

JOHN ROBBINS Y LA VACUNA DE LA MENINGITIS ANTI *HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO b*



John B. Robbins desarrolló una vacuna contra la meningitis infecciosa causada por el serotipo *b* del bacilo Gram negativo *Haemophilus influenzae* (de modo abreviado *Hib*). Se trata de la meningitis infecciosa más común. La meningitis (o meningoencefalitis) bacteriana es una grave infección que, antes del desarrollo de una vacuna, mataba a más de 1.000 niños diarios en todo el mundo.

Según algunas estimaciones, la vacuna anti-meningitis por *Hib* ha salvado a siete millones de niños desde su comercialización a

comienzos de la década de 1989. No obstante, no fue la primera vacuna contra *Hib*, pero sí la más eficaz, porque se mostraba eficaz en niños a partir del segundo mes de vida.

Antes de la disponibilidad de medicamentos antimicrobianos, las meningitis por *Hib* y otras infecciones invasivas por este bacilo Gram negativo eran virtualmente mortales. La primera terapia «efectiva» se desarrolló durante la década de 1930; consistía en la administración intrarraquídea un antisuero de caballo (producido tras la inmunización de caballos con cepas de *Hib*) junto con [factores del complemento](#). Con este tratamiento la mortandad se redujo de casi el 100% a un 80% aproximadamente. Al objeto de mejorar la respuesta se prepararon en ratones sueros *hiperinmunes*. Cuando al tratamiento con *antisuero* se añadieron las entonces recién descubiertas [sulfonamidas](#), la mortalidad de las meningoencefalitis por *Hib* se *redujo* a un 24% aproximadamente. Si solo se utilizaban sulfonamidas la mortalidad seguía siendo muy elevada, del 72 al 88%. Estos tratamientos también se usaban en otras infecciones invasivas por *Hib*, tales como *epiglotitis* y empiema.

[**Empiema o pitorax es una infección de la cavidad pleural o del espacio sub-diafragmático que suele requerir el drenaje quirúrgico del pus**].

A comienzos de la década de 1970 dos grupos de investigación purificaron y caracterizaron el polisacárido tipo b (*polirribosil-ribitol-pirofosfato*, abreviadamente PRP) En adultos se observó que los anticuerpos contra PRP eran bactericidas y *opsonizaban* (“marcaban”) a los bacilos para su lisis (estudios en animales de experimentación).

El efecto protector de la vacuna elaborada usando el *polisacárido tipo b* (PRP) como antígeno se demostró en un estudio prospectivo realizado en el año 1974 en niños finlandeses de edades comprendidas entre 18 y 71 meses. La salud de los niños se monitorizó durante los cuatro años siguientes a la administración de la vacuna experimental. Los resultados del estudio se publicaron en 1984, siendo determinantes para la autorización de la primera vacuna en Estados Unidos en el mes de abril de 1985; y en España un año después, en 1986.

La presencia de la bacteria *Hib* (*Haemophilus influenzae tipo b*) en el líquido cefálico o raquídeo de un niño era, a pesar de los tratamientos con antibióticos del grupo de las «cefalosporinas de tercera generación» por vía intravenosa, casi una condena a muerte o a vivir con secuelas irreversibles y permanentes, desde sordera a retraso mental.

Según la Organización Mundial de la Salud, antes de la comercialización de las vacunas, la meningitis mataba anualmente a unos 400.000 niños. Gracias a la vacuna, la meningitis bacteriana ha quedado relativamente relegada a los libros de historia de la microbiología. Las infecciones son, hoy día, [casi testimoniales](#), gracias a que la vacuna está disponible en prácticamente los 180 países del mundo.

John Robbins y [Rachel Schneerson](#) desarrollaron la vacuna contra la meningitis que se usa hoy en todo el mundo; y que, además, se añade para potenciar otras como las de la [fiebre tifoidea](#), [tos ferina](#), [ántrax](#), y contra [Escherichia coli](#) y [Clostridium difficile](#).

Se trata de una vacuna *conjugada*. Con la adjetivación *conjugada* se quiere indicar que se unen proteínas y polisacáridos a la pared celular bacteriana. Con estas estructuras moleculares adicionales, la bacteria se torna *visible* para los inmaduros sistemas inmunes de los bebés, que de esta manera pueden sintetizar anticuerpos específicos.

