

## EVALUACION SEROLOGICA DE LA VACUNA ANTIMENINGOCOCICA POLIVALENTE A-C EN CHILE

Julio García Moreno,<sup>1</sup> María Soledad Prat Miranda,<sup>2</sup> Patricia Vicent<sup>3</sup>  
y Blenilda Calderón<sup>2</sup>

*Se realizó una evaluación serológica por hemaglutinación pasiva, de la respuesta inmunológica de 100 niños que contaban entre ocho y nueve años de edad, a la vacuna antimeningocócica polivalente A-C. Se comprobó una seroconversión igual o superior a cuatro diluciones en el 84% de los casos investigados para organismos del serogrupo A, y en el 90% para los del serogrupo C. Asimismo, se puso de manifiesto que la respuesta es específica y que la población mantiene títulos de anticuerpos satisfactorios hasta un año después de la vacunación.*

### Introducción

La prevalencia de meningitis meningocócica ha aumentado en el mundo en los últimos años y ha pasado a representar un problema de salud pública en países que tradicionalmente no habían tenido casos de la enfermedad. La zona más afectada abarca una faja de 4 200 km, de oeste a este de Africa, entre los 8° y 16° de latitud norte, e incluye países como Sudán, Alto Volta, Nigeria, Níger y Chad (1). En esta zona la tasa de morbilidad anual promedio es de 15 casos por 100 000 habitantes, pero sube a 220 por 100 000 en épocas de epidemias. Por otra parte, en los últimos años se han producido epidemias graves en Egipto y Finlandia, país este último donde en 1973 la incidencia aumentó de tres a 15 ca-

sos por 100 000 habitantes (2). En ambos países los brotes fueron causados por *Neisseria meningitidis* del serogrupo A.

Durante varios decenios, América Latina no presentó aumentos de la morbilidad habitual asociada a ese organismo. A fines del invierno de 1971, se produjo en São Paulo la primera epidemia restringida a una sola ciudad, causada por agentes del serogrupo C. Entonces, los dos casos por 100 000 que se producían por año subieron a 10 por 100 000, para llegar a 28 por 100 000 en 1972 (3). Posteriormente, en 1974, organismos del serogrupo A provocaron otra epidemia de meningitis meningocócica en Brasil.

En Chile, el último brote de gravedad anterior a 1978 data del período 1941-1942; desde entonces se venían produciendo entre 0,3 y 0,6 casos por 100 000 habitantes por año (4). En 1978 ocurrió un brote epidémico en Santiago, asociado con el serogrupo C; en ese año la tasa de morbilidad anual subió de 0,3 a 1,1 casos por 100 000 habitantes, para llegar a 1,6 en 1979 (4). Por último, en 1979 se produjo

<sup>1</sup> Centro Nacional de Referencia para Neisseria, Instituto de Salud Pública de Chile, Ministerio de Salud Pública, Santiago, Chile. Dirección postal: Marathon 1000, Casilla 48, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Laboratorio de Neisseria, Instituto de Salud Pública de Chile, Ministerio de Salud Pública, Santiago, Chile.

<sup>3</sup> Ministerio de Salud Pública, Santiago, Chile.

en Osorno el segundo brote de consideración (5); éste afectó principalmente a la población comprendida entre seis y 10 años de edad, que presentó el 33% de los casos (4).

El agente causal de la meningitis meningocócica es la *Neisseria meningitidis* descrita por Weichselbaum en 1887. Por lo general, la infección se produce durante la infancia, y en la mayoría de los casos se manifiesta un estado de portador faríngeo asintomático que persiste por un plazo variable y puede durar varios meses. En Chile, el porcentaje de portadores entre la población es de alrededor del 15%, y varía según grupos de edad y época del año.

Las medidas rutinarias de control epidemiológico de la enfermedad comprenden: 1) notificación obligatoria, 2) diagnóstico y tratamiento oportuno, 3) aislamiento de los casos, 4) quimioprofilaxia y 5) educación en salud. En 1969 se introdujo otra medida que consistía en la inmunización masiva. A pocos años del descubrimiento de la *N. meningitidis* comenzó a probarse una vacuna, pero ésta causaba reacciones adversas graves y era de dudosa efectividad. El fracaso de estos primeros intentos lo explicó Kabat en 1950 al demostrar que la capacidad inmunológica de los dextranos depende de su peso molecular, factor que no se consideró en un comienzo. Hasta 1963 la efectividad de las sulfas y de la penicilina hizo disminuir el interés en la vacuna, pero en ese año aparecieron las primeras cepas del serogrupo B resistentes a las sulfas, y en 1966 y 1968 las del serogrupo C (6); estos hechos demostraron la necesidad de contar con una vacuna.

En 1969 Goldschneider, Gotschlich y Artenstein (7) demostraron correlación directa entre susceptibilidad a meningitis meningocócica y ausencia de anticuerpos bactericidas detectables en el suero. El mismo equipo comprobó que polisacáridos meningocócicos A-C de peso molecular superior a 100 000 daltons son inmunogénicos para el hombre, y preparó una vacuna

con polisacárido meningocócico de alto peso molecular precipitado con cetrimida (Cetavión), que resultó eficaz en la protección de niños contra la enfermedad (7, 8).

En 1977 y 1978, una investigación con una vacuna polivalente que se realizó en Bagdad, en escolares que tenían entre 18 y 20 años, demostró que para ese grupo de edad los niveles de anticuerpos se mantuvieron elevados durante un año (9). En 1973, en Alejandría (10), se comprobó que la protección es satisfactoria y específica por un año, ya que poco después se presentaron casos entre los vacunados; sin embargo, se trataba de una vacuna de menor peso molecular que las que se emplean actualmente. Otros datos epidemiológicos indican también que esa vacuna se había utilizado con éxito en Brasil y en Mongolia (11). Si bien existen trabajos que se refieren a estudios en grupos específicos, tales como regimientos, personal de laboratorio y voluntario (8, 12, 13), la información que se dispone sobre el empleo de la vacuna antimeningocócica al comienzo de un brote epidémico bien localizado y controlado no es abundante; no obstante, cabe destacar el trabajo que realizó Vimont en Rwanda en 1978 (6).

## Material y método

La ciudad de Osorno, capital de la provincia del mismo nombre, tiene 130 600 habitantes y se encuentra ubicada a 1 000 km al sur de Santiago. Hasta 1978 su tasa de meningitis meningocócica era de 1,1 casos por 100 000 habitantes por año (promedio de los últimos ocho años); esta tasa subió en agosto de 1979 a 21,7 casos por 100 000 habitantes (5). El 80% de las cepas que se aislaron en ese momento fueron tipificadas en el Instituto de Salud Pública de Chile y la totalidad correspondió al serogrupo A (5). Al considerar estos antecedentes, junto con otros indicadores epidemiológicos, las autoridades de salud decidieron va-

cunar a la población más expuesta (dos a 18 años de edad), y se logró una cobertura estimada de 96%, considerando las zonas urbana y rural (5). Se empleó la vacuna antimeningocócica polivalente A-C preparada por el Instituto Rhodia Merieux de Francia que contiene N-acetil monosamina fosfato (polisacárido del serogrupo A) y N-acetil O-acetil ácido neuramínico (polisacárido del serogrupo C) (14). Según Artenstein (14), los anticuerpos que producen estos antígenos se pueden detectar en el laboratorio con cualquiera de los siguientes métodos: actividad bactericida, opsonificación, hemaglutinación pasiva, aglutinación por látex, inmunofluorescencia, precipitación y radioinmunoensayo. En este estudio se escogió la técnica de hemaglutinación pasiva por su facilidad de aplicación y por su especificidad de grupo, según Gotschlich (7).

Se integró una muestra compuesta por dos grupos con 100 niños cada uno. El primer grupo constaba de 50 mujeres y 50 varones que tenían entre ocho y nueve años de edad y residían en Osorno; la mitad asistía a un colegio particular de alto nivel socioeconómico, y la otra mitad a una escuela pública de bajo nivel socioeconómico. Todos los niños pertenecientes a este primer grupo fueron vacunados con la vacuna antimeningocócica A-C de Rhodia Merieux. Paralelamente, se formó un segundo grupo testigo con 100 escolares que residían en Puerto Montt, ciudad de 123 200 habitantes que está a 150 km de Osorno y presenta características geográficas y demográficas similares. A este grupo no se le administró vacuna; asimismo, se realizaron encuestas para asegurarse de que los niños no habían sido vacunados con anterioridad. Para la selección de los niños incluidos en el grupo testigo se siguió el mismo criterio epidemiológico que se utilizó en Osorno. A cada uno se le tomaron seis muestras de sangre seriadas en las siguientes fechas con respecto al día de vacunación: el día cero (el día de la vacunación), a los 45 días, a los tres, siete, 12 y 17

meses. Una vez que se obtuvieron los sueros, se buscaron títulos de anticuerpos para *N. meningitidis* de los serogrupos A, B y C, por técnica de hemaglutinación pasiva.

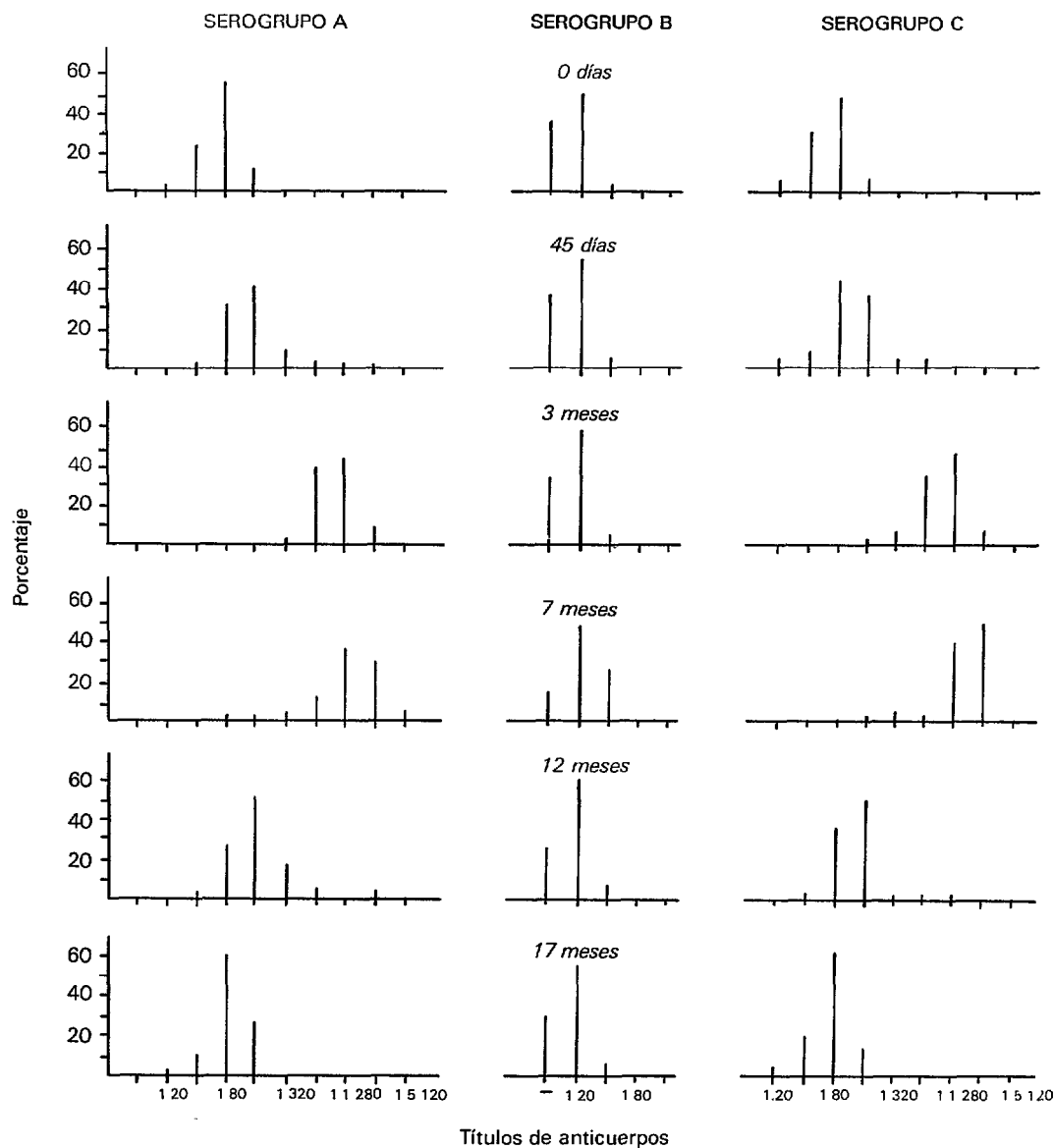
## Resultados

Si se considera como límite cuatro diluciones, la seroconversión en el grupo que se vacunó alcanzó al 84% para los organismos del serogrupo A y al 90% para los del serogrupo C. Para el serogrupo B, en cambio, no se observaron modificaciones. Este límite de cuatro diluciones es el que se señala en el último simposio internacional sobre potencia y eficacia de vacunas (6).

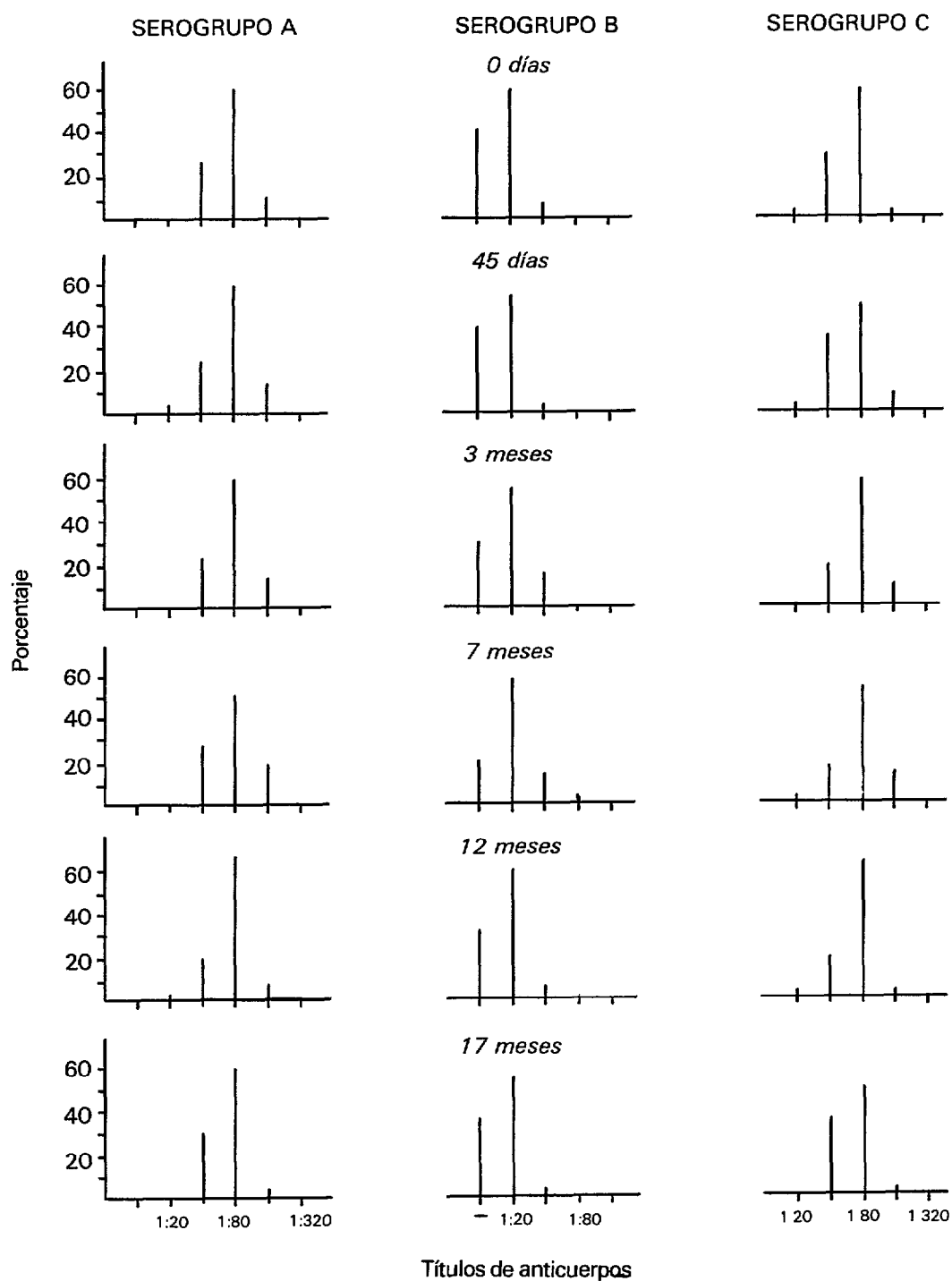
La figura 1 presenta la evolución de los títulos de anticuerpos específicos en el grupo de niños vacunados, para los serogrupos A, B y C. Se observa que a los 45 días de vacunación, los títulos de anticuerpos correspondientes a los serogrupos A y C están en ascenso, mientras que los anticuerpos para el serogrupo B permanecen estables. Al cabo de tres y siete meses los títulos son altos para los grupos A y C, con un título promedio entre 1:640 y 1:1 280. La muestra correspondiente a los 12 meses después de la vacunación pone de manifiesto un descenso de los títulos, con una proyección semejante a la que se había observado a los 45 días. Finalmente, el último muestreo que se realizó a los 17 meses revela un retorno a la situación inmunológica inicial. Por su parte, durante todo este período los títulos de anticuerpos para el serogrupo B permanecieron sin variación significativa.

La figura 2 incluye las mismas variables, durante el mismo período, en el grupo testigo de niños que no se vacunaron. En este caso, no se observaron variaciones para los diversos serogrupos de *N. meningitidis* que se estudiaron. Por último cabe señalar que no se manifestaron diferencias significativas con respecto al

**FIGURA 1—Evolución de los títulos de anticuerpos antimeningocócicos en 100 niños vacunados con vacuna polivalente A-C, Osorno, 1979-1981.**



**FIGURA 2—Evolución de los títulos de anticuerpos antimeningocócicos en 100 niños del grupo testigo sin vacunar, Puerto Montt, 1979-1981.**



sexo o a la condición socioeconómica de los niños.

## Discusión

Como se señaló, para los organismos del serogrupo A se comprobó seroconversión en el 84% de los niños, y para los del serogrupo C en el 90% de los casos. Si consideramos la ausencia de variaciones en el grupo testigo (figura 2), estas cifras indican que la vacuna antimeningocócica es un excelente recurso en caso de epidemia. Cabe señalar que estos resultados son semejantes a los que obtuvo Vimont en Rwanda (6), quien constató seroconversión en el 84% para el serogrupo C y en el 89% para el serogrupo A. Por su parte, en Yugoslavia, Vodopija obtuvo cifras más altas de seroconversión, con 90% para el serogrupo A y 92% para el serogrupo C (6).

La evolución de los títulos de anticuerpos en la población vacunada (figura 1), indica que la respuesta se mantuvo durante 12 meses, para iniciar a partir de ese momento un descenso gradual a los niveles habituales. Sin embargo, este hecho no señala necesariamente que deba revacunarse cada año; estudios realizados en Finlandia (15) entre 1976 y 1978 demostraron que la inmunización parece ser más efectiva de lo que muestran los niveles de anticuerpos alcanzados en este período después de la vacunación. Por otra parte, los individuos con títulos aparentemente bajos tienen una memoria inmunológica que les permite una respuesta oportuna y rápida frente al germen. Sobre esta base, los autores infieren la presencia de una protección más prolongada inducida por la vacuna, y recomiendan la revacunación a los dos o tres años. Por último, el estudio ha demostrado que la respuesta a la vacuna es específica, ya que no se observó variación en el título de anticuerpos para organismos del serogrupo B.

La información epidemiológica confirma los hechos puestos de manifiesto en este trabajo. En 1979, después de la vacunación masiva, se presentaron 19 casos de meningitis meningocócica en Osorno, en los que se observó una dispersión hacia las edades extremas entre la población no vacunada; sólo se presentó un caso en un niño de siete años que sí había recibido la vacuna. Durante 1980 la tasa de morbilidad descendió a 5,8 casos por 100 000 habitantes, sin que se manifestara ningún caso entre los individuos vacunados. Hasta junio de 1981, no se había presentado ningún otro caso en Osorno.

Un hallazgo adicional de este trabajo es que el tiempo que demora la aparición de respuesta serológica limita de manera considerable el empleo de la vacuna entre los individuos que están en contacto con casos de meningitis meningocócica en épocas endémicas. Cabe destacar acá que la enfermedad o infección natural protegen contra todas las cepas de *N. meningitidis*, independientemente del serogrupo. Por el contrario, la vacuna otorga una inmunidad específica. Además, con la vacunación se produce una disminución de portadores de *N. meningitidis* correspondiente a los serogrupos incluidos en la vacuna. Este hecho, descrito por primera vez por Gotschlich en 1969 y confirmado posteriormente por Artenstein en 1970 (14), hace suponer la posibilidad de que se produzcan cambios en la faringe de la población vacunada, esto es la aparición y proliferación de serogrupos no habituales que podrían adquirir importancia etiológica, como sería el caso del serogrupo B, para el cual no existe vacuna disponible. Al respecto debe mencionarse que ya se han manifestado casos de cambio de serogrupo predominante en Estados Unidos de América y en Brasil, donde organismos del serogrupo C que causaban una epidemia cambiaron a serogrupo A. En Gran Bretaña, durante el período 1974-1975, el serogrupo B, que hasta ese momento

aparecía en forma ocasional, fue el responsable del 60% de los casos de meningitis que se produjeron.

Por último, debe hacerse referencia a un factor limitante de la vacuna antimeningocócica polivalente A-C, a saber, su alto costo y las dificultades de su distribución debido a la inestabilidad del antígeno A.

Todos estos antecedentes demuestran que el asunto es complejo, ya que si bien esta vacuna es apropiada en caso de epidemia, no es menos cierto que su empleo tiene limitaciones y peligros aún no totalmente claros. Por el momento, se recomienda su uso controlado en zonas donde los indicadores epidemiológicos así lo requieran; por otra parte, se hace indispensable incentivar la investigación para lograr una mayor estabilidad de las vacunas que se disponen en la actualidad, como así también obtener vacunas que incluyan otros serogrupos de importancia, tales como el serogrupo B.

## Resumen

Frente a un brote epidémico de meningitis meningocócica ocasionado por organismos del serogrupo A en Osorno, Chile, se realizó un trabajo de evaluación serológica de la respuesta de anticuerpos des-

pués de una vacunación masiva con vacuna polivalente A-C, mediante el método de hemaglutinación pasiva. Se investigaron durante 17 meses 100 niños vacunados que tenían entre ocho y nueve años de edad. Paralelamente, se estudió un grupo testigo compuesto por 100 niños no vacunados de una ciudad vecina, Puerto Montt, donde la endemidad se mantuvo dentro de los límites habituales.

Se comprobó una seroconversión del 84% para los organismos del serogrupo A, y del 90% para los del serogrupo C. La respuesta serológica se mantuvo durante 12 meses con títulos satisfactorios, para comenzar luego un descenso a los límites habituales. Asimismo, no se observaron variaciones significativas de anticuerpos para organismos del serogrupo B. Por último, se mencionan las limitaciones y proyecciones de esta vacuna, considerada de utilidad en caso de epidemia. ■

## Agradecimiento

Los autores expresan su reconocimiento a la Dra. María Inés Sanhueza, a la Sra. Yolanda Polo y a la Enfermera Edith Villarroel Andrade, del Hospital Base de Osorno; asimismo, al Dr. Daniel Rodríguez Andrade, a la Sra. Patricia Rodríguez Daguerre y a las Enfermeras del Hospital Base de Puerto Montt.

## REFERENCIAS

1. Dawood Khalil, S. D. The epidemiology of cerebrospinal meningitis in Sudan. In: *New Development in Vaccines. Proceedings of an International Symposium*. El Cairo, 1979. pp. 49-60.
2. Makela, P. H. y Kayhty, H. Effect of group A meningococcal vaccine in Army recruits in Finland. *Lancet* 2:883-892, 1975.
3. Souza de Morais, J. y Munford, R. S. Epidemic disease due to serogroup C *Neisseria meningitidis* in São Paulo, Brasil. *J Infect Dis* 129(5):568-571, 1974.
4. Organización Panamericana de la Salud. Meningitis meningocócica en Chile, 1979. *Bol Epidemiol* 1(5):11-13, 1980.
5. Organización Panamericana de la Salud. Brote de meningitis meningocócica en Osorno, Chile. *Bol Epidemiol* 1(1):9-10, 1980.
6. *Potency and Efficacy of Vaccines. Proceedings of an International Symposium*. Manila, 1980.

7. Goldschneider, I., Gotschlich, E. y Artenstein, M. Human immunity to the meningococcus I-V. *J Exp Med* 129:1307-1395, 1969.
8. Gold, R., Lepow, M. L. y Goldschneider, I. Clinical evaluation of group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines in infants. *J Clin Invest* 59:1536-1547, 1975.
9. Jurgi, F. J. The epidemiology of cerebrospinal meningitis in Iraq. In: *New Developments in Vaccines. Proceedings of an International Symposium*. El Cairo, 1979. pp. 31-39.
10. Hablas, R. The importance and control of meningitis in Egypt. In: *New Development in Vaccines. Proceedings of an International Symposium*. El Cairo, 1979. pp. 9-19.
11. Jamba, G. y Bytchenko, B. Immunization during a cerebrospinal meningitis epidemic in the Mongolian People's Republic. 1974-1975. *Bull WHO* 57(6):943-946, 1979.
12. Artenstein, M. Control of meningococcal meningitis with meningococcal vaccines. *Yale J Biol Med* 48:197-200, 1975.
13. Parquhar, J. y Hankins, W. Clinical and serological evaluation of a meningococcal polysaccharide vaccines groups A, C, and Y. *Proc Soc Exp Biol Med* 157:70-82, 1978.
14. Artenstein, M. Development and use of meningococcal vaccines. *Arch Roum Pathol Exp Microbiol* 33(2):127-132, 1974.
15. Makela, P. H., Kayhty, H. y Peltola, H. The importance and control of meningitis in Finland. In: *New Development in Vaccines. Proceeding of an International Symposium*. El Cairo, 1979. pp. 21-29.

### Serologic evaluation of the polyvalent A-C antimeningococcus vaccine in Chile (Summary)

A serological evaluation of antibody response after mass vaccination with polyvalent A-C vaccine, using the passive hemoagglutination method was carried out in Osorno, Chile, during an epidemic outbreak of meningococcal meningitis caused by serotype A organisms. One hundred vaccinated children between eight and nine years of age were studied over a period of 17 months concurrently with a control group of 100 unvaccinated children in a neighboring city,

Puerto Montt, where the disease was within usual endemic limits.

Seroconversion of 84% for the serotype A organisms and of 90% for serotype C was found. Serologic response persisted over 12 months with satisfactory titers which then began to drop to customary levels. No significant variations were observed in serotype B antibodies. This vaccine is considered useful in case of epidemic and its limitations and projections are discussed.

### Avaliação serológica da vacina antimeningocócica polivalente A-C no Chile (Resumo)

Diante de um surto epidêmico de meningite meningocócica provocada por organismos do serogrupo A em Osorno, Chile, efetuou-se um trabalho de avaliação serológica da resposta de anticorpos, depois de uma vacinação maciça usando vacina polivalente A-C, mediante o método de hemaglutinação passiva. Durante 17 meses pesquisaram-se 100 crianças vacinadas, numa faixa etária de oito a nove anos. Estudou-se, paralelamente, um grupo de controle formado por 100 crianças não vacinadas, moradoras de uma cidade vizinha — Puerto Montt — onde a endemicidade

se manteve dentro dos limites acostumados.

Comprovou-se uma seroconversão de 84% para os organismos do serogrupo A, e de 90% para os do serogrupo C. A resposta serológica manteve-se durante 12 meses com títulos satisfatórios para logo após iniciar um declínio chegando aos limites usuais. Também não se observaram variações significativas de anticorpos para organismos do serogrupo B. Finalmente mencionam-se as limitações e projeções dessa vacina que é considerada útil para o caso de epidemia.



### **Evaluation sérologique du vaccin antiméningocoque polyvalent A-C au Chili (Résumé)**

Lors d'une épidémie de méningite méningocoque due à des organismes du séro groupe A, à Osorno, Chili, on réalisa un travail d'évaluation sérologique de la réaction d'anticorps après une vaccination massive avec un vaccin polyvalent A-C, par la méthode d'hémagglutination passive. Pendant 17 mois, on étudia 100 enfants vaccinés (de huit à neuf ans d'âge). On observa, parallèlement, un groupe témoin composé de 100 enfants non vaccinés d'une ville voisine, Puerto Montt, où l'endémicité resta dans les limites habituelles.

On nota une séro-conversion de 84% pour les organismes du séro groupe A, et de 90% pour ceux du séro groupe C. La réaction sérologique se manifesta pendant 12 mois avec des titres satisfaisants, ensuite commença une descente aux limites habituelles. De même, on ne remarqua pas de variations significatives d'anticorps pour les organismes du séro groupe B. On mentionne, enfin, les limitations et projections de ce vaccin, considéré utile en cas d'épidémie.

#### **LA OPS Y EL BID FIRMAN ACUERDO SOBRE SERVICIOS TECNICOS**

La Organización Panamericana de la Salud y el Banco Interamericano de Desarrollo firmaron un acuerdo en virtud del cual la OPS prestará servicios técnicos en operaciones del BID relacionados con el abastecimiento de agua potable y alcantarillado. Los servicios de la OPS comprenderán el análisis de los sectores de agua y saneamiento en Bolivia y Ecuador, incluso la identificación de las áreas de desarrollo más precarias, los problemas institucionales más urgentes, y las necesidades de financiamiento. La OPS prestará también asesoramiento a entidades nacionales de Bolivia, Colombia, Ecuador y Guatemala, especialmente para la preparación de solicitudes de financiamiento y de cooperación técnica, sobre todo en los aspectos institucionales, financieros, económicos y técnicos.