

ESTUDIO INMUNOLOGICO LONGITUDINAL EN MENINGOENCEFALITIS. 1984-1986

HOSPITAL PEDIATRICO DOCENTE "SAN MIGUEL DEL PADRON"

Lic. Alberto Juan Dorta Contreras*, Dra. Maritza Ferrá Valdés**,
Lic. Ana Gloria Díaz Martínez***, Lic. Nerys González García*****
Téc. Xiomara Escobar Pérez*****
y Téc. Gladys Martín Echenique*****

Se realizó un estudio longitudinal a fin de evaluar la respuesta inmune humoral en 111 pacientes que padecieron de meningoencefalitis en el periodo de 1984-1985, durante 1 año posterior al egreso: a la salida del hospital, a los 30 y 60 días y a los 6 meses y al año. Se utilizaron técnicas para la determinación cuantitativa de IgA, IgM, IgG y anticuerpos específicos contra serogrupos de *N. meningitidis* de segunda y tercera generación. Cada inmunoglobulina se manifiesta de forma peculiar para cada grupo etario, por lo que la inmunidad adquirida en los primeros años está influida por la edad. A los 60 días para la IgA y 30 días para la IgM e IgG, el comportamiento se homogeneiza. La variación de las inmunoglobulinas en función de la recuperación describe un comportamiento típico para algunos de los grupos etarios, como el de 6 a 7 años, y no se encontraron diferencias significativas, entre los pacientes con meningoencefalitis bacterianas y virales con respecto a la posesión de anticuerpos contra serogrupos de *N. meningitidis*. ↓

INTRODUCCION

Los estudios longitudinales a fin de evaluar la respuesta inmune en pacientes que han padecido meningoencefalitis son de vital importancia, pues su comportamiento es similar al de una vacunación y esto resulta de interés para aquellas investigaciones que se desarrollan con estos objetivos.

De hecho muchos investigadores estudian este comportamiento en la población susceptible de ser vacunada. Golovina et al., en 1981,¹ han estudiado de forma longitudinal durante las primeras semanas la aparición de

* Licenciado en Bioquímica. Departamento de Hematología Especial.

** Especialista de I Grado en Hematología. Jefa del Departamento de Hematología Especial.

*** Licenciada en Bioquímica. Departamento de Hematología Especial.

**** Licenciada en Matemática. Profesora Auxiliar. Centro de Cibernética aplicada a la Medicina (CECAM). ICM-H.

***** Técnica especializada en Hematología. Departamento de Hematología Especial.

***** Técnica en Laboratorio Clínico. Departamento de Hematología Especial.

la inmunidad humoral frente al meningococo. *Russal et al.*, en 1978² estudiaron 277 enfermos en una dinámica durante 1; 3 y 6 meses después de la enfermedad y durante los primeros 5 años y comprobaron que aparecen anticuerpos específicos a partir del quinto al sexto día de la enfermedad. La inmunidad se mantenía en los primeros meses, pero al cabo del año y en el transcurso de los 5 años posteriores a la enfermedad, los anticuerpos específicos contra *N. meningitidis* se encontraron en la misma frecuencia que en las personas sanas.

El objetivo del presente trabajo es estudiar el comportamiento de 111 pacientes con meningoencefalitis durante 5 oportunidades en el transcurso del año posterior al egreso, a través de la presencia de anticuerpos anti-*N. meningitidis* y al pool total de IgA, IgM e IgG, de acuerdo con los distintos grupos etarios.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio de 111 pacientes con meningoencefalitis viral y bacteriana durante 1 año posterior al egreso en 5 oportunidades: a la salida del hospital, a los 30 y 60 días y a los 6 meses y al año. Este estudio comprendió los pacientes que acudieron a nuestro servicio durante 1984 y 1985.

Aquellos pacientes en los que no se pudo aislar el agente causal y donde la clínica y el tratamiento respondía a una infección bacteriana, se clasificaron como presuntivos.

Todas las cepas de meningococo fueron seroagrupadas por los métodos convencionales en los casos en que fue posible.

El estudio comprendió 29 meningoencefalitis con *N. meningitidis*; 4 por *H. influenzae* y 2 por *S. pneumoniae*. Se clasificaron 17 como presuntivas bacterianas y 59 de origen viral.