Muy recientemente, se ha comercializado una vacuna conjugada contra la fiebre tifoidea, a la cuyo descubrimiento *John Robbins*, recientemente fallecido (diciembre 2019, víctima de un cáncer de próstata) también contribuyó de manera decisiva. Esta vacuna (contra la fiebre tifoidea) se ha usado en [diez millones de niños paquistaníes](#), gracias al apoyo financiero de la [Bill & Melinda Gates Foundation](#).

John Robbins y *Rachel Schneerson* no pretendieron enriquecerse con el desarrollo de la vacuna contra la meningitis bacteriana por *Hib*. Sus investigaciones se realizaron con financiación pública y ellos deseaban que los resultados de sus trabajos rewertieran en la sociedad sin coste alguno. Los hechos contravinieron sus nobles aspiraciones: la

formulación de la vacuna se modificó mínimamente y, en base a este pequeño cambio, se patentó con fines lucrativos.

John Robbins realizó sus investigaciones en [Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development](#), centro adscrito a la [Bethesda University](#), en *Maryland.*, Estados Unidos Trabajó allí desde 1970 hasta su jubilación en 2012 cuando cumplió 80 años.

Recibió numerosos galardones, incluido el [Albert Lasker Clinical Medical Research](#) en 1996 (aparece en la fotografía inicial del texto sosteniendo el galardón) *ex aequo Rachel Schneerson, David H. Smith y Porter Warren Anderson*; así como el Premio *Pasteur* de la Organización Mundial de la Salud en el año 2006; y el [Prince Mahidol Foundation Award Health Organization](#), en Tailandia en 2017, concedido por la embajada británica en el país asiático. *Porter W. Anderson y David H. Smith*, contribuyeron de manera decisiva al desarrollo de los polisacáridos que se adicionan a la cápsula de *Haemophilus influenzae* para desarrollar la vacuna *conjugada*.

Fue en el año 1968 cuando los grupos de trabajo dirigidos por *Porter W. Anderson y David H. Smith* comenzaron a estudiar la biología y epidemiología de los *factores de resistencia* de infecciones causadas por *Hib*, responsables un conjunto de enfermedades, desde la meningoencefalitis (vinculado a sordera irreversible y retraso mental) a otras como la *epiglottitis*, artritis, osteomielitis y neumonías. A partir del polisacárido de membrana de *Haemophilus influenzae* desarrollaron una primera vacuna que se ensayó en adultos y niños en el año 1972, cuyos resultados se publicaron en la revista *Journal of Clinical Investigation*.

En el año 1983, *David Smith* creó *Praxis Biologics* para patentar la sistemática de tecnología de la conjugación de las vacunas. Dos años más tarde, *David Smith y Porter Anderson* comercializaron *b-CAPSA-I* la primera vacuna para la protección de niños de 2 o más años frente a *Hib*. En el año 1988 la vacuna conjugada *HibTITER®* fue autorizada para su empleo en niños de edades ≥ 18 meses; y, a partir de 1990 para su administración a partir de los dos meses de vida. Para mejorar su

capacidad de distribución, *Praxis Biologics* se asoció con *American Cyanamid Corporation*.

Partiendo de los hallazgos de *David Smtih* y *Porter Anderson*, los grupos de trabajo de *John Robbins* y *Rachel Schneerson* incrementaron la respuesta antigénica asociando a la bacteria (*Haemophilus influenzae*) los *polisacáridos de membrana* y el *toxoides tetánico*. Fue de este modo como se prepararon las poderosas *vacunas conjugadas* y se estandarizó esta metodología para la elaboración de otras vacunas, más antigénicas y que consecuentemente requerían menos dosis de refuerzo.

Hasta la década de 1980 las vacunas contra las infecciones bacterianas se fabricaban a partir de bacterias enteras debilitadas (la infección secuencial en animales experimentales debilitaba la virulencia de la bacteria) o las toxinas bacterianas aisladas. La metodología entrañaba riesgos, desde cuadros febriles relativamente graves y crisis convulsivas, al contagio de la propia enfermedad contra la que se había diseñado la vacuna.

