vacunas en el Instituto Finlay han recibido muy buenas calificaciones de las inspecciones correspondientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

### **Vacunas antimeningocócicas contra el serogrupo B**

Frente al serogrupo B no funciona el empleo de vacunas basadas en los polisacáridos de la cápsula, ya que la cápsula polisacáridica del serogrupo B está constituida por un polímero de ácido síalico; ácido N-acetil neuramínico con enlaces  $\alpha(2-8)$ , que es estructuralmente idéntico al que forma parte de los gangliósidos cerebrales y moléculas de adhesión [NCAM] en el tejido neural, sobre todo del periodo embrionario o del recién nacido, razón por la cual se considera homólogo de un autoantígeno y por lo tanto es tolerado por el sistema inmune, lo que significa que normalmente no se obtiene respuesta o esta es transitoria y de tipo IgM y conlleva el riesgo de enfermedad autoinmune.

Si bien no se ha podido demostrar este tipo de autoagresión en los animales experimentales vacunados, tampoco han funcionado los múltiples intentos de desarrollar vacunas basadas en esta estrategia. No obstante, aún existen grupos científicos que intentan separar posibles autoepítopes de otros que pudieran ser protectogénicos.

<b>Vacunas contra meningococo B</b>	
I. Basadas en inmunógenos capsulares	-Polisacárido B puro -Polisacárido B conjugado o modificado
II. Inmunógenos no capsulares	Proteínas y LPS subcapsulares

Recientemente se ha realizado la primera evaluación clínica en voluntarios humanos, por Bruge y colaboradores (2004). En esta vacuna experimental de Sanofi-Pasteur, los investigadores evaluaron como antígeno principal el polisacárido capsular del serogrupo B, al cual se le sustituyó químicamente los grupos N-acetilos por grupos N-propionilos, sin embargo, aunque hubo respuesta inmune, los anticuerpos no poseían capacidad bactericida.

### **Situación actual de los candidatos vacunales de polisacárido B**

- El polisacárido B es inmunógeno T- independiente, no induce memoria inmunológica.
- Tiene homología estructural con moléculas neurales de adhesión celular (NCAM) por lo que existe el temor de inducción de patología autoinmune.
- Las vacunas de polisacárido B conjugados han inducido respuesta inmune en modelos animales, sin detectar reacciones adversas.
- El mayor temor con estas vacunas siguen siendo su seguridad.

Numerosos antígenos subcapsulares se han empleado como candidatos vacunales específicos contra el serogrupo B: los LPS o endotoxinas, los pili, pero fundamentalmente las proteínas de la membrana externa (PME) mediante la estrategia de vesículas completas o mediante la obtención de proteínas recombinantes.

De todas estas direcciones de trabajo la más exitosa ha sido la basada en las PME en forma de vesículas de proteínas de la membrana externa (VME), y dentro de ellas, la noruega Folkehelsa (luego llamada MenBvac<sup>®</sup>) y la vacuna cubana VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>. Esta última fue la primera en alcanzar un Registro Médico Sanitario, inicialmente en Cuba (1987) y después en otros 15 países, y de producirse a escala industrial.

La vacuna antimeningocócica BC del Instituto Finlay (VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>) está basada en proteínas de la membrana externa de una cepa seleccionada y lípidos, ensamblados como proteoliposomas y coformulados con polisacárido capsular del serogrupo C, resultando en una muy estable y consistente vacuna antimeningocócica bivalente contra los serogrupos B y C. Esta vacuna no contiene polisacárido capsular del serogrupo B y su capacidad protectogénica está basada en una respuesta de anticuerpos específicos contra PME, tales como PorA, PorB, C5a, Opc, Tbp, NspA, HMWP y contra LPS, los cuales poseen capacidad bactericida, opsonizante y antiendotóxica. La protección obtenida es superior a los niveles de actividad

bactericida, lo cual nos hace pensar que participan además otros mecanismos; debemos destacar que induce un patrón Th1 de citocinas.

En la siguiente tabla se muestra la comparación de las tres vacunas candidatas que más avanzaron y la superioridad de la cubana, única en lograr el nivel de eficacia necesario [ $>80\%$ ] para su Registro Médico Sanitario, su producción industrial y su empleo masivo.

### Ensayos de eficacia de vacunas contra el meningococo B

Compañía (país)	Lugar (Fecha)	Estudio	Esquema	Eficacia (edad / años)
Instituto Finlay (Cuba)	Cuba (1987-1989)	Doble ciego placebo-vacuna controlado	2 x 50 $\mu\text{g}$	83% (10-16)
Wrair (EUA)	Chile (1987-1989)	Doble ciego placebo-vacuna controlado	2 x 100 $\mu\text{g}$	39% (1-4) 70% (5-21)
NIPH (Noruega)	Noruega (1988-1991)	Doble ciego	2 x 25 $\mu\text{g}$	57% (14-16)

Esta vacuna se usó masivamente en Cuba durante los años 1980 y controló la epidemia que azotó al país en esa época (tasas de incidencia superiores a 14 x 100 000 habitantes y mayores a 100 x 100 000 habitantes en los menores de un año de edad). Posteriormente se incorporó al Programa Nacional de Inmunización. La tasa de incidencia global de la enfermedad en los últimos años es tan sólo de 0,1 x 100 000 habitantes, inferior incluso que en el período preepidémico. También ha sido empleada extensamente en otros países como Brasil, Colombia y Argentina.

VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> ha demostrado su seguridad y efectividad después de la aplicación de más de 60 millones de dosis (alrededor de 40 millones en niños pequeños). Durante 20 años ha sido la única disponible comercialmente para combatir la enfermedad meningocócica causada por el serogrupo B. En la tabla siguiente se muestra una selección de los resultados de la evaluación de su aplicación en diferentes escenarios con circulación de cepas de *N. meningitidis* homólogas, pero también heterólogas (cepas de meningococo B diferentes a la usada en la vacuna cubana) y es fácilmente comprobable el resultado de protección alcanzado con el empleo de un esquema de dos dosis.

**Evaluación de terreno de la vacuna VA-MENGOC-BC®**

<b>País / Región (Fecha)</b>	<b>Estudio</b>	<b>N (edad)</b>	<b>Eficacia o Efectividad %</b>	<b>Cepas circulantes</b>
Colombia / Antioquía (1990-1995)	De cohorte prospectivo	15 411 (3 meses-5 años) 2 201 (adultos)	98	Homólogas
Cuba / 7 provincias (1987-1989)	Ensayo controlado con placebo, aleatorizado a doble ciego	106 251 (10-16 años)	83	Homólogas
Brasil / Santa Catarina (1990-1992)	De cohorte retrospectivo	232 022 (3 meses-4 años)	68	Heterólogas
Brasil / Sao Paulo (1990-1991)	Caso-Control retrospectivo	2 500 000 (3 meses-6 años)	47 (2-4 años) 74 (>4 años)	Heterólogas
Brasil / Río de Janeiro (1990-1992)	Caso-Control retrospectivo	1 025 000 (6 meses-9 años)	53 (<2 años) 77 (2-3 años) 80 (4-9 años)	Heterólogas
Cuba / 14 provincias (1989-1994)	Caso-Control retrospectivo. Evaluación del impacto	866 148 (3 meses-4 años)	87,7	Homólogas

Tozudamente, una parte de la literatura científica no ha realizado una justa valoración del aporte y potencialidad del empleo de esta vacuna en el combate de la EM, incluso al mencionar las vacunas existentes contra *N. meningitidis* han dicho expresamente que no existe ninguna contra el serogrupo B, pensamos que se ha dejado de usar en circunstancias donde hubiera podido contribuir a salvar vidas, aunque también creemos que puede ser perfeccionada.

Recientemente, ante una epidemia en Nueva Zelanda causada fundamentalmente por una cepa B:4:P1.7-2.4, el Instituto Nacional de Salud Pública de Noruega [NIPH] asociada con Chiron y el Instituto Finlay de Cuba, junto con Glaxo SmithKline (GSK) desarrollaron vacunas a la medida "Tailor Made", incorporando la cepa epidémica de

Nueva Zelanda y nuestras respectivas tecnologías que aunque son diferentes, tienen en común que están basadas en VME.

Ambas variantes fueron desarrolladas y demostraron seguridad e inmunogenicidad. Las autoridades de Nueva Zelanda decidieron usar la vacuna de Chiron (MenNZB™) y finalmente se ha aplicado en ese país. Aunque aún esta vacuna no tiene el nivel de masividad en su empleo y la experiencia acumulada en diferentes escenarios epidemiológicos como la que tiene la cubana VA-MENGOC-BC®, ha demostrado que la tecnología de VME es la única asequible actualmente contra *N. meningitidis* serogrupo B.

### Otros enfoques para el desarrollo de vacunas contra el meningococo B

- Basadas en PME: Clase 1 mono y polivalentes, Tbp, Clase 5 Opa – Opc, NspA.
- LPS detoxificados.
- Empleo de la vía mucosal.
- Obtenidas por “Vacunología Reversa”, seleccionando inmunógenos conservados en diferentes serotipos.

### Tendencias futuras en las vacunas antimeningocócicas

Se mantienen los intentos de usar el polisacárido B capsular modificado químicamente, eliminándole los epítopes que pudieran causar las reacciones inmunopatológicas que se temen y buscando que los anticuerpos producidos resulten específicos y bactericidas contra todas las cepas del serogrupo B.

No se han abandonado tampoco y siguen activas en el desarrollo clínico las vacunas recombinantes, algunas de ellas basadas en proteínas principales de subtipos como en el caso de la vacuna hexavalente del Instituto Bilthoven de Holanda, RIVM, la cual ha tenido problemas con el balance entre sus componentes y la respuesta obtenida. Continúa el desarrollo de vacunas basadas en proteínas recombinantes, seleccionadas por sus funciones en el meningococo, por ejemplo, las proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro en la bacteria.

La obtención de una nueva generación de vacunas antimeningocócicas de más amplio espectro protector contra la diversidad de serotipos y subtipos del serogrupo B, pudieran estar basadas en PME, seleccionadas con la integración de la genómica-

proteómica, la vacunología reversa y las más modernas tecnologías de formulación-adyuvación. Las VME pueden ser usadas, además, como receptoras de las nuevas proteínas obtenidas a partir de su búsqueda “*in silico*” en el genoma y el sufaceoma en el camino hacia formulaciones más universales. Mientras tanto, la tecnología proteoliposómica seguirá siendo empleada para obtener vacunas “a la medida” para diferentes escenarios epidemiológicos.

Actualmente, están terminando su desarrollo preclínico o en la fase inicial de estudios clínicos algunos de esos “antígenos derivados del genoma”, por parte de varias compañías tales como Chiron, GSK y Sanofi-Pasteur. En Cuba colaboran el Instituto Finlay y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, para encontrar antígenos que estén bien representados en todas o casi todas las cepas del serogrupo B causantes de brotes y epidemias.

Con la integración a esta formulación de amplio espectro del serogrupo B de los antígenos polisacáridicos de los demás serogrupos de *N. meningitidis*, conjugados a portadores proteicos, se conseguirán formulaciones más universales en dependencia de las necesidades epidemiológicas. Es poco probable que sea obligatorio contar con una formulación PANMENINGÍTICA que tenga incluidos todos los serogrupos, ya que hasta ahora no existen lugares con semejante circulación de meningococos, sin embargo, sí es probable que convenga combinar varios de ellos.

### **A manera de Conclusión**

Existen vacunas de polisacáridos purificados contra los serogrupos A, C, Y y W<sub>135</sub>, en general a precios asequibles, pero por intereses de compañías y limitaciones de los gobiernos de muchos países, las mismas no están en la cantidad y momento necesario a disposición de los afectados. Vacunas más efectivas contra esos mismos serogrupos, las conjugadas, están licenciadas o en diferentes estadios de desarrollo, pero por intereses comerciales y altos precios no están disponibles para los que más las necesitan. Contrario a lo que se dice, sí existe una vacuna efectiva contra el serogrupo B y es la cubana VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> que se ha usado en brotes y epidemias e incluso en vacunación rutinaria, fundamentalmente en América Latina, con un buen impacto y efectividad. Es cierto que es más alta en los niños pequeños cuando el escenario epidemiológico es de cepas homólogas, pero también se ha demostrado buenos niveles de efectividad en otros escenarios y no es justificado dejar de emplear la vacuna que durante más de 20 años ha sido la única comercialmente disponible contra el serogrupo B.

## Bibliografía

1. Advisory Committee on Immunization Practices. CDC. Meningococcal vaccines. MMWR. 1985;34:255-9.
2. Aguilera JF, Perrocheau A, Meffre C, Hahné S. Outbreak of serigroup W135 meningococcal disease after the Hajj Pilgrimage, Europe, 2000. Emerg Infect Dis. 2002;8:761-7.
3. Al-Mazrou Y, Khalil M, Borrow R, Balmer P, Bramwell j, Lal G, et al. Serologic responses to ACYW135 polysaccharide meningococcal vaccine in saudí children under 5 year of age. Infect Immun. 2005;73 (5):2932-2939.
4. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA, Schneider H and Harkins C. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. N Engl J Med. 1970; 282:417-20.
5. Binkin N, Band J. Epidemic of meningococcal meningitis in Bamato, Mali: epidemiological features and analysis of vaccine efficacy. Lancet. 1982; 2:315-8.
6. Boutriau D, Poolman J, Borrow R, et al. Immunogenicity and safety of three doses of a bivalent (B:4:P 1.19,15 and B:4:P 1.7-2,4) meningococcal outer membrane vesicle vaccine in healthy adolescents. Clinical and Vaccine Immunology. 2007;14(1); 65-73.
7. Bruge J, Bouveret-Le Cam N, Danve B, Rougon G, Schulz D. Clinical evaluation of a group B meningococcal N -propionylated polysaccharide conjugate vaccine in adult, male volunteers. Vaccine. 2004; 22(9-10):1087-96.
8. Campa C, Sierra VG, Gutiérrez MM, Bisset G, García L, Puentes G, Sampedro MC, Sotolongo F, Xochitl Le Riverend E, Galguera M. Método para la obtención de una vacuna de amplio espectro protector contra *Neisseria meningitidis* del serogrupo B y la vacuna resultante. Patente Cubana CU 21888 A1;1989.
9. Campa C, Sierra VG, Gutiérrez MM, Bisset G, García L, Puentes G, Sampedro MC, Sotolongo F, Xochitl LeRiverend E, Galguera M. Method for obtaining a vaccine with wide protective range against group B *Neisseria meningitidis*, the resulting vaccine, gamma globulin and transferfactor. European Patent EP 0301992; 1995.
10. Cochi SL, Markowitz LE, Joshi DD et al. Control of epidemic group A meningococcal meningitis in Nepal. Int J Epidemiol. 1987;16:91-7.
11. Costa EA. On the controversy about the efficacy of the antimeningococcal B vaccine: methodological pitfalls. Cadernos de Saúde Pública. 1995;11(2):332-5.
12. Davis DJ. Studies in meningococcus infections. J Infect Dis. 1907;4:558-81.
13. Devine LF, Pierce WE, Floyd TM et al. Evaluation of group C meningococcal polysaccharide vaccines in marine recruits, San Diego, California. Am J Epidemiol. 1970;92:25-32.
14. Erwa HH, Haseeb MA, Idris AA, Lapeysonie L, Sanborn WR, Sippel JE. A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine; studies in Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *N. meningitidis* group A. Bull World Health Organ. 1973;49:301-305.
15. Etori D, Saliou P, Penaudet J, Stoeckel P. Le vaccine antimeningococcique polysaccharidique du type A; premiers essais controles en Afrique de l'Oest. Med Trop. (Mars) 1977;37:225-30.

Prevención de la enfermedad meningocócica

16. Farquhar JD, Hankins WA, De Sanctis AN, De Meio JL, Metzgar DP. Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C and Y. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1978;157:79-82.
17. Flexner S. Experimental cerebrospinal meningitis and its treatment. *JAMA* 1906;47:560-6.
18. Galguera M, Sierra G, Martínez E, Campa C, Almeida L, Le Riverend E, Pérez E. Utilización terapéutica de gammaglobulina hiperinmune específica en la enfermedad meningocócica del niño. *Rev Cubana Pediatr.* 1991; 63: 55-62.
19. Gates FL. A report on antimeningitis vaccination and observation on agglutinins in the blood of chronic meningococcus carriers. *J Exp Med.* 1918;28:449-74.
20. Gold R, Artenstein MS. Meningococcal infections. Field trials of group C meningococcal polysaccharide vaccine in 1969-1970. *Bull World Health Organ.* 1971;45:279-82.
21. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus; I The role of humoral antibodies. *J Exp Med.* 1969;129:1307-26.
22. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus: III. preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med.* 1969;129:1349-65.
23. Greenwood M. The outbreak of cerebrospinal fever at Salisbury in 1914-1915. *Proc R Soc Med.* 1917;10:44-60.
24. Greenwood BM, Walli SS. Control of meningococcal infection in the African meningitis belt by selective vaccination. *Lancet.* 1980;1:729-32.
25. Griffiss JM, Yamasaki R, Estabrook M, Kim JJ. Meningococcal molecular mimicry and the search for an ideal vaccine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991;85(Suppl 1):32-6.
26. Griffiss JM, Brandt BL, Altieri PL, Pier GB, Berman SL. Safety and immunogenicity of group Y and group W135 meningococcal polysaccharide vaccines in adults. *Infect Immun.* 1981; 34:725-32.
27. Grupo de estudio OMS sobre lucha contra meningitis cerebrospinal. Ginebra. OMS. 1976. Serie Informes Técnicos OMS. No. 588.
28. Hankins WA, Gwaltney JM Jr, Hendley JO, Farquhar JD, Samuelson JS. Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y, and W135. *Proc Soc Exp Biol Méd.* 1982;169:54-7.
29. Huergo CC, Sierra VG, Gutiérrez MM, Bisset G, García L, Puentes G, Sampedro MC, Sotolongo F, Xochitl LeRiverend E, Galguera M. Method for obtaining a vaccine with wide protective range against group B *Neisseria meningitidis*, the resulting vaccine, gamma globulin and transfer factor. US Patent No.5, 597,572; 1997.
30. Jamba G, Bytchenko B, Cause G et al. Immunization during a cerebrospinal meningitis epidemic in the Mongolian People's Republic, 1974-1975. *Bull World Health Organ.* 1979; 57:943-6.
31. Jochmann G. Versuche zur Serodiagnostik und Serotherapie der epidemischen Genickstarre. *Dtsch Med Wochenschr* 1906;32:788-93.
32. Kabat EA, Kaiser H, Sikorski H. Preparation of type-specific polysaccharide of the type I meningococcus and a study of its effectiveness as an antigen in human beings. *J Exp Med.* 1945; 80:299-307.

33. Kolle W, Wasserman A. Versuche zur Gewinnung und Wertbestimmung eines Meningococcen serums. Dtsch Med Wochenschr. 1906;32:690-12.
34. Kuhns Dm, nelson CT, Feldman HA, Kuhn LR. The profilactic value of sulfadiazine in the control of meningococcal meningitis. JAMA. 1943;123:335-9.
35. Kutscher K. Ueber Untersuchungen der Nasenrachenhohle gesunder Mensher auf Meningococcen. Dtsch med Wochenschr. 1906;32:1071-5.
36. Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Gotschlich EC. Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C polysaccharide vaccines. Pediatrics. 1977; 60:673-80.
37. Makela PH, Kayhty h, Weckstrom P, Sivonen A, Renkonen O-V. Effect of group A meningococcal vaccine in Army recruits in Finland. Lancet. 1975; 2:883-6.
38. Mayer LW, Reeves MW, Al-Handan N, Sachi CT, Taba MK, Ajello GW, et al. Outbreak of W135 meningococcal disease in 2000; not emergence of new W135 strain but clonal expansion within the electrophoretic type 37 complex. J Infect Dis. 2002; 185; (11):1596-605.
39. Monhammed I, Zaruba K. Control of epidemic meningococcal meningitis by mass vaccination. Lancet. 1981;2:80-3.
40. Moraes JC.; Camargo M CC.; Barbosa HA., Gral IL; Vasconcelos HG; Wenger JD, Perkins BA; Hidalgo NTR; Sachi CT; Gattas VL; Plicaytis BD, Broome CV. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. The Lancet. 1992;340:1074-8.
41. O'Hallahan J, Lennon D, Oster P. The strategy to control New Zealand's epidemic of group B meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J. 2004; 23(Suppl. 12):S293-8.
42. Peltola H, Makela PH, Kayhty H, et al. Clinical efficacy of meningococcus group A capsular polysaccharide vaccine in children three months to five years of age. N Engl J Med. 1977;297:686-91.
43. Pérez O, Lastre M, Lapinet J, Bracho G, Díaz M, Zayas C, Taboada C, and Sierra G. Immune response induction and new effector mechanisms possibly involved in protection conferred by the Cuban anti-meningococcal BC vaccine. Infect Immun 2001;69(7):4502-8.
44. Pérez RA, Dickinson F, Baly A, Martínez R. The epidemiological impact of antimeningococcal vaccination in Cuba. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 1999;94(4): 433-40.
45. Rake G. Studies of meningococcus infection. VI. The carrier problem. J Exp Med 1934; 59:553-76.
46. Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. Lancet. 2001;357:195-6.
47. Robbins JB, Schneerson R, Anderson P, Smith DH. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. prevention of systemic infections, especially meningitis, caused by *Haemophilus influenzae* type b. Impact on public health and implications for other polysaccharide-based vaccines. JAMA. 1996;276 (14):1181-1185.
48. Sanborn WR, Bencic Z, Cvjetanovic B, Gotschlich EC, Pollock TM, Sippel JE. Trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine in Nigeria. Progress in Immunology Standarization. 1972;5:497-505.

Prevención de la enfermedad meningocócica

49. Sherp HW and Rake G. Studies on meningococcus infection: VIII. The Type I specific substance. J Exp Med. 1935;61(6):753-69.
50. Sierra GV, Campa HC, Valcárcel NM, García IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF, Casanueva GV, Rico CO, Rodríguez CR, Terry MH. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. NIPH Annals. 1991;14:195-210.
51. Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. Lancet Infect Dis. 2005;5(1):21-30.
52. Sophian A, Black J. prophylactic vaccination against epidemic meningitis. JAMA. 1912; 59:527-32.
53. Stroffolini T. Vaccination campaign against disease in army recruits in Italy. Epidemiol Infect. 1990;50:155-7.
54. Taunay AdeE, Galvao PA, de Morais JS, Gotschlich EC, Feldman RA. Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide in preschool children; results after eleven months in Sao Pablo, Brazil. Pediatr Res. 1974 ;8:429-155.
55. Uli L, Castellanos-Serra L, Betancourt L, Domínguez F, Barberá R, Sotolongo F, Guillén G, Pajon R. Outer membrane vesicles of the VA-MENGOC-BC® vaccine against serogroup B of *Neisseria meningitidis*: Analysis of protein components by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. PROTEOMICS. 2006;6(11):3389-99.
56. Wahdan MH, Rizk F, El-Akkad AM, et al. A controlled field trial of a serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine. Bull World Health Organ. 1973;48:667-73.
57. Wahdan MH, Sallam SA, Hassan MN, et al. A second controlled field trial of a serogroup A polysaccharide vaccine in Alexandria. Bull World Health Organ. 1977; 55:645-51.
58. Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten meningitis cerebro-spinalis. Fortschr Med. 1887;5:620-6.

## **SECCIÓN III**

### **Farmacovigilancia de las vacunas antimeningocócicas**

Prevención de la enfermedad meningocócica

## Capítulo 6

### Importancia de la farmacovigilancia de las vacunas

#### Introducción

Las vacunas están incluidas entre las intervenciones sanitarias de mejor balance costo-beneficio, lo que está dado por la eficacia de este proceder en la inmunoprevención de enfermedades con una relativamente baja inversión económica.

La farmacovigilancia de vacunas desempeña un papel muy importante en la evaluación de programas de inmunización al completar los perfiles de seguridad.

*Sir Graham Wilson señaló en una ocasión: “Las vacunas de una clase u otra han beneficiado enormemente a la humanidad, pero tienen sus peligros, al igual que los aviones y los automóviles ... Nosotros y las generaciones que nos sigan tenemos la responsabilidad de cuidar de que la espada que las vacunas y los antisueros nos han puesto en la mano nunca se empañe debido a la confianza excesiva, la negligencia, el descuido o la falta de previsión de nuestra parte.”*

La seguridad de una vacuna debe monitorearse estrechamente una vez que sea comercializada, entre otros aspectos por la existencia de subgrupos especiales en la población, los cuales por determinadas condiciones (alergia, enfermedades crónicas, hemopatías, etc.) no fueron incluidos durante los estudios prelicenciamiento, que presuponen voluntarios sanos. La vigilancia poscomercialización puede entonces suministrar valiosa información sobre seguridad, así como la efectividad de la vacuna en condiciones no experimentales.

Desde el punto de vista cualitativo, en los estudios prelicenciamiento se observan las reacciones adversas esperadas por la naturaleza del producto, los de poslicenciamiento evidencian reacciones imposibles de detectar antes de su uso masivo; dado por su baja frecuencia, por asociarse a tratamientos prolongados, lo cual no es común en vacunas preventivas, por relacionarse con inmunotoxicidad o con reacciones en subpoblaciones especiales.

La vigilancia poslicenciamiento tiene por objetivo identificar eventos adversos raros o nuevos, estimar su tasa de ocurrencia y distinguir de ellos los que están casualmente relacionados con la vacunación.

<b>Eventos adversos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• La OMS define como evento adverso a cualquier incidente médico (clínico o de laboratorio) en un paciente sujeto a la administración de un producto farmacéutico, sin que necesariamente exista una relación causal.</li><li>• Eventos adversos serios o graves: Toda ocurrencia médica que después de una dosis provoque la muerte, amenace la vida, produzca incapacidad significativa o persistente, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización existente.</li><li>• Reacción adversa es aquel evento adverso causalmente relacionado con la vacunación.</li></ul>

### **Clasificación de los eventos adversos según su frecuencia**

Desde el punto de vista cuantitativo los eventos adversos pueden clasificarse de la siguiente forma:

Muy frecuente	Más de un evento adverso en 10 dosis administradas ( $>1/10$ )
Frecuente	Más de un evento adverso en 100 dosis administradas ( $>1/100$ )
Poco frecuente	Más de un evento adverso en 1 000 dosis administradas ( $>1/1\ 000$ )
Raro	Más de un evento adverso en 10 000 dosis administradas ( $>1/10\ 000$ )
Muy raro	Menos de un evento adverso en 10 000 dosis administradas ( $<1/10\ 000$ )
No notificado anteriormente	Es un evento inesperado que requiere de análisis de causalidad

Se comprende que la única forma de detectar los eventos raros o inesperados sea durante su uso en grandes contingentes de personas, donde el tamaño de la muestra sea mayor de seis dígitos, o sea, luego de su introducción a programas de vacunación o en campañas puntuales por emergencia sanitaria de naturaleza higiénica o contingencias de otro tipo (desplazamientos de personas, catástrofes, etc.).

Los sistemas pasivos que más eficientes funcionan en la farmacovigilancia solo alcanzan a detectar el 10% de las reacciones adversas desconocidas.

### **La farmacovigilancia en el análisis del riesgo beneficio**

Es comprensible al valorar el balance riesgo-beneficio, que el riesgo probable al administrar las vacunas es inmediato, mientras los beneficios en la prevención de enfermedades son a largo plazo, por lo tanto de más difícil percepción.

Las vacunas son consideradas por la población como un riesgo admisible cuando se conocen los peligros de una enfermedad y se valora adecuadamente la inmunoprofilaxis, sin embargo disminuye su aceptación en las enfermedades que se consideran comunes, como la “gripe” o las exantemáticas de la infancia, aquellas con bajas tasas de incidencia o en otros casos en que se considere erróneamente que los riesgos exceden a los beneficios.

Queda claro que la premisa “lo primero es no hacer daño”(primum non nocere) es piedra angular de la vacunología y la farmacovigilancia.

<b>“Primum non nocere”</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Identificación de riesgos propios del medicamento.</li><li>• Elucidación de factores predisponentes.</li><li>• Detección de errores programáticos.</li><li>• Refutación de falsas señales.</li><li>• Evaluación de riesgo en relación al beneficio, lo cual puede evitar el no empleo de vacunas por errores o temor.</li></ul>

El monitoreo o vigilancia de eventos adversos permite poner de manifiesto no sólo problemas propios de la composición biomolecular de las vacunas, sino también eventos coincidentales o errores programáticos.

<b>Monitoreo de eventos adversos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Eventos coincidentes.</li><li>• Errores programáticos.</li><li>• Reacciones relacionadas a las propiedades inherentes de la vacuna.</li></ul>

### **Eventos coincidentes**

Son aquellos en los cuales se pone de manifiesto una enfermedad claramente definible, que no tiene relación plausible con la vacuna, dado que su periodo de incubación (enfermedad transmisible) o de latencia (enfermedad no transmisible) se inició antes de la aplicación del preparado vacunal.

Son frecuentemente mal interpretados como causados por la vacunación, sobre todo en los niños, debido a que son más vulnerables a enfermarse, coincidiendo con el periodo en el que la mayoría de las vacunas son administradas.

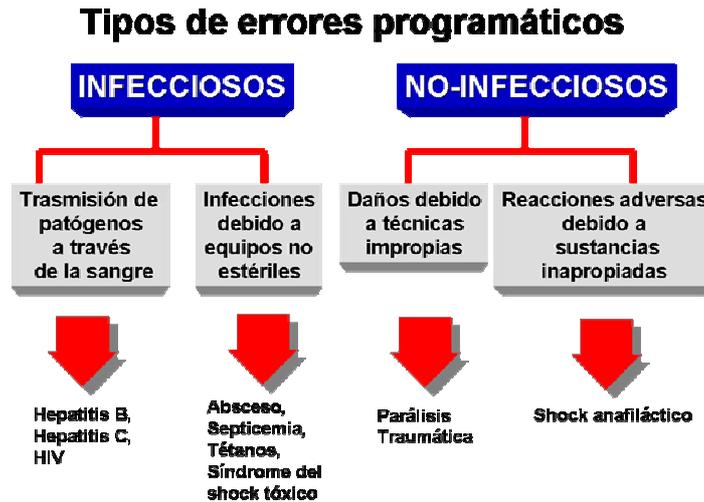
### **Errores programáticos**

Se llaman errores programáticos a aquellos que ocurren por un error en preparación, manejo o administración de la vacuna. A consecuencia de ello requieren de medidas correctivas inmediatas que deben incluir aspectos logísticos, de capacitación y supervisión.

Existen diferentes tipos de errores programáticos que sólo pueden ser detectados y evaluarse cuando existen programas adecuados de vigilancia de eventos adversos.

La utilización de una vacuna con almacenamiento inadecuado: por haberse congelado o fallas en la continuidad de la cadena de frío, puede provocar abscesos estériles en el sitio de la inyección y considerarse un error programático, sólo

demostrable en caso de que se conserven vacunas “testigos” almacenadas en las mismas condiciones que las utilizadas en la vacunación.



### Principales métodos para la obtención de información en la farmacovigilancia de vacunas

Este acápite es de suma importancia para productores, autoridades regulatorias, funcionarios del sistema de salud, administradores de programas de inmunización y otros interesados, pues la vigilancia permanente de la seguridad de los medicamentos, una vez que han sido aprobados y se ha generalizado su uso, es una responsabilidad compleja y compartida entre los gobiernos, la industria, los agentes de salud y los pacientes.

### Funciones de las autoridades nacionales regulatorias

Para garantizar la calidad de las vacunas la Organización Mundial para la Salud establece para las autoridades nacionales reguladoras, las funciones siguientes:

- Autorización de la comercialización (Registro Médico Sanitario).
- Inspección y concesión de licencias a los fabricantes.
- Inspección y concesión de licencias a los distribuidores.
- Vigilancia poslicenciamiento.

Prevención de la enfermedad meningocócica

- Regulación de la promoción comercial.
- Autorización de los ensayos clínicos.

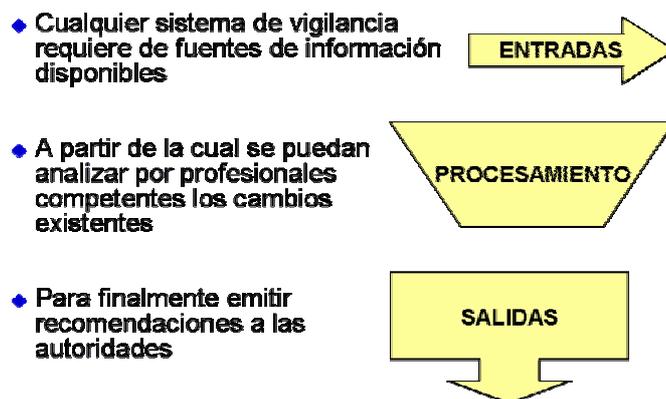
Se comprende entonces que no es posible la existencia de un programa de desarrollo de vacunas o de otros medicamentos sin una reconocida autoridad sanitaria en el otorgamiento del Registro Médico Sanitario y el control de las demás funciones a ella inherentes.

### **Vigilancia poslicenciamiento de vacunas**

La misma se puede estudiar mediante:

- Realización de amplios estudios clínicos tras la aprobación del producto.
- Estudios de conexión de registros (que permitan seguir las consultas médicas tras la vacunación).
- Estudios focalizados, como los que utilizan diarios de salud.
- Estudios de eventos adversos activos en puestos de salud, ingresos hospitalarios o a partir de reportes durante campañas masivas.
- Detección de señales a partir de la notificación pasiva de Eventos Adversos.

### **Componentes de un sistema para la vigilancia poscomercialización de vacunas**



**Informaciones importantes para la vigilancia poscomercialización**

- Notificaciones de eventos adversos posvacunales
- Definiciones de caso para cada evento detectado
- Registros de vacunación
- Registro de lotes administrados
- Registros de morbilidad
- Registros de egresos hospitalarios
- Certificados de defunción
- Tarjetas de enfermedades de declaración obligatoria

**Fortalezas y debilidades de la vigilancia pasiva de eventos adversos posvacunales**

La principal fortaleza es que permite acceder a la información emitida desde todos los centros emisores. En el caso de Cuba contempla 179 centros para la farmacovigilancia de medicamentos subordinados a la Unidad Coordinadora Nacional de la Farmacovigilancia, además del Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Vacunales, gerenciado por la Dirección Nacional de Epidemiología y el Instituto de Medicina Tropical y ejecutado por los responsables del Programa de Inmunizaciones de los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología.

<b>Debilidades</b>	<b>Fortalezas</b>
Notificación insuficiente.	Sencillo y sensible.
Requiere de atención primaria con amplia cobertura.	De bajo costo y fácil extensión.
Los reportes proceden fundamentalmente de la atención primaria.	Se facilita la transmisión electrónica.
Se detectan pocos eventos serios.	Permite la detección de “señales” mediante la aplicación de algoritmos apropiados y el análisis de causalidad y gravedad.
No permite por si mismo medir el riesgo.	Sistema más aceptado en farmacovigilancia.

## Prevención de la enfermedad meningocócica

La principal debilidad está dada en que sólo se notifican entre el 2-5% de eventos adversos reales, excepcionalmente hasta el 20% en sistemas de salud con buen desempeño; depende, entre otros, de la voluntad de los profesionales de la salud. El subregistro se hace más evidente en los menores de siete meses de edad.

Como complemento de la vigilancia pasiva se recomienda la instauración de sistemas de búsqueda activa de los eventos adversos contemplados en la información de los prospectos de cada vacuna.

### **Fortalezas y debilidades de la vigilancia activa de eventos adversos posvacunales**

Permite acceder a los casos moderados y severos. Esta es su principal fortaleza, sin embargo, requiere de estudios protocolizados en sitios de la atención primaria, o secundaria y terciaria. En ello radica su debilidad, ya que incrementa el volumen de trabajo de los recursos humanos dedicados a la atención médica.

<b>Debilidades</b>	<b>Fortalezas</b>
Requiere de precisas definiciones de los eventos adversos esperados.	Permite evaluar la seguridad en campañas masivas.
Necesita de un juicio clínico perspicaz para detectar eventos inusuales.	Permite la detección inmediata de casos serios y su notificación.
Influido por el temor por mostrar los rasgos negativos del producto.	Propicia el aumento de la calidad de la atención médica.
Estudios costosos que consumen mucho tiempo.	Altamente sensible y específica.
Prejuicios con la farmacovigilancia.	Permite detectar eventos muy raros.

En el siguiente capítulo mostraremos los principales resultados sobre la vigilancia de eventos adversos de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC®.

## Bibliografía

1. Autret-Leca E, Jonville-Béra AP, Beau-Salinas F. Pharmacovigilance des vaccins. *La Revue du Practicien*. 2004;54:526-31.
2. Chen RT. Special methodologic issues in pharmacoepidemiology studies of vaccine safety. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*. Sussex: John Wiley and Sons; 1994.
3. Collet JP, MacDonald N, Cashman N, Pless R, & the Advisory Committee on Causality Assessment. Monitoring signals for vaccine safety: the assessment of individual adverse events reports by an expert advisory committee. *Bull World Health Organization*. 2000;78(2):178-85.
4. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M. Análisis y gestión de riesgos en Farmacovigilancia. Organización de la Farmacovigilancia en España. En: García AG, Gandía L, editores. *El ensayo clínico en España*. Madrid: Farmaindustria. 2001. p. 191-216.
5. ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines. Paris 15-16 November 2001. Disponible en: [http://66.71.191.169/isdbweb/pdf/Berlin\\_Declaration\\_on\\_Pharmacovigilance\\_January\\_2005.pdf](http://66.71.191.169/isdbweb/pdf/Berlin_Declaration_on_Pharmacovigilance_January_2005.pdf)
6. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977;21(3):247-54.
7. Karlberg J. Clinical trials in Paediatrics. In: Machin D, Day and Green S. *Textbook of Clinicals Trials*. John Wiley & Sons, Ltd; Chichester, England; 2004. p. 45-54.
8. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a metaanalysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
9. Mehta CR, Patel NR, Gray R. Computing an exact confidence interval for the common odds ratio in several 2X2 contingency tables. *J Am Statistical Assoc* 1985;80:969-73.
10. Miller E, Waight P, Farrington P. Safety assessment post-licensure. *Dev Biol Stand*. 1998;95:235-43.
11. Schneeweib, S, Hasford J, Göttler M. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments. *Europ J Clin Pharmacol*. 2002;58:285.
12. Talbot JCC, Nilsson BS. Pharmacovigilance in the pharmaceutical industry. *Br J Clin Pharmacol*. 1998;45:427-31
13. WHO Pharmacovigilance in drug regulation. Chapter 4. In: *The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products)*. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 15-23.
14. WHO. A short history of involvement in drug safety monitoring by WHO. Chapter 2. In: *The Uppsala Monitoring Centre. The Importance of Pharmacovigilance (Safety monitoring of medicinal products)*. Geneva: World Health Organization; 2002. p. 5-8.
15. WHO. Adverse events following immunization (AEFI): Causality assessment. Disponible en: [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF05/815.pdf)
16. WHO. Departamento de Vacunas y Productos Biológicos. Información Suplementaria sobre seguridad de las vacunas. Parte 2: Tasas basales de incidentes adversos consecutivos

Prevención de la enfermedad meningocócica

- a la vacunación. Documento WHO/V&B/00.36. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2000.
17. WHO. Global programme for vaccines and immunization: Expanded Programme on Immunization. Surveillance of adverse events following immunization: Field guide for managers of immunization programmes. Geneva: WHO; 1997.
  18. WHO. Glossary of terms used in Pharmacovigilance. Disponible en: <http://www.who-umc.org/graphics/8321.pdf>
  19. WHO. Immunization safety surveillance: Guidelines for managers of immunization programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. Immunization Focus: WHO Regional Office for the Western Pacific. Manila: WHO; 1999.
  20. Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(2):127-34.
  21. Wilson GS. *The Hazards of Immunization*. London. Univ. of London, Athlone Press, 1967.
  22. Zapata A. Farmacovigilancia. En: Morón FJ, Levy M. *Farmacología General*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 139-46.

## Capítulo 7

### **Resultados de la vigilancia de los eventos adversos en la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC®**

#### **Introducción**

La caracterización del perfil de seguridad de una vacuna requiere de datos que se compilan desde el desarrollo farmacéutico y se completa con la vigilancia poscomercialización.

Toma en consideración la información toxicológica preclínica y se continúa en el desarrollo clínico (Fases I, II, III y IV), que no concluye hasta que no termina la evaluación poslicenciamiento (farmacovigilancia), como mínimo cinco años y luego del uso en al menos 100 000 personas.

A modo de ejemplo, para lograr la autorización de uso sistemático de la vacuna antimeningocócica cubana VA-MENGOC-BC®, fue necesaria la información de seguridad recopilada de forma activa en 2 540 personas durante las Fases I, II y III de los ensayos clínicos, además de aquellas vigiladas de forma pasiva durante los estudios de campo.

#### **Eventos adversos detectados durante ensayos clínicos controlados**

La recolección de la información sobre seguridad y reactogenicidad de VA-MENGOC-BC® en los diferentes estudios clínicos realizados, se apoyó en cuadernos de recogida de datos, en el que se solicitó información específica sobre la aparición de eventos adversos esperados, en virtud de la experiencia previa de vacunas antimeningocócicas de polisacáridos y con la posibilidad de incluir otros (no solicitados).

**Resumen de estudios controlados (Fase I, II, III)**

Código	Grupo	Esquema		Diseño	N
		Dosis	Intervalo		
MEN-BC 001	Adultos jóvenes	2	4 semanas	Doble ciego, aleatorizado (con estudios bioquímicos y hematológicos)	15
MEN-BC 003	Niños	2	6 semanas	Doble ciego, aleatorizado	157
MEN-BC 004	<2 años	2	6 semanas	Doble ciego, aleatorizado	77
MEN-BC 005	Adultos jóvenes	2	6 semanas	Doble ciego, aleatorizado	94
MEN-BC 007	Adultos jóvenes	2	6 semanas	Doble ciego, aleatorizado	125
MEN-BC 008	Niños y adolescentes	2	6-8 semanas	Doble ciego, aleatorizado	2 072
Total					<b>2 540</b>

La vigilancia se realizó de forma activa durante siete días después de la vacunación. El día de la administración de la primera dosis se consideró el comienzo de cada observación. Después de este período se mantuvo la vigilancia, en especial en aquellos voluntarios que presentaron eventos adversos.

### **Resultados de los ensayos Fase I y II**

- No se detectaron eventos adversos graves.
- No se observaron síntomas ni signos grado 3 (Clasificación OMS) ni reacciones de hipersensibilidad.
- Baja frecuencia en la fiebre.
- No hubo impotencia funcional, malestar general, irritabilidad ni rash.
- Los eventos adversos evolucionaron satisfactoriamente en menos de 72 horas.
- No resultaron interrumpidas las actividades diarias.

En el ensayo clínico Fase III, MEN-BC 008, se estudiaron todos los participantes (106 251) de forma pasiva y una submuestra de 2 072 voluntarios de forma activa.

Para evaluar la intensidad de eventos adversos se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los síntomas y signos locales solicitados (eritema, inflamación e induración) se consideraron como presentes o no presentes. La codificación se hizo considerando los siguientes rangos en milímetros:

Grado 0 = ausente

<5 mm = Grado 1

Entre 5-20 mm = Grado 2

>20 mm = Grado 3

La intensidad del dolor fue cuantificada de la siguiente manera:

Grado 0 = ausente

Grado 1 = Ligero

Grado 2 = Moderada

Grado 3 = Severo

La temperatura se midió en grados Celsius en las axilas, teniendo en cuenta la codificada en los siguientes rangos:

Prevención de la enfermedad meningocócica

38,0 °C - 38,5 °C = Grado 1

>38,5 °C - 39,5 °C = Grado 2

>39,5 °C = Grado 3

### **Resultados del ensayo Fase III**

- No se observaron eventos adversos graves.
- Los eventos adversos fueron ligeros y desaparecieron generalmente durante las primeras 72 horas después de la vacunación.
- Los síntomas y signos, locales y generales, grado 3 de intensidad fueron muy escasos, y estos aparecieron sólo después de primera dosis: eritema 5 (0,4%), induración 8 (3,2%), edema 5 (0,4%), fiebre 1 (0,08%).
- Los síntomas locales más frecuentemente detectados fueron induración y dificultad en el movimiento del brazo inyectado (sin discapacidad funcional).
- Los síntomas sistémicos más frecuentemente observados fueron malestar general y cefalea.
- No hubo interrupción de las actividades diarias de los participantes.

### **Eventos adversos detectados durante los estudios de poslicenciamiento**

Los eventos adversos posvacunales fueron obtenidos a partir de:

- Reportes del Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Posvacunales del Ministerio de Salud Pública.
- Resumen mensual de notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología).
- Estudios especiales con búsqueda activa.

En los estudios clínicos Fase IV, los estudios especiales con búsqueda activa más importantes son los que se presentan en la siguiente tabla; en los dos primeros el perfil de seguridad fue similar al obtenido en los ensayos realizados de la Fase I a la III.

**Resumen de estudios poslicenciamiento de seguridad**

Código	Grupo	Esquema		Diseño	N
		Dosis	Intervalo		
MEN-BC 009	<2 años	2	6-8 semanas	Prospectivo descriptivo	65
MEN-BC 010	Adultos jóvenes	2	6 semanas	Prospectivo descriptivo	63
MEN-BC 014	<1 año	2	6 semanas	Estudio documental retrospectivo (7 años)	12 822
Total					<b>12 970</b>

El más representativo fue MEN-BC 014 con una muestra de 12 822 niños nacidos entre octubre 1990 y febrero 1998, registrando todos los incidentes médicos (eventos adversos) luego de la vacunación, basado en los datos existentes en las historias clínicas individuales en los diez días posteriores.

**Eventos adversos locales registrados en niños nacidos entre octubre 1990 y febrero 1998**

Eventos Adversos	Primera dosis (n1= 12 822)		Segunda dosis (n2= 12 714)	
	n	%	n	%
Eritema en el sitio de inyección	22	0,1715	3	0,0235
Edema o inflamación en el sitio de inyección	15	0,1169	5	0,0392
Dolor en el sitio de inyección	13	0,1013	6	0,0472
Induración o tumefacción en el sitio de inyección	5	0,0389	4	0,0314
Limitación de movimiento del brazo	1	0,0078	--	--

n= número de individuos incluidos en el periodo de seguimiento (10 días después de la vacunación).

%= Porcentaje de participantes con reportes sobre el número de sujetos participantes reales.

Prevención de la enfermedad meningocócica

Puede observarse que en conjunto los eventos adversos locales no sobrepasaron el 1%, así como la menor frecuencia detectada luego de la segunda dosis.

El evento sistémico más frecuentemente encontrado fue la fiebre.

### Eventos adversos sistémicos registrados en niños nacidos entre octubre 1990 y febrero 1998

Eventos Adversos	Primera dosis (n1= 12 822)		Segunda dosis (n2= 12 714)	
	n	%	n	%
Fiebre (>38°C)	77	0,6005	35	0,2755
Irritabilidad-decaimiento	19	0,1481	7	0,0551
Lesiones papulares	4	0,0311	--	--
Rash	3	0,0234	3	0,0234
Lesiones gránulo eritematosas en la piel	--	--	4	0,0311
Tos	2	0,0156	2	0,0156
Crisis de asma bronquial	--	--	3	0,0234
Malestar general	2	0,0156	1	0,0078
Llanto frecuente	2	0,0156	1	0,0078
Anorexia	2	0,0156	1	0,0078
Astenia	1	0,0078	1	0,0078

n= número de individuos incluidos en el periodo de seguimiento (10 días después de la vacunación).

%= Porcentaje de participantes con reportes sobre el número de sujetos participantes reales.

### Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos consecutivos a la vacunación

En 1999 se inicia este sistema de vigilancia en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, que contempla entre sus objetivos el medir el riesgo de eventos adversos por edad y número de dosis de las vacunas aplicadas en el Programa Nacional de Vacunación.

Además de este sistema, existe el radicado en la Unidad Coordinadora Nacional de la Farmacovigilancia del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, el

cual tiene desde el año 2003 digitalizado los reportes de eventos adversos a todos los medicamentos, entre ellos las vacunas.

De acuerdo con la información electrónica de los reportes recibidos entre 2003 y 2007, correspondientes a 1 251 613 dosis aplicadas de la vacuna VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>, podemos afirmar que tiene una baja frecuencia de eventos adversos moderados y graves (10,07 por 100 000 dosis), similar a la frecuencia de eventos graves de vacunas antimeningocócicas de polisacáridos capsulares, incluso inferior si se limitara el análisis a los eventos adversos graves (0,32 por 100 000 dosis)

**Frecuencia de eventos adversos moderados y graves.  
Cuba 2003-2007**

	Eventos adversos	Frecuencia x 100 000 dosis (IC 95%)
Moderados y graves	126	10,07 (8-12)
Sólo graves	4	0,32 (0,12-0,82)

Al evaluar la causalidad sólo un caso fue clasificado como definitivo.

Sólo cuatro casos fueron reportados como graves, no hubo fallecidos y todos se recuperaron completamente.

**Análisis de la causalidad de eventos adversos moderados y graves.  
Cuba 2003-2007**

	Probable	Posible	Definitivo
Graves	3	1	0
Moderados	118	3	1

El perfil de reactividad de VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> se presenta en las siguientes tablas, y es comparable al reportado por Yergeau A. y cols. (1996), durante una campaña de vacunación en Québec con una vacuna antimeningocócica de polisacárido C, a pesar de que por su composición y la ausencia de adyuvantes pudiera presuponerse una menor reactividad.

**Eventos adversos locales moderados y graves reportados.  
Cuba 2003-2007**

<b>Evento</b>	<b>Número</b>	<b>Frecuencia por 100 000 dosis</b>
Tumefacción y dolor	5	0,40
Celulitis	3	0,24
Induración y Eritema	3	0,24
Absceso en sitio inyección	1	0,08
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>0,96</b>

**Eventos adversos sistémicos moderados y graves reportados.  
Cuba 2003-2007**

<b>Evento</b>	<b>Número</b>	<b>Frecuencia por 100 000 dosis</b>
Fiebre	83	6,63
Manifestaciones alérgicas	14	1,12
Manifestaciones digestivas	7	0,56
Manifestaciones generales	4	0,32
Manifestaciones cardiovasculares	4	0,32
Manifestaciones neurológicas	2	0,16
<b>Total</b>	<b>114</b>	<b>9,11</b>

El balance riesgo beneficio fue neto, al lograrse una reducción en la mortalidad y la morbilidad mayor del 96%, y una tasa de incidencia en el 2007 y 2008 de sólo 0,1 caso por 100 000 habitantes.

VA-MENGOC-BC® no se ha caracterizado por inducir reacciones anafilácticas, sin embargo, por la importancia que revisten, resumimos a continuación sus principales características.

### Reacción anafiláctica

La anafilaxia es una reacción inmunológica mediada por la IgE, ante el contacto con un alérgeno con el que anteriormente el sistema inmune ya había sido sensibilizado. Los síntomas y signos se presentan rápidamente, a menudo en cuestión de segundos o minutos. Se caracteriza por afectar varios órganos y sistemas y no únicamente la zona a través de la cual el alérgeno penetra.

Sus principales síntomas y signos son:

- Generales – Malestar, ansiedad, debilidad, sensación de muerte inminente.
- Piel – Palidez, diaforesis, angioedema generalizado o facial, urticaria, prurito.
- Sistema cardiovascular – Taquicardia, arritmias ventriculares, hipotensión sistólica (menor a 80 mm de Hg), palpitaciones, pulso rápido y filiforme, frialdad de las extremidades, síncope.
- Sistema respiratorio – Angioedema de la glotis, broncoespasmo, edema pulmonar, tos, disnea, disfonía, sibilancias, cianosis.
- Sistema digestivo – Diarrea, vómitos.
- Sistema nervioso – Desorientación, mareos, parestesias, pérdida de la conciencia, convulsiones.

Las reacciones anafilácticas se pueden clasificar en diferentes niveles de severidad, pueden considerarse como leves cuando predominan los síntomas y signos de piel o mucosas, moderadas al aparecer síntomas respiratorios o digestivos, y graves o choque anafiláctico con intensa dificultad respiratoria, colapso cardiovascular y pérdida de la conciencia, entre otros.

En diciembre de 2007, el Global Advisory Committee on Vaccine Safety (Comité Asesor Mundial sobre Seguridad de Vacunas) revisó los perfiles de seguridad de las vacunas meningocócicas de vesículas de membrana externa de *N. meningitidis* serogrupo B (VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>, MenNZB<sup>™</sup> y algunas en desarrollo) y concluyó que no existían evidencias documentadas sobre eventos adversos graves relacionados con vacunas basadas en dicha tecnología.

VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> está incluida en el esquema de vacunación de Cuba, en lactantes de 3 y 5 meses de edad. Hasta la fecha se han aplicado más de 60 millones de dosis de esta vacuna en Cuba y otros países, demostrando su seguridad y eficacia.

## **Bibliografía**

1. Bagheri H, Gony M, Montastruc JL. A propos d'une campagne de vaccination contre la Méningite C dans les Hautes Pyrénées. *Réflexions de Pharmacovigilance. Thérapie* 2005 Mai-Juin; 60 (3): 287-94.
2. Hood DA, Edwards IR. Meningococcal vaccine \_do some children experience side effects? *New Zealand Med J.* 1989;102:65-7.
3. King WJ, MacDonald NE, Wells G. Total and functional antibody response to a quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine among children. *J Pediatrics* 1996;28:196-202.
4. Koch J, Leet C, McCarthy R, Carter A, Cuff W. Adverse events temporally associated with immunizing agents: 1987 report. *Can Dis Wkly Rep* 1989;15(30):151-8.
5. Lieberman JM, Chiu SS, Wong VK. Safety and immunogenicity of a serogroups A/C *Neisseria meningitidis* oligosaccharide-protein conjugate vaccine in young children. *JAMA.* 1996;275:1499-503.
6. Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S and Martin D. MeNZB™: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine*, 2005;23(17-18):2191-6.
7. Vaccine Safety News, 17th Meeting of the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. En: UR 41, Uppsala Reports © *the Uppsala Monitoring Centre* 2008, pág.11. Disponible en: <http://www.who-umc.org>.
8. Yergeau A, Alain L, Pless R, Robert Y. Adverse events temporally associated with meningococcal vaccines. *Can Med Assoc J.* 1996;154:503-7.

## Epílogo

La enfermedad meningocócica es aún, infortunadamente, un problema de salud a escala mundial, que afecta en particular a los países con muy bajo nivel de desarrollo, como sucede en el África subsahariana, con epidemias cíclicas que cobran un gran número de víctimas, si bien nadie está exento de ellas.

Esta enfermedad es causada por diferentes serogrupos de *Neisseria meningitidis*, según el área geográfica, y para la cual existen vacunas preventivas seguras y eficaces. Las de polisacárido capsular de los serogrupos A, C, Y y W<sub>135</sub>, conjugadas y sin conjugar a proteínas portadoras, han demostrado su utilidad; desgraciadamente su elevado precio las hacen inaccesibles para los más pobres, como es el caso de las existentes contra el serogrupo A. Por ello el Instituto Finlay ha desarrollado la vacuna VAX-MEN-AC<sup>®</sup> y se proyecta hacia la trivalente ACW<sub>135</sub> y la tetravalente ACYW<sub>135</sub>, como una estrategia dirigida a ofertar estas vacunas a las poblaciones menos favorecidas.

*Neisseria meningitidis* serogrupo B es causa importante de brotes y epidemias en diferentes países. VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>, vacuna de vesículas de membrana externa de meningococo B y polisacárido capsular de meningococo C, fue la primera vacuna efectiva contra dicho serogrupo. Luego de más de 60 millones de dosis empleadas ha demostrado en diferentes escenarios su seguridad y eficacia, a pesar de sus detractores, y es aún la única vacuna comercializada a nivel global con este propósito.

En la prevención de la enfermedad meningocócica desempeña un papel importante la educación sanitaria y la capacitación de los profesionales vinculados de una u otra forma con esta entidad. Para ello se han desarrollado varios diplomados virtuales, para los que este libro resulta un complemento necesario.

Con esta monografía pretendimos abarcar los aspectos más importantes y actualizados sobre la prevención de la enfermedad meningocócica, incluyendo su diagnóstico microbiológico, la inmunidad adquirida de forma activa, el desarrollo de vacunas y por último la farmacovigilancia. Esperamos que este material les haya sido útil y abrigamos la esperanza de que la enfermedad meningocócica deje de ser algún día un azote para la humanidad.

*Los editores*