Se cuantificaron las inmunoglobulinas A, M y G séricas por inmunodifusión simple y se evaluaron de acuerdo con la edad. Se determinaron anticuerpos contra serogrupos de *N. meningitidis* A, B, C, D, X, Y, Z y W 135.

Los antígenos utilizados fueron obtenidos por suspensión salina de cepas patrones de laboratorio del cepario de la Empresa de Producción de Biológicos «Carlos J. Finlay», y el método empleado fue la contrainmunolectroforesis y para el serogrupo B se detectaron anticuerpos por el método de ELISA desarrollado por nosotros.

El diseño experimental corresponde a un ensayo longitudinal con 5 observaciones para cada paciente. Con los datos obtenidos en la revisión de las historias clínicas, los resultados de la encuesta a los padres de los pacientes, junto al estudio inmunológico, fueron analizados a través de un programa procesador de encuestas con 10 posibilidades de respuestas excluyentes.

Se realizaron cruces de 2 a 2 de las variables hipotéticamente dependientes y se aplicó prueba de chi-cuadrado para evaluar homogeneidad.

Debido a la necesidad de tomar en cuenta una importante fuente de variación en toda la experiencia, que fue la edad de los pacientes, se pro-

cedió a no utilizar las mediciones originales de cantidad de inmunoglobulinas, sino que se utilizaron los rangos normal, disminuidos y aumentados de las mediciones.

Una vez agrupados los datos, se procedió a aplicar un método estadístico no paramétrico de análisis de varianza de bloques al azar por rangos descrito por *Friedman*, en 1937,³ y la prueba de chi-cuadrado para evaluar independencia entre los 5 grupos de observaciones durante el estudio longitudinal.

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la incidencia de meningoencefalitis por grupos etarios y por cuatrimestres de los años 1984 y 1985, sometidos al estudio longitudinal. En ésta se debe destacar que en el último cuatrimestre de 1985 sólo aparecen 2 pacientes que se corresponden con meningitis bacterianas, pues debido al brote de ECHO 4 que se produjo en el período no fue posible extender el estudio a este numeroso grupo de pacientes, el cual, de por sí, constituye un manuscrito en preparación, y sólo se exponen los casos de origen bacteriano del período.

TABLA 1. Incidencia de meningoencefalitis por grupos etarios. 1984-1985

Grupos etarios (años)	Tiempo	1984			1985		
		Ene.-abr.	Mayo-ago.	Sep.-dic.	Ene.-abr.	Mayo-ago.	Sep.-dic.
Menor de 1		4	4	0	1	3	0
1		5	0	0	0	0	0
2-3		7	0	3	2	3	0
4-5		9	3	2	3	2	0
6-7		14	5	1	2	0	0
8-9		8	2	0	2	0	1
10-11		7	3	0	1	0	1
Mayor de 12		2	3	6	2	0	0

La incidencia por cuatrimestre y tipo de meningoencefalitis en el período se muestran en la tabla 2. Se puede apreciar que en el primer cuatrimestre de 1984 obtuvimos un mayor número de muestras de las diferentes causas; el cuatrimestre de septiembre a diciembre fue el de menor número de casos por lo antes explicado. De los pacientes con meningoencefalitis por meningococo estudiados, 2 correspondían al serogrupo B, uno de los cuales era menor de 1 año y el otro correspondió al grupo de 10 a 11 años.

El grupo de meningoencefalitis presuntiva bacteriana fue el más numeroso.

Al estudiar nuestra muestra se estimó si existía dependencia entre los grupos etarios y el tipo de meningoencefalitis, o sea, si existía una predisposición de algún grupo etario por un tipo de meningoencefalitis determinado, pero se comprobó estadísticamente que no existía tal dependencia. La probabilidad para que un niño de cualquier edad contraiga meningoencefalitis viral o bacteriana es la misma (chi-cuadrado = 7,688 gl = 7 prob = 0,3627 X^2 0,95(7) = 14,067).

Cuando se aplicó la prueba de chi-cuadrado se encontró que no existía relación entre la cantidad de personas que vivía junto al paciente en la vivienda y el tipo de ésta, o sea, el tamaño del núcleo familiar, como una medida indirecta de hacinamiento; no influye en el tipo de meningoencefalitis ya sea viral o bacteriana (chi-cuadrado = 1,788 gl = 3 prob = 0,6176 X^2 0,95(3) = 7,815).

Aunque al calcular independencia a través de la prueba de chi-cuadrado entre la composición étnica y el tipo de meningoencefalitis dio resultados significativos (chi-cuadrado = 3,015 gl = 2 prob = 0,2215 X^2 0,95(2) = 5,99). Esta afirmación está sesgada, pues no se tiene en cuenta la composición étnica de la población infantil de los 5 municipios de la capital que acuden a nuestro hospital.

Se encontró dependencia estadística entre el número de células en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el tipo de meningoencefalitis con el 95 % de contianza (chi-cuadrado = 40,097 gl = 15 prob = 4,379 X^2 0,95(15) = 24,996).

En la tabla 3 se muestra la relación entre el número de células del estudio citoquímico y la causa. Igualmente resulta significativo el número de células y su dependencia con la causa, ahora clasificadas en bacterianas y no bacterianas (chi-cuadrado = 17,537 gl = 4 prob = 1,521 X^2 0,95(4) = 9,488).

TABLA 2. Incidencia por cuatrimestres y tipo de meningoencefalitis en los años 1984-1985

Fecha	Tipo de meningoencefalitis					
	Viral	Bacteriana, por Haemophilus	Bacteriana, por Neumococo	Presuntiva bacteriana	Bacteriana, por meningococo	Otros
1984 Ene.-abr.	31	3	2	11	3	6
Mayo-ago.	10	0	0	2	2 (1 del B)	6
Sep.-dic.	6	0	0	1	1	4
1985 Ene.-abr.	7	0	0	3	3	0
Mayo-ago.	4	1	0	0	3 (1 del B)	0
Sep.-dic.	0	0	0	0	0	2

TABLA 3. Relación entre el número de células y la meningoencefalitis según la causa

Tipo de meningoencefalitis	Número de células			
	0	1-10	11-100	Más de 101
Viral	0	4	19	32
Bacteriana por <i>Haemophilus influenzae</i>	0	1	2	1
Bacteriana por neumococo	0	0	1	1
Presuntiva bacteriana	0	10	4	3
Bacteriana por meningococo	1	5	2	4
Otras	0	2	10	5

De los resultados obtenidos en el estudio citoquímico, encontramos que el cultivo del LCR resultó la prueba de más utilidad en el diagnóstico de las meningoencefalitis bacterianas, seguidas del hemocultivo. El cultivo del LCR tiene una efectividad del 25 % para *H. influenzae*, el 50 % para *S. pneumoniae* y el 100 % para *N. meningitidis*.

El hemocultivo tuvo una eficacia del 66 % de meningoencefalitis por meningococo, y no hubo crecimiento de las otras bacterias.

La tinción de Gram en el LCR es una de las pruebas que siguen teniendo importancia diagnóstica, sólo superada por los cultivos del LCR y el hemocultivo. En nuestra muestra en el 100 % de los casos de meningoencefalitis por meningococos dio positividad por esta prueba.

La contraelectroforesis y la gota gruesa no arrojaron utilidad diagnóstica alguna, debido a que no se disponen de antisueros adecuados para el serogrupo B, circulante que predomina en el país.

El 89,74 % de los pacientes con meningoencefalitis viral hacían predominio de linfocitos en el recuento diferencial del LCR y el 70 % de los pacientes con meningoencefalitis bacteriana tenían un predominio a polimorfonucleares.

En nuestro estudio longitudinal se realizaron pruebas de chi-cuadrado para relacionar niveles de diferentes inmunoglobulinas con los grupos etarios.

Esto fue significativo al egreso en el caso de la IgA, IgM e IgG, y en particular la IgA a los 30 días y al año posterior al egreso, lo que significa que no existe un comportamiento homogéneo entre los rangos de inmunoglobulinas y las edades (tabla 4).

Esto mismo se realizó para cada inmunoglobulina para una misma edad durante el año de estudio y se encontró que para la IgA hay un comportamiento variable que dio significación en los grupos de 2 a 3; 6 a 7; 10 a 11 y más de 12 años, lo que equivale a decir que la IgA en estos grupos varía en función de la recuperación en el grupo de 6 a 7 años y en la IgG

TABLA 4. Comportamiento de cada grupo etario para cada inmunoglobulina. Análisis χ^2

		Egreso	30 días	IgA 60 días	180 días	365 días
Grupos etarios	1					
	2	$\chi^2 = 23,432$	$\chi^2 = 22,094$	$\chi^2 = 9,17$	$\chi^2 = 9,045$	$\chi^2 = 14,774$
	3					
	4	gl = 7				
	5					
	6	significativo	significativo	NS	NS	significativo
	7					
	8					
Grupos etarios	1	$\chi^2 = 26,861$	$\chi^2 = 22,210$	IgM	$\chi^2 = 14,467$	$\chi^2 = 15,374$
	2			$\chi^2 = 22,313$		
	3	gl = 14	gl = 14		gl = 14	gl = 14
	4			gl = 14		
	5	P = 0,201	P = 0,744	P = 0,724	P = 0,4155	P = 0,3531
	6					
	7	significativo	NS		NS	NS
	8			NS		
Grupos etarios	1	$\chi^2 = 32,460$	$\chi^2 = 24,833$	IgG	$\chi^2 = 22,579$	$\chi^2 = 20,443$
	2			$\chi^2 = 87,436$		
	3	gl = 14	gl = 14		gl = 14	gl = 14
	4			gl = 14		
	5	P = 3,444E-03	P = 3,363	P = 0,2337	P = 0,0675	P = 0,1168
	6					
	7	significativo	NS		NS	NS
	8			NS		

Leyenda: NS: no significativo. 1: grupo menor de 1 año. 2: grupo de 1 año. 3: grupo de 2-3 años. 4: grupo de 4-5 años. 5: grupo de 6-7 años. 6: grupo de 8-9 años. 7: grupo de 10-11 años. 8: grupo de más de 12 años.

en los grupos de 4 a 5 años y de 6 a 7 años. Esto significa que hay una respuesta del sistema inmune traducida en esta dinámica en los grupos y periodos estudiados, como se aprecia en la tabla 5.

TABLA 5. Comportamiento de cada inmunoglobulina para una misma edad durante el año de estudio. Análisis de χ^2

Períodos estudiados	Menor de 1 año					1 año					2-3 años					4-5 años					6-7 años					8-9 años					10-11 años					+ 12 años				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
IgG	No se realizó					$\chi^2 = 4,167$	$\chi^2 = 12,250$					$\chi^2 = 2,266$	$\chi^2 = 8,491$					$\chi^2 = 3,664$	$\chi^2 = 8,237$					$\chi^2 = 8,237$																
						gl = 4	gl = 4					gl = 4	gl = 4					gl = 4	gl = 4					gl = 4																
						P = 0,3839 NS	P = 0,0156 significativo					P = 0,6669 NS	P = 0,752 significativo					P = 0,4534 NS	P = 0,0833 significativo					P = 0,0285 significativo																
IgM	$\chi^2 = 13,590$					$\chi^2 = 8,960$					$\chi^2 = 2,701$					$\chi^2 = 15,309$					$\chi^2 = 17,263$					$\chi^2 = 11,288$					$\chi^2 = 14,088$					$\chi^2 = 10,165$				
	gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8									
	P = 0,0931 NS					P = 0,3457 NS					P = 0,6090 NS					P = 0,0534 NS					P = 0,0275 NS significativo					P = 0,1862 NS					P = 0,0795 NS					P = 0,2537 NS				
IgG	$\chi^2 = 12,274$					$\chi^2 = 13,039$					$\chi^2 = 15,268$					$\chi^2 = 17,546$					$\chi^2 = 21,121$					$\chi^2 = 2,703$					$\chi^2 = 10,282$					$\chi^2 = 14,548$				
	gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8					gl = 8				
	P = 0,1394 NS					P = 0,1105 NS					P = 0,7286 NS					P = 0,0249 Significativo					P = 6,8333E-03					P = 0,9516 NS					P = 0,2458 NS					P = 0,0686 NS				

Leyenda: NS : no significativo. 1: Egreso. 2: 30 días. 3: 60 días. 4: 180 días. 5: 365 días.

El test de Friedman (tabla 6) o análisis no paramétrico de varianza de bloques al azar para cada inmunoglobulina, de acuerdo con el tiempo de evolución dado por cada observación durante el año, se comportó de la manera siguiente:

TABLA 6. Variación de las inmunoglobulinas dada por cada una de las extracciones de sangre (test de Friedman)

		IgA				
		Egreso (días)	30 días	60 días	180 días	365 días
v a r i a c i ó n	D	$X^2 = 11,813$	$X^2 = 11,813$	$X^2 = 16,00$	$X^2 = 15,063$	$X^2 = 12,250$
	N	gl = 2				
	A	P = 2,722 E-03	P = 2,722 E-03	P = 3,355 E-04	P = 5,361 E-04	P = 2,187 E-03
		IgM				
		Egreso (días)	30 días	60 días	180 días	365 días
d e i n m u n o g l o b u l i n a	D	$X^2 = 10,563$	$X^2 = 12,063$	$X^2 = 13,000$	$X^2 = 9,250$	$X^2 = 7,563$
	N	gl = 2				
	A	P = 5,086 E-03	P = 2,402 E-03	P = 1,503 E-03	P = 9,804 E-03	P = 0,0228
		IgG				
		Egreso (días)	30 días	60 días	180 días	365 días
	D	$X^2 = 8,313$	$X^2 = 12,000$	$X^2 = 9,438$	$X^2 = 8,313$	$X^2 = 0,438$
	N	gl = 2				
	A	P = 0,0157	P = 2,497 E-03	P = 1,503 E-03	P = 0,0157	P = 0,8035 NS

leyenda: NS : no significativo.

Cuando se toma en cuenta el grupo etario y se reagrupan los casos de acuerdo con los niveles de inmunoglobulinas en rangos normales, aumentados o disminuidos, se obtienen valores significativos para el 95% de confianza para todas las observaciones menos para la IgG al año del egreso. Quiere esto decir que hay un comportamiento distinto para cada grupo etario y que, por tanto, no pueden considerarse parte de una única población.

La prueba de chi-cuadrado para este análisis coincide con la de Friedman hasta los 60 días para la IgA y 30 días para la IgG y la IgM.

Se aplicó la prueba t de Student, para comprobar si existían diferencias significativas entre la proporción de pacientes con meningoencefalitis virales y la proporción de meningoencefalitis por *N. meningitidis*, en cuanto a les y la proporción de meningoencefalitis por *N. meningitidis*, en cuanto a oportunidades en que se realizó para cada paciente en el año posterior al egreso. No se encontraron diferencias significativas entre pacientes de ambos grupos en cuanto al tenor de anticuerpos contra serogrupos.

DISCUSION

El estudio longitudinal abarcó los años 1984 a 1986, con aquellos pacientes que presentaron meningoencefalitis de diversas causas que acudieron a nuestro servicio al egreso de la estadía hospitalaria.

En la meningoencefalitis por meningococo se observa una tendencia a estabilizar el número de casos con respecto a años anteriores y la viral tiene mayor incidencia en los meses de invierno, aunque el estudio longitudinal no contempla los casos de meningoencefalitis del último cuatrimestre de 1985, donde se produjo la epidemia de ECHO 4. El comportamiento de la meningoencefalitis por *Haemophilus influenzae* en los últimos años tiene su pico en el cuatrimestre de mayo a agosto, con excepción del año 1984 donde se encontraron 2 casos en el cuatrimestre de enero a abril.

La meningoencefalitis por neumococo, al igual que las meningoencefalitis que tienen como mecanismo de entrada las vías respiratorias superiores, presenta mayor morbilidad en los meses de invierno como las presuntivas bacterianas y las causadas por *N. meningitidis*, debido a que las enfermedades de las vías respiratorias superiores de naturaleza viral como la gripe, constituyen una antesala favorable para que las bacterias vulneren esta línea de defensa, lo que ha sido comprobado por otros autores.^{4,5} Ellos demostraron que una epidemia de meningoencefalitis fue precedida de epidemias del virus de la influenza A₂ y B y corroborado por otro autor en otro país.⁶

Se encontró relación estadística entre el tipo de meningoencefalitis y el color de la piel del paciente. Como hicimos referencia anteriormente, no pudo ser confirmado este resultado con la composición étnica de la población que atendemos.

Según Scheld⁷ éste es uno de los factores intrínsecos de riesgo de la meningitis bacteriana en los Estados Unidos, aunque debemos tener en cuenta que la población negra de ese país tiene factores concomitantes como los socioeconómicos y de hacinamiento, entre otros, que pueden ser los determinantes y no el color de la piel. En un estudio realizado por nosotros en el período de 1982 a 1984⁸ no encontramos relación con esta enfermedad y el color de la piel.

El diagnóstico de laboratorio constituye un elemento esencial y de primer orden, pues determina el comportamiento terapéutico en casos como estas afecciones del sistema nervioso central con un comienzo atípico y de evolución muy rápida hacia formas graves y la muerte.

Un elemento de importancia en el diagnóstico constituyó el recuento diferencial de las células encontradas en el LCR con predominio de linfocitos en aquéllos de causa viral y por polimorfonucleares en las bacterianas. Es necesario señalar que esto no debe constituir por sí solo el elemento diagnóstico, pues una parte importante actúa contrariamente, lo que está dado por el momento en que se realiza la punción lumbar. Esto ha sido preocupación de otros investigadores.⁹

En nuestra muestra fue significativo que aquéllas de causa viral aparecieron con un mayor número de células. Esto es notorio, pues marca una tendencia en los últimos años en nuestro medio.

Se demostró la relación entre el número de células en el estudio citológico y la procedencia bacteriana o no del agente causal. Esto permite aseverar que las meningoencefalitis de naturaleza bacteriana tienen más probabilidad de comenzar con LCR con menor cantidad de células.

Los inconvenientes del diagnóstico por cultivo son compartidos con otros investigadores.¹⁰

Una de las pruebas de mayor utilidad fue la tinción de Gram del LCR con una efectividad del 100 % para los casos por meningococo. Esto coincide con los resultados de otros investigadores.¹¹

En el estudio del comportamiento de cada grupo etario para cada inmunoglobulina, se comprobó en el momento del egreso que cada grupo etario responde de una manera diferente en cuanto a la variabilidad de las inmunoglobulinas. Por eso es que de acuerdo con la edad, la enfermedad tiene una forma de comportarse entre otros motivos y de ahí que la inmunidad adquirida en los primeros tiempos está influida por la edad. A los 60 días para la IgA y 30 para la IgM e IgG el comportamiento se hizo homogéneo. Todo esto resulta importante y debe tomarse en cuenta para los futuros esquemas de inmunización a partir de vacunas que se ensayen en nuestro medio. Después de este período más o menos largo, el comportamiento es homogéneo para los grupos etarios.

Lo anterior se apoya por las observaciones de *Skevakia et al.*,¹² quienes encontraron en sujetos normales que recibieron una vacuna contra *N. meningitidis* B₂ que los anticuerpos bactericidas fueron detectados solamente en aquellos individuos con altos niveles de anticuerpos IgM antiserogrupo B.

Además, durante la epidemia de Sao Paulo en 1973 se procedió a vacunar a todos los niños, lo que fue contraproducente en el grupo de 0 a 3 años; por este motivo se estimó que esta vacunación no fue efectiva para todos los grupos etarios.^{13 14}

Cuando evaluamos el comportamiento de una inmunoglobulina dada durante el año de estudio para una edad determinada, sabemos cómo ha sido la dinámica de esta variación después de la enfermedad. Cuando esto da significación equivale a decir que no existe independencia entre las observaciones y el comportamiento normal, aumentado o disminuido de ésta y que no existe un comportamiento homogéneo entre los rangos de inmunoglobulinas y el tiempo de evolución de la enfermedad. La variación de la inmunoglobulina está en función del tiempo de evolución de la recuperación.

En los menores de 1 año y durante el primer año de vida (excepto la IgA en este grupo en que no se realizó la prueba estadística), hubo un comportamiento homogéneo de las inmunoglobulinas durante el tiempo de estudio, es decir, no existe relación entre ambos y mantiene la situación del egreso, lo que pudiera derivarse del hecho que durante esta severa infección del sistema nervioso central en niños inmunológicamente inmaduros, perpetúa el estatus al año de evolución.

Sin embargo, en el grupo de 6 a 7 años, que es uno de los grupos donde las infecciones se han hecho más frecuentes, sí encontramos una dependencia típica entre los tiempos de evolución y las inmunoglobulinas, o sea, que la variación de éstas se produce en función de la inmunidad.

Para los enfermos mayores de 10 años, el comportamiento es igual en dependencia del tiempo de evolución en la IgA e independencia en el resto de las inmunoglobulinas.

La IgA tiene un comportamiento variable según la edad; es en los grupos etarios de 2 a 3; 6 a 7; 10 a 11 y más de 12 años en los que encontramos dependencia entre las extracciones, lo que equivale a decir que la IgA varía en función de la recuperación.

La IgM mostró no tener dependencia con el tiempo de evolución para ningún grupo etario, con excepción del de 6 a 7 años. Esto puede entenderse debido a que en el momento de la primera extracción, o sea, al egreso, ya había desempeñado su papel que, como conocemos, se desarrolla en la primera línea de defensa humoral durante los primeros momentos, después de los cuales cede su lugar a la IgG. Russal y otros autores citados, aunque no toman en cuenta la edad del paciente, encontraron aumentada la IgM y la IgG en los primeros 3 meses y posteriormente la IgG solamente. Ellos plantean que la corta duración de los anticuerpos meningococo-específicos es una muestra de la brevedad de la inmunidad humoral antimeningocócica, sin que por ello pueda pensarse que no haya inmunidad.

Para la IgG se observan curvas típicas para los grupos etarios de 4 a 7 años, no así para el resto en que no varía en función de la recuperación con independencia estadística entre las observaciones en el comportamiento de esta inmunoglobulina.

Se encontró que no había diferencias en cuanto a la posesión de anticuerpos contra serogrupos entre los pacientes que durante 1984-1985 habían tenido esta enfermedad de origen viral, con respecto a la proporción con meningoencefalitis por *N. meningitidis*.

Esto es posible debido a que el individuo está expuesto en su flora normal en las vías respiratorias superiores a este microorganismo u otros con reacción cruzada,¹⁵ lo que hace difícil encontrar rasgos distintivos entre uno y otro grupo. Cuando realizamos la comparación entre los que presentan anticuerpos anti-*N. meningitidis* serogrupo B por ELISA entre los pacientes con meningoencefalitis viral y bacteriano, no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos.

Por otro lado se conoce que el polisacárido del grupo B no brinda una seroconversión significativa medida por la aparición de anticuerpos bactericidas, lo que tal vez contribuya a los resultados obtenidos por nosotros y que coinciden con los intentos de fabricar una vacuna efectiva contra el meningococo B en la que se utiliza el polisacárido ya referido por varios autores.^{16 17}

Estos estudios de la dinámica de la respuesta inmune durante el año posterior al egreso tienen suma importancia, porque su comportamiento es utilizable para conocer cómo se comportaría en nuestro medio una vacunación contra los agentes en cuestión.

CONCLUSIONES

1. Cada inmunoglobulina tiene un comportamiento peculiar para cada grupo etario en el estudio longitudinal, lo que implica que la inmunidad adquirida en los primeros tiempos está influida por la edad. A los 60 días

para la IgA y a los 30 días para la IgM e IgG el comportamiento se homogeneiza. Este comportamiento debe ser tomado en cuenta en los esquemas de inmunización a partir de vacunas que se ensayen en nuestro medio.

2. Se evaluó la variación de las inmunoglobulinas en función de la recuperación durante el período para cada grupo etario, donde se describieron curvas típicas para algunos de estos grupos, como el de 6 a 7 años, con comportamiento estándar para las 3 inmunoglobulinas. Para el resto de los grupos no se encontró tal uniformidad.
3. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con meningoencefalitis bacterianas y virales con respecto a la posesión de anticuerpos contra serogrupos de *N. meningitidis*, lo que tal vez sea debido a la naturaleza del polisacárido.

SUMMARY

In order to evaluate humoral immune response in 111 patients, who suffered meningoencephalitis in the 1984-1985 period, a longitudinal study was carried out during one year after their hospitalization: at hospital discharge, at 30 and 60 days, at six months and at one year. Techniques were used for the quantitative determination of IgA, IgM, IgG and specific antibodies against serologic groups of *N. meningitidis* of second and third generation. Each immunoglobulin is manifested itself in a peculiar form for every age group, therefore, immunity acquired in the first years of life is influenced by age. For IgA behaviour is homogenized at 60 days and for IgM and IgG at 30 days. The variation of immunoglobulins in function of recuperation describes a typical behaviour for some of the age groups, such as the 6-7 year group and non significant differences were found, as in patients with bacterial and viral meningoencephalitis, with regard to possession of antibodies against serologic groups of *N. meningitidis*.

RÉSUMÉ

Il est réalisé une étude longitudinale afin d'évaluer la réponse immunitaire humorale chez 111 sujets qui avaient été affectés de méningo-encéphalite au cours de la période 1984-1985, pendant une année après la sortie de l'hôpital: immédiatement après la sortie de l'hôpital, au 30^e et au 60^e jours, et au 6^e mois et au bout d'un an. Des techniques de deuxième et troisième générations ont été utilisées pour le dosage d'IgA, d'IgM, d'IgG et d'anticorps spécifiques contre sérogroupes de *N. meningitidis*. Chaque immunoglobuline se manifeste d'une manière particulière dans chaque groupe d'âge; l'immunité acquise au cours des premières années de vie est donc influencée par l'âge. Le comportement devient homogène au 60^e jour dans le cas de l'IgA, et au 30^e jour dans les cas de l'IgM et de l'IgG. La variation des immunoglobulines en fonction de la récupération montre un comportement typique dans certains groupes d'âge, comme celui de 6 à 7 ans. En ce qui concerne la présence d'anticorps contre sérogroupes de *N. meningitidis*, on n'a pas noté de différences significatives entre les malades avec méningo-encéphalite bactérienne et ceux atteints de méningo-encéphalite virale.

BIBLIOGRAFIA

1. *Colovina, L. I. et al.*: Various aspects of humoral immunity in meningococcal infection. II. Formation of antibodies to group A meningococci in adults with generalized meningococcal infections. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* (7): 59-63, 1981.
2. *Russal, G. I. et al.*: Dinámica de los índices de inmunidad humoral de los enfermos con forma generalizada de infección meningocócica. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* (10): 98-101, 1978.
3. *Friedman, M.*: The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. *J Am Stat Assoc* 32: 675-701, 1937.
4. *Vengerov, Yu Ya et al.*: Some immunity indices in patients with meningococcus infections. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* (10): 18-22, 1974.
5. *Smirneva, M.*: Some aspects on humoral immunity in meningococcal infection. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* (8): 111-115, 1977.
6. *Dery, P.; M. Brazeau; M. I. Marks*: Aspects cliniques et biologiques des meningococcidies chez l'enfant. *Union Med Can* 102(5): 1125-1127, 1973.
7. *Scheld, W. M.*: Bacterial meningitis in a patient at risk. Intrinsic risk factors and host defense mechanisms. *Am J Med* 74(5): 183-206, 1984.
8. *Dorta, A. et al.*: Respuesta inmune en meningoencefalitis. *Sangre* 30(6): 1060, 1985.
9. *Portney, J. M.; L. C. Olson*: Normal cerebrospinal fluid values in children. Another look. *Pediatrics* 75(3): 484-487, 1985.
10. *Baumgarther E. T.; R. A. Agustine; R. W. Steek*: Bacterial meningitis in older neonates. *Am J Dis Child* 137(2): 1052-1054, 1983.
11. *Bohr, V. et al.*: Eight hundred and seventy five cases of bacterial meningitis. Diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. Part III of a three part series. *J Infect* 7: 193-202, 1983.
12. *Skevakis, L. et al*: Class-specific human bactericidal antibodies to capsular and noncapsular surface antigen of *Neisseria meningitidis*. *J Infect Dis* 149(3): 387-396, 1984.
13. *Erwa, H. H. et al.*: A serogroup A meningococcal polysaccharide vaccine studies in the Sudan to combat cerebrospinal meningitis caused by *Neisseria meningitidis* group A. *Bull Org Mond Santé* 49(3): 301-305, 1973.
14. *Machado, M.*: L'épidémie de MCS au Brésil. *Med et Hyg (Geneve)* 34(1188): 483-485, 1986.
15. *Guirguis, N. et al.*: Escherichia coli K 51 and 93 capsular polysaccharides are cross reactive with the group A capsular polysaccharides of *Neisseria meningitidis*. *J Exp Med* 162: 1837-1851, 1985.
16. *Halstensen, A. et al.*: Human opsonins to meningococci after vaccination. *Infect Immun* 46(3): 633-676, 1984.
17. *Frasch, C. E.*: Status of a group B *Neisseria meningitidis* vaccine. *Eur J Clin Microbiol* 4(6): 533-536, 1985.

Recibido: 5 de febrero de 1987. Aprobado: 11 de marzo de 1987.

Lic. *Alberto J. Dorta Contreras*. Hospital Pediátrico San Miguel del Padrón. Calzada de San Miguel del Padrón No. 1615, Ciudad de La Habana, Cuba.