Las vacunas elaboradas con polisacáridos superficiales de la bacteria evidenciaron ser más seguras e igualmente eficaces. Sin embargo, estas vacunas no protegían a niños menores de dos años de edad, los más susceptibles a estas graves infecciones. La vacuna anti-meningitis desarrollada por *John Robbins* y *Rachel Schneerson* era eficaz en niños a partir de los dos meses de edad.



Hib es el acrónimo de la bacteria *Haemophilus influenzae tipo b*. *Emil Pfeiffer* aisló la bacteria como *infección oportunista* durante la pandemia de gripe de 1889; y hasta 1933 se creyó que causaba la gripe. De ahí su denominación específica que puede inducir a confusión. [La gripe es una infección vírica, no bacteriana]. [La pandemia de gripe de 1889-1890 comenzó en San Petersburgo,

entonces Imperio Ruso, y se fue extendiendo por el resto de Europa, *saltando* más tarde al continente americano].

El abuelo paterno de *John Robbins*, *Philip Rabinowitz*, emigró a Estados Unidos desde la ciudad rusa de Minsk (actual capital de Bielorrusia). Fue el último de una prominente casta de rabinos de Minsk. Perdió su condición de rabino en Estados Unidos por su apoyo a los entonces incipientes sindicatos estadounidenses, de los que algunos cayeron más tarde en manos de la mafia (véase la magnífica película «El irlandés» de *Martin Scorsese*). La exclusión por su comunidad condujo a *Philip Rabinowitz* a la precariedad económica, viéndose obligado dejar sus estudios y trabajar en los astilleros de *Brooklyn, New York*.

El antisemitismo, que [tan trágicas consecuencias tuvo a mediados del siglo XX](#)) fue determinante para que el joven *John [Robbins]* cambiase su apellido. Su historia familiar se perdió en gran parte durante las inundaciones que causó en el año 2012 el huracán [Sandy](#), en el área de *Red Hook, New York*.

John Robbins se graduó en la universidad de *New York*. Tras una estancia como médico residente de pediatría en el [Massachusetts General Hospital](#) en Boston, *Massachusetts*, trabajó en el [Weizmann Institute of Sciences](#) de Israel y en la [Albert Einstein Medical School](#) del *Bronx, New York*. Abandonó su práctica clínica, integrándose en los [National Institute of Health](#), como investigador.

Entre los expertos en vacunas han proliferado los denominados «[ensayos de desafío](#)». En éstos, voluntarios sanos reciben la vacuna experimental y, a continuación, intentan contagiarse con la enfermedad contra la que se han vacunado; esto es, *desafían* al germen infeccioso.

Este tipo de ensayos logran acelerar los complejos procedimientos previos a la autorización de una nueva vacuna. Naturalmente, estos *ensayos de desafío* solo son éticamente aceptables si la infección tiene una curación indubitada. *John Robins* que durante algún tiempo se mostró favorable de este tipo de «estudios», últimamente se manifestó contrario, tanto ética como científicamente. De hecho, la relativamente

rápida autorización de la [vacuna contra la fiebre tifoidea, que se ha administrado a más de un millón de niños en Paquistán](#), se consiguió gracias a estos *ensayos de desafío*.

Repaso de conceptos.-

Varias cepas bacterianas pueden causar meningitis aguda, siendo las más comunes las siguientes:

- *Streptococcus pneumoniae* (neumococo).
- [Neisseria meningitides](#) (meningococo).
- *Haemophilus influenzae tipo b* (abreviadamente Hib).
- *Listeria monocytogenes*

Meningitis vírica.-

Suele estar causada por enterovirus. Es una infección leve que suele aparecer al final del verano o principios del otoño. Otros virus (*herpes simple*, VIH, *virus de la parotiditis*, *virus del Nilo occidental*) también pueden dar lugar a meningitis vírica.

Otros gérmenes también pueden causar meningitis: hongos (comúnmente *meningitis criptocócica*), [bacilo de Koch](#) (*Mycobacterium tuberculosis*). El pródromo de estas meningitis (crónicas) son similares a las meningitis agudas: cefalea, fiebre, vómitos, *opistótonos* (rigidez en la nuca similar a la infección por tétanos), aturdimiento, vómitos y, en los niños, llanto incontrolable que aumenta al cogerlos en brazos.

ESTUDIO EUROPEO (1996-2006) DE LAS INFECCIONES INVASIVAS POR *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

En el decenio 1996 – 2006 se llevó a cabo un estudio europeo denominado [European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance Network](#), en el que 28 países notificaron casos de infecciones invasivas por *Haemophilus influenzae* con identificación del serotipo responsable. El resultado más reseñable del estudio, que se considera extrapolable a otros lugares del mundo, es que, aun cuando la morbilidad y mortandad por infecciones causadas por *Haemophilus influenzae no-b*, ha aumentado en relación a las infecciones *Hib*, no se ha observado un

incremento de las infecciones *invasivas* por las cepas tipo **no-b**. Se infiere pues que la restricción del nicho ecológico de *Haemophilus influenzae tipo b* debido a las campañas de vacunación no ha sido ocupado por cepas de *Haemophilus influenzae no-b*.

Haemophilus influenzae (antiguamente denominado «bacilo de Pfeiffer», quien lo aisló en el año 1890 durante la pandemia de gripe iniciada en San Petersburgo en 1889) es un cocobacilo Gram negativo. Se han identificado seis serotipos (A, B, C, D, E y F) de bacterias capsuladas; y otros serotipos no encapsulados, con menor trascendencia clínica.

Haemophilus influenzae (familia *Pasteurellaceae*) coloniza, de sólo, la garganta, oídos y senos nasales de niños y adultos, dando lugar a infecciones (faringitis, otitis y sinusitis, respectivamente). En algunos casos la bacteria causa infecciones generalizadas, tales como neumonías, bacteriemia y meningitis.

Antes del desarrollo de la vacuna por *John Robbins* y *Rachel Schneerson*, las infecciones invasivas de *Haemophilus influenzae tipo-b* eran la causa principal de meningitis en niños de edades inferiores a 5 años. La generalización de esta vacuna ha disminuido drásticamente esta incidencia, hasta convertirla en residual. La vacunación en España se realiza a los 2 meses de edad, con dosis de refuerzo a los 4 y 11 meses. En otros países las dosis de refuerzo se administran a los 4, 6, 12 y 15 meses de edad.

La [meningoencefalitis del adulto](#) se presenta cuando coexisten factores predisponentes, tales como traumatismo craneoencefálico, otitis grave, sinusitis o neumonías.

Vacuna comercializadas contra *Hib* (*Haemophilus influenzae tipo b*)

La primera vacuna se desarrolló en **1984** frente al polisacárido de la cápsula (PRP). Su administración era a niños > 18 meses.

La segunda vacuna (primera vacuna conjugada), se comercializó en **1986**, también limitada a niños > 18 meses.

La vacuna conjugada (desarrollada por *John Robbins* y *Rachel Schneerson*) se comercializó en **1989**, pudiéndose administrar a niños a partir del segundo mes de vida.

Marca registrada de la vacuna (laboratorio comercializador)	Antígeno
<i>Hiberix® (GlaxoSmithKline)</i>	PRP 10mcg Conjugada con: toxoide tetánico
<i>Infanrix® (GlaxoSmithKline)</i>	Pentavalente (DTP-VPI-Hib) Conjugada con: toxoide tetánico
<i>Hexyon® (Sanofi Pasteur)</i>	Hexavalente (DTP-VPI-Hib-HB) Conjugada con: toxoide tetánico
<i>Infanrix hexa® (GlaxoSmtihKline)</i>	Hexavalente (DTP-VPI-Hib-HB) Conjugada con: toxoide tetánico
<i>Vaxelis® (Merck Sharp & Dohme)</i>	Hexavalente (DTP-VPI-Hib-HB) Conjugada con: proteína de meningococo

Claves:

DTP: Difteria-Tétanos-*Pertussis*.

VPI: Vacuna Polio Inactivada.

Hib: *Haemophilus influenzae tipo b*.

HB: Hepatitis B.

Las vacunas resaltadas en **color rojo** son las que se usan en el calendario de vacunación en España.

Zaragoza, a 28 de diciembre de 2019

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza