

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 263

VACUNAS ANTISARAMPIONOSAS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1963

GRUPO CIENTIFICO DE ESTUDIOS SOBRE LA VACUNA
ANTISARAMPIONOSA

Ginebra, 15-20 de julio de 1963

Miembros:

- Dr. F. L. Black, Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Conn., Estados Unidos de América
- Dr. L. Fadeeva, Instituto Ivanovski de Virología, Moscú, URSS
- Dr. J. H. S. Gear, Director, The South African Institute for Medical Research, Johannesburgo, Sudáfrica (*Presidente*)
- Dr. R. G. Hendrickse, Professor of Paediatrics, University College Hospital, Ibadán, Nigeria
- Dr. M. R. Hilleman, Director, Merck Institute for Therapeutic Research, West Point, Pa., Estados Unidos de América
- Dr. M. Kitaoka, Jefe del Departamento de Virosis y Rickettsiosis, Instituto Nacional de Sanidad, Tokio, Japón (*Vicepresidente*)
- Dr. S. Krugman, Professor and Chairman, Department of Paediatrics, New York University School of Medicine, Nueva York, Estados Unidos de América (*Relator*)
- Dr. F. P. Nagler, Chief, Virus Laboratories, Laboratory of Hygiene, Department of National Health and Welfare, Ottawa, Canadá
- Dr. P. N. Taneja, Professor of Paediatrics, Maulana Azad Medical College, Nueva Delhi, India
- Dr. Joel Warren, Director, Biologics Research, Chas. Pfizer & Co. Inc., Terre Haute, Ind., Estados Unidos de América

Secretaría:

- Dr. W. C. Cockburn, Jefe del Servicio de Virosis, División de Enfermedades Transmisibles, OMS (*Cosecretario*)
- Dr. D. A. Henderson, Chief, Surveillance Section, Epidemiology Branch, Communicable Disease Center, Atlanta, Ga., Estados Unidos de América (*Consultor*)
- Dr. M. J. Milovanović, Departamento de Virología, Instituto de Higiene, Belgrado, Yugoslavia (*Consultor*)
- Dr. J. Pečienka, Médico del Servicio de Virosis, División de Enfermedades Transmisibles, OMS (*Cosecretario*)
- Dr. F. T. Perkins, Division of Immunological Products Control, Medical Research Council Laboratories, Londres, Inglaterra (*Consultor*)
- Dr. C. Ristori, Jefe del Departamento de Protección de la Salud, Servicio Nacional de Salud, Santiago, Chile (*Consultor*)

INDICE

	Página
Introducción	5
Vacuna de Enders con cepa Edmonston B	6
Estudios iniciales sobre la vacuna Edmonston de Enders	6
Vacunación por métodos distintos de la inyección	8
Estudios recientes sobre la vacuna Edmonston B de Enders	9
Ensayos prácticos con otras cepas vacunales atenuadas	13
Estudios en Yugoslavia (vacuna de Milavanović)	14
Estudios en el Japón (vacunas de Biken y Denken)	16
Estudios con la vacuna de Smorodincev en la URSS	17
Estudios con la vacuna de Fadeeva en la URSS	19
Estudios en Nigeria (vacunas de Beckenham)	19
Estudios con la vacuna de Schwarz en los Estados Unidos y Nigeria	21
Reacciones postvacunales graves	24
Vacuna antisarampionosa inactivada	26
Eficacia protectora según los resultados de los ensayos prácticos	27
Asociación de la vacuna inactivada con la vacuna viva	28
Empleo de la vacuna antisarampionosa en combinación con otros antígenos	28
Vacuna inactivada	28
Vacuna viva	29
Contraindicaciones de la vacunación antisarampionosa	29
Precauciones relativas al empleo de las vacunas antisarampionosas vivas y atenuadas	31
Empleo en gran escala de las vacunas	32
Importancia de la enfermedad	32
Características, ventajas e inconvenientes de las vacunas	33
Normas sobre la vacuna	34
Vacuna inactivada	34
Vacuna viva	35
Investigaciones recomendadas	36
Resumen y conclusiones	38
Recomendaciones	40

Vertical line of text on the left margin, possibly a page number or header.

Main body of text, consisting of several paragraphs of faint, illegible characters. The text appears to be a formal document or report.

Vertical line of text on the right margin, possibly a page number or header.

VACUNAS ANTISARAMPIONOSAS

Informe de un Grupo Científico de la OMS

El Grupo Científico de la OMS de Estudios sobre la Vacuna Antisarampionosa se reunió en Ginebra del 15 al 20 de julio de 1963. En nombre del Director General, el Dr. Alvarado, Director de la División de Erradicación del Paludismo, declaró abierta la reunión y dio la bienvenida a los miembros del Grupo. Manifestó a continuación que la reunión se había convocado con la cuádruple finalidad de reunir la información ya existente sobre la vacuna antisarampionosa, completarla con los datos obtenidos en los últimos estudios y especialmente en los patrocinados por la OMS, evaluar el estado actual de las vacunas antisarampionosas y formular recomendaciones sobre las futuras investigaciones y sobre el empleo de esas vacunas, particularmente en los países en vías de desarrollo donde el sarampión constituye un problema grave.

INTRODUCCION

Desde 1954, año en que Enders y sus colaboradores idearon técnicas de cultivo de tejidos aptas para el desarrollo y la multiplicación del virus del sarampión, los investigadores de numerosos países han redoblado sus esfuerzos con miras a obtener una vacuna inocua y eficaz contra esa enfermedad. En los últimos años se han descubierto y ensayado numerosas vacunas de este tipo, unas de virus vivos atenuados y otras de virus inactivados. En noviembre de 1961, la Conferencia Internacional sobre la Vacunación Antisarampionosa examinó los problemas que actualmente plantea esa enfermedad y los progresos realizados en la preparación de vacunas específicas. La vacuna contra el sarampión es una necesidad indudable y urgente, sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde, según los informes recibidos, la mortalidad causada por el sarampión en los niños menores de cinco años excede en muchos casos del 5%. Algunos estudios importantes, realizados sobre todo en los Estados Unidos y Europa, dan idea de los considerables avances realizados en la obtención de vacunas inocuas y eficaces.

Es indudable que conviene facilitar la evaluación de la inocuidad, la eficacia y las posibilidades de aplicación de tales vacunas en los países en vías de desarrollo, que es justamente donde se necesitan con más urgencia. En noviembre de 1961 la OMS solicitó la opinión de un grupo de expertos

acerca de su programa de vacunación antisarampionosa; las recomendaciones de esos expertos sirvieron de base a la Organización para emprender y patrocinar diversos estudios en ocho países y para establecer en otros un régimen de colaboración y de intercambio de informaciones con los investigadores que ya se ocupaban del problema.

VACUNA DE ENDERS CON CEPA EDMONSTON B

En 1954 Enders y sus colaboradores consiguieron cultivar por primera vez el virus del sarampión en células renales humanas; algún tiempo después los mismos autores obtuvieron una variante atenuada del virus del sarampión que ha recibido el nombre de « cepa de Edmonston ». La atenuación se consiguió mediante numerosos pases seriados del virus en células renales y amnióticas humanas. El virus, sembrado ulteriormente en embrión de pollo y sometido a seis nuevos pases, se desarrolla después con facilidad en los cultivos de células embrionarias de pollo. En los monos susceptibles al sarampión, y a diferencia de las cepas naturales del virus, la cepa atenuada no provoca viremia cuando se inyecta por vía intravenosa ni aparece en la nasofaringe o en el líquido cefalorraquídeo cuando la inoculación se hace por vía intracerebral. La mayor parte de los niños a los que se ha administrado la vacuna presentaron una elevación febril y la mitad aproximadamente una erupción, pero los signos de incapacidad o malestar fueron relativamente escasos; en todos los niños vacunados se encontraron anticuerpos específicos contra el sarampión. Los niños susceptibles que estaban en contacto con los vacunados no presentaron signos clínicos o serológicos de infección.

Estudios iniciales sobre la vacuna Edmonston de Enders

Desde las observaciones iniciales, la vacuna, administrada por inyección subcutánea, se ha ensayado y evaluado en más de 25 000 niños a raíz de una serie de estudios en pequeña escala efectuados principalmente en los Estados Unidos; por otra parte, más de 1 500 000 niños de ese país la han recibido a título de vacuna regular. También se ha administrado en fecha reciente a más 700 000 niños en una campaña colectiva efectuada en el Alto Volta. En una gran parte de los ensayos, así como en la campaña actual de vacunación de los Estados Unidos, se ha inyectado al mismo tiempo, pero en diferente lugar, una pequeña dosis de globulina gamma (85 a 170 unidades de anticuerpos neutralizantes del sarampión por kg de peso). Cuando la vacuna se administra sola, el 80% aproximadamente de los niños susceptibles presentan un brote febril que comienza al sexto día y dura de dos a cinco días; en el 20 al 40% de los niños, la temperatura

rectal llega a 39,5°C o más. La mitad de los sujetos vacunados presentan al mismo tiempo que la fiebre o poco después un exantema de tipo sarampionoso. En algunos se observan manchas de Koplik, tos, coriza y conjuntivitis.

Si se administra la vacuna en asociación con la globulina gamma, el cuadro clínico de la enfermedad atenuada aparece todavía más modificado. La incidencia de la fiebre alta (39 °C o más) queda reducida al 15-20%, el periodo febril se acorta y la frecuencia del exantema disminuye hasta el 10 al 15% aproximadamente.

En Inglaterra se han registrado algunos episodios de convulsiones febriles a los cinco o siete días de la vacunación; esta complicación ha sido muy rara en los Estados Unidos. El estudio electroencefalográfico de los niños vacunados en los Estados Unidos sólo ha permitido descubrir algunas anomalías leves y transitorias en un caso (de los cuarenta examinados); en cambio, en el 50% de más de 600 casos de sarampión se observaron anomalías definitivas. El niño vacunado en el que se encontró un encefalograma anormal sufría al mismo tiempo una infección respiratoria.

La vacunación se ha aplicado a niños que padecían tuberculosis, asma, fibrosis quísticas, cardiopatías y otras enfermedades pulmonares crónicas y anomalías congénitas, sin que se observaran efectos secundarios; a la mayor parte se les administró al mismo tiempo globulina gamma. Sin embargo, en un grupo de ocho niños que padecían una leucemia aguda y fueron inmunizados con la vacuna Enders y globulina gamma, uno sufrió una neumonía de células gigantes y falleció a consecuencia de una infección subcrónica persistente producida por la cepa vacunal.

Por medio de estudios cuidadosos se ha comprobado que las variaciones de la dosis de vacuna atenuada, por grandes que sean (por ejemplo, entre 45 DICT₅₀ y 500 000 DICT₅₀) no provocan diferencias significativas en la gravedad de la enfermedad inducida. La respuesta parece ser una reacción de « todo o nada » y depender sólo de la multiplicación del virus. Esa respuesta, no obstante, puede quedar bloqueada si se asocia a la vacuna una gran dosis de globulina gamma. Del mismo modo, la vacunación de los de los lactantes menores de ocho meses puede resultar ineficaz si éstos conservan los anticuerpos pasivos de origen materno.

El periodo de incubación de la enfermedad atenuada es de tres a cinco días más breve que el de la enfermedad natural, y por ello se ha pensado que la vacunación en el momento o inmediatamente después del presunto contagio del sarampión podría bloquear el desarrollo de la infección natural. Las pocas observaciones que se han podido hacer permiten pensar en efecto que la vacunación realizada antes o en el mismo día del contagio es útil; sin embargo, todavía no se ha podido probar su eficacia después del contagio.

Se ha estudiado minuciosamente la posibilidad de que exista una transmisión natural del virus atenuado, es decir, de que éste pueda pasar

de los niños infectados a los contactos susceptibles. A pesar de la estrecha convivencia que existe en las instituciones entre los niños serológicamente susceptibles y los que presentan síntomas de la enfermedad atenuada, en ningún niño del grupo susceptible se han podido observar pruebas o signos clínicos de esa conversión serológica. En realidad, rara vez se ha podido aislar el virus en los sujetos vacunados por vía parenteral.

La administración de la vacuna sola provoca en más del 95% de los sujetos inmunizados una respuesta antigénica que se manifiesta a los 12 ó 15 días de la vacunación por la aparición de antihemaglutininas y de anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento. Los títulos de anticuerpos son aproximadamente iguales a los observados después del sarampión natural, y descienden de una forma análoga durante un periodo de 6 a 12 meses para mantenerse después a un nivel relativamente constante. La administración de la vacuna viva en asociación con la globulina gamma da unos títulos de anticuerpos que si bien inicialmente no son tan elevados, a los dos años son análogos a los observados después de la administración de la vacuna sola.

En los ensayos prácticos efectuados con grupos testigo se ha comprobado que la administración de la vacuna, sola o con globulina gamma, confiere una protección del orden del 95 al 100% contra la infección natural. En los niños vacunados no se han observado signos de desaparición de la inmunidad durante un periodo que se extiende hasta cuatro años para los inmunizados con la vacuna atenuada sola, y hasta dos años para los que han recibido la vacuna viva atenuada en asociación con globulina gamma. Los niños vacunados siguen sometidos a la necesaria observación.

Vacunación por métodos distintos de la inyección

Se ha ensayado la vacunación con virus vivos atenuados por métodos distintos de la inyección, pero los resultados obtenidos no son concordantes. La vacuna se ha administrado en dosis relativamente amplias (de 1500 a 6000 DICT₅₀) por vía intranasal o intraconjuntival, por toques sobre la mucosa bucal, la lengua, la orofaringe y el paladar, o en aerosol. La administración intranasal, que en algunos ensayos ha producido una frecuencia elevada de respuestas serológicas, en otros ha sido relativamente ineficaz. La aplicación por aerosol ha dado también resultados muy variables en los distintos ensayos: cuando aparecía la enfermedad atenuada, su comienzo era más tardío (10 a 15 días después de la administración) que en los niños vacunados por inyección, y además los síntomas solían ser bastante más frecuentes.

Estudios recientes sobre la vacuna Edmonston B de Enders

La OMS ha patrocinado en fecha reciente una serie de estudios limitados en Chile, India y Sudáfrica,¹ con objeto de obtener información sobre las reacciones a la vacuna de cepa Edmonston B de Enders, y sobre la formación de anticuerpos en los niños de esos países. En Islandia se han realizado otros estudios con la misma vacuna, y en el Alto Volta se ha efectuado un programa de vacunación en masa.

Estudios en Chile

El estudio, realizado por un método de doble clave cifrada, abarcó un total de 530 niños de ocho meses a tres años de edad (Cuadro 1). Los niños fueron repartidos al azar en cinco grupos, integrado cada uno por 100 niños aproximadamente. Los del grupo I recibieron la vacuna sola; los del grupo II, la vacuna con 0,022 ml (85 unidades) de globulina gamma por kilo de peso; los del grupo III, la vacuna con 0,011 ml de globulina gamma y los del grupo IV la vacuna asociada a 0,005 ml de gamma globulina. Los niños del grupo V, utilizado como testigo, recibieron una preparación de cultivo tisular estéril.

CADRO I. ESTUDIOS SOBRE LA VACUNACION EN CHILE

Grupo	N° de niños	Temperatura						Exantema	
		inferior a 38°C		de 38 a 39°C		superior a 39°C		N°	%
		N°	%	N°	%	N°	%		
I	109	39	35,8	42	38,5	28	25,7	41	37,6
II	110	53	48,2	35	31,8	22	20,0	26	23,6
III	110	54	49,1	40	36,4	16	14,5	20	18,2
IV	108	54	52,8	25	24,1	26	24,1	23	27,2
V	93	82	89,1	7	7,6	4	3,3	3	3,2

Durante el periodo de observación, una enfermera examinaba cada día a los niños y les tomaba la temperatura rectal y un pediatra visitaba a los que presentaban una temperatura muy elevada o signos clínicos graves.

La reacción postvacunal no mostró relación alguna con el sexo, el estado de nutrición o la edad; el 26% de los niños que recibieron la vacuna sola presentaron elevaciones térmicas superiores a 39 °C, generalmente

¹ Las investigaciones han sido patrocinadas por la Organización Mundial de la Salud, con la ayuda financiera del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (Research Grant N° E-3718 (C1)).

a partir de los cinco días siguientes a la vacunación; el 38% de ese mismo grupo de niños presentó un exantema difuso pero leve. En los niños de los grupos II, III y IV, tanto la fiebre como el exantema fueron menos frecuentes.

En los cinco grupos se observaron con gran frecuencia otros síntomas, como coriza, tos y faringitis. La incidencia de conjuntivitis, diarrea y enanemas resultó más elevada en los cuatro grupos vacunados que en el grupo testigo. Las manchas de Koplik se observaron en siete niños, tres de los cuales pertenecían al grupo I. En el grupo II se registró un caso de convulsiones con hipertermia.

A los seis meses de terminada la observación se procedió a examinar a los niños de los grupos I y V para precisar si durante ese periodo habían aparecido casos de sarampión. En el grupo vacunado no se registró caso alguno, mientras que en el grupo testigo se registraron 14 casos con una defunción por laringitis obstructiva.

Se tomaron dos muestras de sangre de todos los niños de los cinco grupos, la primera antes de la vacunación y la segunda al final del periodo de observación (28 a 32 días).

Las pruebas de fijación del complemento y de inhibición de la hemaglutinación mostraron una proporción satisfactoria de conversiones de la negatividad a la positividad en los grupos I a IV, mientras que en el grupo testigo no se apreció modificación alguna.

Estudios en la India

En la India se han realizado dos estudios independientes que abarcaron 92 y 316 niños respectivamente; las edades de éstos oscilaban entre ocho meses y tres años. El plan general de estos estudios era prácticamente el mismo que en Chile.

En el ensayo más reducido se observaron reacciones febriles de más de 38,9 °C en el 17 al 44% de los niños de los grupos vacunados y exantema en el 8 al 36% de esos mismos niños. La administración simultánea de globulina gamma no pareció ejercer efecto alguno sobre la frecuencia de las reacciones clínicas. La conversión serológica, determinada mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación, apareció en 81 de los 87 niños vacunados (93%).

En el ensayo más amplio (Cuadro 2), las distintas dosis de globulina gamma utilizadas influyeron poco sobre la reacción febril a la inmunización. El porcentaje de casos febriles y la proporción de niños con fiebre superior a 38,9 °C fueron aproximadamente iguales en todos los grupos. El exantema, la tos, la coriza y la congestión conjuntival fueron algo menos frecuentes en los niños que recibieron dosis importantes de globulina gamma. Dos niños sufrieron episodios convulsivos, uno del grupo I y otro del grupo IV : el primero a los cuatro días de la vacunación y el segundo

CUADRO 2. ESTUDIOS SOBRE LA VACUNACION EN LA INDIA

Grupo	N° de individuos	Síntomas postvacunales (%)					
		Fiebre	Exantema	Tos	Coriza	Congestión conjuntival	Convulsiones
I	67	98	67	95	90	49	1,4
II	65	92	6	46	71	21	0
III	65	96	26	83	77	16	0
IV	65	98	53	96	87	32	1,4
V	54	41 ^a	2	67	31	2	0

^a Enfermos con una infección leve y una temperatura inferior a 37,8°C.

en el quinto y decimocuarto días. A parte estos cuadros convulsivos, que guardaban relación con la intensidad de la fiebre, no se observaron otros signos de afectación del sistema nervioso central. Las muestras dobles de sangre procedentes del segundo ensayo se someterán en breve al correspondiente estudio serológico.

Estudios en Sudáfrica

La vacuna antisarampionosa se administró en asociación con 0,25 ml de globulina gamma a cuatro grupos distintos de niños: en una institución de la Asociación Nacional contra la Tuberculosis, en una sala de hospital para niños tuberculosos y en dos residencias para niños sanos, huérfanos en su mayor parte. Antes de la vacunación se investigó la inmunidad antisarampionosa de todos los niños y se incluyeron en cada grupo niños con o sin anticuerpos neutralizantes contra el sarampión.

El 17% de los 82 niños que no poseían anticuerpos y el 5% de los 164 niños que tenían anticuerpos neutralizantes sufrieron una fiebre superior a 39,5 °C. Se observó exantema en siete sujetos del grupo seronegativo y en uno del grupo seropositivo. En muy pocos casos se observaron otros síntomas, pero sin diferencias significativas entre los dos grupos.

En 63 de los 70 niños vacunados (90%) se produjo la conversión serológica.

Después de esos estudios en pequeña escala, se emprendió una campaña colectiva para vacunar a todos los niños de tres meses a tres años residentes en el barrio africano de Johannesburgo. La vacuna antisarampionosa se administró en una dosis de 0,25 ml al mismo tiempo que se aplicaba la vacuna triple (0,5 ml de las vacunas antidiftérica, antipertusis y antitetánica) en el otro brazo. La campaña duró dos semanas y el número de niños vacunados ascendió a 22 000, o sea al 75% de todos los comprendidos en el grupo de edad considerado.

Algún tiempo después, las madres de 333 niños acudieron con estos a diversos dispensarios a causa de enfermedades que podían haber sido producidas por la vacuna. La mayor parte presentaban fiebre, exantema, tos, coriza o conjuntivitis; el problema principal fue la aparición de convulsiones en el 4% de los 333 niños. Sin embargo, no se observó ninguna secuela grave de la vacunación.

Estudios en Islandia

En Islandia se han realizado diversos estudios con el fin de evaluar en adultos y niños las reacciones clínicas y las respuestas inmunológicas provocadas por la vacuna Edmonston B de Enders, asociada o no a la globulina gamma (170 unidades por kg de peso); los grupos vacunados comprendían 692 sujetos serológicamente susceptibles, de los cuales 384 eran mayores de 20 años (140 tenían más de 40 años). Al mismo tiempo se realizó una evaluación en grupos testigo. Durante las principales fases del estudio se examinaba a los enfermos cada dos días, y la medición de la temperatura rectal se efectuaba dos veces al día.

La magnitud y la frecuencia de las respuestas febriles, así como la incidencia del exantema, fueron algo menores en los adultos que en los niños. Otros síntomas, como la cefalea, la mialgia y el dolor al mover los ojos eran más frecuentes. La administración simultánea de globulina gamma produjo una disminución significativa de todos los signos y síntomas. El periodo de incubación entre la vacunación y el comienzo de los síntomas osciló entre menos de siete días en los niños y más de nueve días en los adultos de más edad. En los adultos, no fueron raros los periodos de incubación de 13 y 14 días.

Entre las personas vacunadas se observaron dos casos de enfermedades paralíticas mal definidas: uno era un varón de 44 años que enfermó a los 20 días de la vacunación, y el otro una joven de 16 años que cayó enferma a los 15 días. Ambos enfermos se recuperaron de una forma total. El primero sufrió probablemente un accidente vascular y la segunda presentó durante un mes una parálisis de las extremidades inferiores que hizo pensar se trataba de una esclerosis múltiple, aunque no se pudo excluir la asociación de la vacunación con una mielitis.

El examen serológico de 195 personas mostró que, excepto dos, todas presentaban anticuerpos después de la vacunación. Las respuestas serológicas en los adultos fueron análogas a las observadas en los niños.

Campaña de vacunación en el Alto Volta

A fines de 1962 se inició un programa de vacunación colectiva en el Alto Volta con la vacuna Edmonston B de Enders, aplicada mediante un inyector de chorro. La vacunación se extendió a unos 730 000 niños de seis meses a cuatro años. Aunque no se dispone de datos completos sobre

ese estudio, parece ser que, en general, no se han observado reacciones nocivas. Los informes procedentes de algunos hospitales centrales, aunque incompletos, indican que ingresaron algunos niños que presentaban supuestas complicaciones de la vacunación, tales como fiebre, deshidratación, estados tóxicos, convulsiones, encefalitis y gastroenteritis; no se sabe, sin embargo, si esos cuadros clínicos guardaban relación con la vacunación o se presentaron por mera coincidencia.

ENSAYOS PRACTICOS CON OTRAS CEPAS VACUNALES ATENUADAS

Se han realizado ensayos prácticos con otras cepas del virus sarampionoso atenuadas en el Japón, Nigeria (Ilesha e Imesi), la URSS y Yugoslavia, todos ellos bajo el patrocinio de la OMS¹, así como en Nigeria (Ibadán) y los Estados Unidos de América.

Con objeto de poder comparar las reacciones clínicas y las respuestas inmunitarias, estos ensayos se hicieron en un grupo testigo y en un grupo inmunizado con la vacuna Edmonston B de Enders (en un estudio se empleó la vacuna 4A de Beckenham, que es muy parecida a la citada). Los ensayos se realizaron por un método de doble clave cifrada, en el que ni los padres de los niños ni los investigadores que evalúan las reacciones conocen la preparación que se ha administrado al niño. En cada uno de estos ensayos se hizo una evaluación de una o varias de las siguientes vacunas:

1. *Vacuna Edmonston B de Enders*: Véase la descripción en la sección anterior, pág. 6.

2. *Vacuna de Biken (Japón)*: Esta cepa se obtiene mediante 61 pases de la cepa de Toyoshima en la membrana amniótica del embrión de pollo, y ha sido preparada por el Dr. Okumò a partir del líquido que sobrenada en la emulsión de dicha membrana.

3. *Vacuna Denken (Japón)*: Se trata de una vacuna preparada con la cepa Sugiyama, cultivada por el Dr. Matumoto en células renales de bovinos; la cepa se aisló por primera vez de un enfermo con sarampión mediante un cultivo tisular de riñón de mono. Más adelante fue sometida a seis pases en cultivos tisulares de riñón de mono, a otros seis en cultivos de células conjuntivales humanas y a 45 pases más en células renales primarias de bovinos, a la temperatura de 37 °C.

4. *Vacuna de Fadeeva (URSS)*: Esta vacuna procede de una variante del virus sarampionoso, la cepa URSS 58, que se ha adaptado a los

¹ Estas investigaciones han sido patrocinadas por la Organización Mundial de la Salud, con la ayuda financiera del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (Research Grant N° E-3718 (C1)).

cultivos tisulares de amnios humanos y después al cultivo tisular en células fibroblásticas de embrión de pollo.

5. *Vacuna 4A de Beckenham* (Reino Unido): Se trata prácticamente de la vacuna Edmonston B de Enders.

6. *Vacuna 14 de Beckenham* (Reino Unido): Esta vacuna procede de la cepa Edmonston A de Enders, sometida a tres pases en cultivos tisulares de embrión de pollo a 37 °C, seguidos de 38 pases en el mismo tipo de cultivo a 33 °C e intervalos de 7 días, y de 24 pases más en cultivos tisulares de embrión de pollo a 33 °C e intervalos de 4 a 5 días.

7. *Vacuna 16 de Beckenham* (Reino Unido): Procede de la vacuna 4A, sometida a 30 pases adicionales en embrión de pollo de siete u ocho días.

8. *Vacuna 20 de Beckenham* (Reino Unido): Deriva del virus primario Edmonston B de Enders, sometido a un total de 71 pases adicionales en cultivos tisulares de embrión de pollo a 33 °C.

9. *Vacuna de Milovanović* (Yugoslavia): Elaborada por un método de dilución selectiva, esa cepa constituye el pase 94 del virus Edmonston B de Enders en un cultivo tisular de embrión de pollo.

10. *Vacuna de Schwarz* (Estados Unidos): Procede de la cepa Edmonston A de Enders, sometida a 77 pases adicionales en cultivos tisulares de embrión de pollo.

11. *Vacuna de Smorodincev* (URSS): Se trata de una vacuna elaborada a partir de la cepa 4 de Leningrado, aislada en un principio en cultivos de células renales humanas y sometida después a 26 pases en un cultivo tisular de riñón humano y a 35 pases un cultivo de células amnióticas humanas primarias. El virus ha sido adaptado a los cultivos celulares de embrión de pollo. La vacuna se prepara con el producto obtenido después de practicar de 9 a 15 pases en cultivos de células renales diploides de cobayo.

Estudios en Yugoslavia (vacuna de Milovanović)

En diciembre de 1962 se efectuó en Belgrado una evaluación comparativa de la vacuna Edmonston B de Enders y la vacuna de Milovanović, asociadas o no a la administración de 85 unidades de globulina gamma por kg de peso (Cuadro 3). El ensayo práctico se extendió a 202 niños de ocho meses a tres años de edad. Entre el quinto y el decimoquinto días siguientes a la vacunación, los niños fueron objeto de dos exámenes diarios, con registro sistemático de la temperatura rectal.

CUADRO 3. ESTUDIOS SOBRE LA VACUNACION EN YUGOSLAVIA

Vacuna	Edmonston B de Enders	Enders con globulina gamma	Milova- noviéc	Milova- noviéc con globulina gamma	Placebo
Nº de individuos por grupo	41	40	41	41	39
<i>Temperatura^a (porcentajes)</i>					
inferior a 38°C	24	33	37	54	85
de 38 a 39,4°C	59	55	49	36	13
de 39,5°C o más	17	12	14	10	2
Duración media en días	4	3,8	2,5	2,1	1,1
<i>Otros síntomas (porcentajes)</i>					
Exantema	46	25	20	22	2
Tos	54	57	57	52	49
Coriza	56	52	60	70	56
Conjuntivitis	49	27	35	17	15
Diarrea	17	32	12	22	5
Amigdalitis - Faringitis	29	17	17	10	2
<i>Respuesta inmunitaria</i>					
Conversión serológica (inhibición de la hemaglutinación)	26/27	26/26	26/27	29/29	1/29
Media geométrica de los títulos de inhibición de la hemaglutinación (pruebas recíprocas)	415	303	303	304	—
<i>Convulsiones (número de casos)</i>					
	2	0	0	0	0

La incidencia de cuadros febriles de 39,5 °C o más fue prácticamente igual en todos los grupos vacunados, aunque su duración fue más breve en los niños inmunizados con la vacuna de Molivanoviéc. La aparición de exantema se observó en casi la mitad de los niños que recibieron la vacuna de Enders sola y en el 20 al 25% de los niños pertenecientes a los otros tres grupos vacunados. El 10 al 20% de los niños pertenecientes a los grupos vacunados padecieron una amigdalitis folicular, afección que sólo se observó en un niño del grupo testigo; la amigdalitis iba acompañada de un aumento de la reacción febril, pero sin otros síntomas. Los cultivos bacteriológicos del exudado faríngeo obtenido en muchos de esos niños no permitieron descubrir ningún germen patógeno asociado de importancia. Los restantes síntomas observados se distribuían casi por igual en todos los grupos, incluso en el grupo testigo al que únicamente se administró un placebo. Dos de los niños inmunizados con la vacuna de Enders sin globulina gamma presentaron convulsiones al segundo día de un cuadro febril intenso.

La proporción de conversiones serológicas, evaluada mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación, llegó al 100%; sin embargo, el promedio geométrico de los títulos de anticuerpos fue algo más elevado en los niños inmunizados con vacuna de Enders sin globulina gamma.

Estudios en el Japón (vacunas de Biken y Denken)

Entre octubre de 1962 y julio de 1963 se han realizado simultáneamente en 20 centros de distintas partes del Japón una serie de estudios comparativos sobre las vacunas de Dneken y Biken y la de Edmonston B de Enders, administradas con o sin globulina gamma (Cuadro 4). Estos estudios se extendieron a 1723 niños de seis meses a cinco años de edad que no habían padecido sarampión; a 504 niños se les administró un placebo con objeto de que sirvieran como grupo testigo de las distintas vacunas utilizadas.

Las vacunas de Enders y Denken se administraron por vía subcutánea y la de Biken por vía intranasal mediante una nebulización de un minuto. La globulina gamma se administró por inyección subcutánea en dosis de 85 unidades (0,022 ml) por kg de peso. Un pediatra examinó diariamente a los niños vacunados; las temperaturas se tomaron cuatro veces al día.

CUADRO 4. ESTUDIOS SOBRE LA VACUNACION EN EL JAPON

Vacuna	Edmonston B de Enders	Enders con globulina gamma	Denken	Denken con globulina gamma	Biken	Biken con globulina gamma	Placebo
Nº de individuos por grupo ^a	174	170	185	179	142	126	462
Temperatura (porcentajes)							
inferior a 38°C	8	20	10	23	3	13	81
de 38 a 38,9°C	18	35	36	48	23	37	15
de 39,0°C o más	74	45	54	29	74	50	4
Duración media en días	3,7	2,5	3,2	2,5	4,5	2,9	—
Otros síntomas (porcentajes)							
Exantema	64	39	83	64	65	47	4
Tos	59	58	57	62	74	67	48
Coriza	34	29	31	31	32	33	23
Conjuntivitis	33	32	39	28	44	29	14
Diarrea	33	34	37	32	49	36	27
Vómitos	1	2	2	2	1	2	1
Respuesta inmunitaria							
Conversión serológica (fijación del complemento)	174/191	170/192	185/200	179/196	142/206	126/186	16/478
Media geométrica de los títulos de fijación del complemento (pruebas recíprocas)	49	37	39	32	60	52	<4
Convulsiones (número de casos)	4	3	4	2	3	2	0

^a Las cifras correspondientes al grupo vacunado comprenden sólo las personas que después de la vacunación dieron una prueba de fijación del complemento de $<1/4$ a $\geq 1/4$.

En el grupo placebo no se han incluido los sujetos que presentaron seroconversión.

De los 1723 niños seleccionados en un principio para el estudio, 74 (4%) quedaron excluidos por presentar un título de anticuerpos de fijación del complemento igual o superior a 1: 4. La conversión serológica alcanzó un nivel de 1: 4 o más, medido por la prueba de fijación del complemento, en el 90% aproximadamente de los sujetos inmunizados con las vacunas de Enders y Denken, pero sólo en el 68-69% de los niños que recibieron la vacuna de Biken. La relativa falta de respuesta a la vacuna de Biken se puede atribuir a deficiencias técnicas en el empleo del nebulizador en ciertas clínicas.

El estudio de las reacciones postvacunales en los niños en los que se produjo la conversión serológica mostró que las elevaciones térmicas de más de 39 °C eran algo más frecuentes cuando se administraba la vacuna de Enders que con la de Denken. El exantema era en cambio más corriente entre los niños inmunizados con la vacuna de Denken, mientras que otros síntomas aparecían con análoga frecuencia en ambos grupos.

En los grupos que recibieron vacunas de Biken y Enders no se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de la fiebre elevada o del exantema; sin embargo, el comienzo del cuadro febril (dato que no aparece en el Cuadro) se producía generalmente tres días más tarde en el grupo tratado con vacuna Biken que en el otro. Como se observa en el Cuadro, el periodo febril fue más prolongado en el grupo tratado con vacuna Biken. Las convulsiones aparecieron en todos los grupos excepto en los testigos. La globulina gamma disminuyó la frecuencia de las fiebres elevadas y del exantema en todos los grupos.

Estudios con la vacuna de Smorodincev en la URSS

En la URSS se ha procedido a evaluar la vacuna Edmonston B de Enders y la vacuna de Smorodincev, asociadas o no a la globulina gamma, mediante una serie de ensayos comparativos efectuados en instituciones infantiles (Cuadro 5). La globulina gamma se administró en dosis de 85 unidades (0,022 ml) por kg de peso con la vacuna de Enders y en una dosis total de 0,6 ml con la vacuna de Smorodincev. Los niños fueron examinados diariamente por un pediatra y dos veces al día se les tomaba la temperatura axilar.

Las elevaciones térmicas de más de 38 °C (temperatura axilar) y todos los demás signos y síntomas excepto el exantema fueron más frecuentes con la vacuna de Smorodintsev que con la aplicación de la vacuna de Enders. La proporción de exantemas fue ligeramente más baja con la vacuna de Smorodincev. La globulina gamma suprimió por completo los síntomas orgánicos graves y redujo considerablemente el porcentaje de reacciones febriles altas, así como la frecuencia de la erupción y muchos otros síntomas asociados.

CUADRO 5. ESTUDIOS SOBRE LA VACUNA DE SMORODINCEV EN LA URSS

Vacuna	Edmonston B de Enders	Enders con globulina gamma	Placebo	Smorodincev	Smorodincev con globulina gamma	Placebo
N° de individuos por grupo	90	90	180	90	90	180
Temperatura ^a (porcentajes)						
inferior a 37,0°C	47	74	89	23	56	78
de 37,0 a 38,0°C	24	13	3	34	22	12
superior a 38,0°C	29	13	8	43	22	10
Otros síntomas (porcentajes)						
Exantema	28	14	4	20	5	1
Tos	28	21	8	77	33	27
Coriza	35	18	3	80	44	32
Conjuntivitis	20	16	8	40	33	12
Amigdalitis-faringitis	59	42	15	75	36	27
Vómitos	4	5	0	32	0	0

^a Axilar.

En el 95% de los niños vacunados se encontraron títulos elevados de anticuerpos específicos.

En 1961 se inició en Leningrado una serie de ensayos prácticos en gran escala sobre la eficacia de la vacuna de Smorodincev, que más tarde se extendieron a otras regiones de la URSS (Cuadro 6). Estos ensayos abarcaron más de 500 000 niños de uno a ocho años, procedentes de guarderías, parvularios y escuelas. La vacuna se administró asociada a 0,5 ml de globulina gamma y se dejó sin vacunar a una parte de los

CUADRO 6. ACCION PROTECTORA DE LA VACUNA DE SMORODINCEV ASOCIADA A LA GLOBULINA GAMMA

Ciudades y Repúblicas	Número de instituciones infantiles en las que se registraron brotes	Niños vacunados				Niños no vacunados				Coeficiente de eficacia
		Número de contactos	Contrajeron el sarampión		Número de contactos	Contrajeron el sarampión				
			N°	%		N°	%			
Kirguisia	49	1 045	18	1,7	1 820	538	29,6	17,5		
Kaliningrado	21	359	9	2,5	564	242	42,9	17,1		
Lucansk	63	1 192	21	1,8	1 723	489	28,4	15,7		
Leningrado	42	1 066	24	2,2	2 247	663	29,5	13,4		
Sverdlovsk	12	153	6	3,9	195	89	45,6	11,7		
Azerbaián	120	2 455	34	1,4	2 124	584	27,5	19,6		
Total	307	7 270	112	1,5	8 673	2 605	30,2			

niños de cada institución para que sirvieran de grupo testigo. Hasta el momento se han registrado brotes de sarampión en 307 instituciones; ahora bien, como muestra el Cuadro, se ha observado un grado significativo de protección en todas las zonas.

Estudios con la vacuna de Fadeeva en la URSS

La vacuna de Fadeeva, obtenida de una cepa poco reactógena, la URSS 58, ha sido también objeto, sola o asociada a la globulina gamma, de una serie de ensayos comparativos (Cuadro 7). La vacuna se administró por vía subcutánea a la dosis de 1000 DICT₅₀. La respuesta febril, el exantema y otros signos y síntomas no acusaron diferencias marcadas en relación con el grupo testigo. Después de una sola inyección de vacuna, el 70% de los niños presentaron anticuerpos específicos; después de dos inyecciones, la proporción subió al 80%, y a raíz de la tercera inyección, al 90%. El título medio de anticuerpos neutralizantes fue de 1:104 después de dos inyecciones y de 1:160 después de tres.

CUADRO 7. ACCION PROTECTORA DE LA VACUNA DE FADEEVA

Grupo	Número de niños	Porcentaje de niños no contagiados	Porcentaje de niños contagiados	Evolución del sarampión			
				Muy leve %	Leve %	Típico intensidad media	
						Sin complicaciones %	Con complicaciones %
Tres inyecciones de vacuna	11 000	70,2	29,8	19,9	5,0	4,5	0,6
Dos inyecciones de vacuna	5 699	32,0	68,0	20,0	20,0	20,0	8,0
Testigos no vacunados							
Recibieron globulina gamma	} 6 000	35,0	65,0	35,0	15,0	12,0	3,0
No recibieron globulina gamma		10,0	90,0	0	10,0	65,0	15,0

En 1958 se inició un estudio sobre la inmunidad producida por la vacuna de Fadeeva en niños de seis meses a tres años que se hallaban en guarderías. Desde entonces se han producido brotes de sarampión en todas esas guarderías; se ha observado así que la protección proporcionada por las tres inyecciones de la vacuna ha sido del 70% durante los cinco años transcurridos

Estudios en Nigeria (vacunas de Beckenham)

En abril de 1963 se efectuó una serie de ensayos en Ibadan con el fin de comparar la capacidad reactógena de tres tipos de vacunas antisa-

rampionosas atenuadas descubiertos en el Reino Unido. Se trataba de la vacuna 4A de Beckenham, análoga a la vacuna Edmonston B de Enders, y de otras dos preparaciones atenuadas: las vacunas 16 y 20 de Beckenham. Los ensayos se efectuaron en niños de seis a dieciocho meses, muchos de ellos hiponutridos. A todos los que no seguían un plan regular de tratamiento antipalúdico se les administró una dosis curativa de cloroquina al comienzo del ensayo y después una toma semanal de pirimetamina. Cada día los niños pasaban un examen médico y se les tomaba la temperatura rectal.

Aunque los grupos de niños utilizados para el estudio comparativo eran poco numerosos, los resultados muestran que la mayor parte de los signos y síntomas son menos intensos y que la duración del periodo febril es más breve después de la administración de la vacuna 20 de Beckenham (Cuadro 8).

CUADRO 8. ESTUDIOS SOBRE LA VACUNACION EN IBADAN (NIGERIA)

Vacuna	4A de Beckenham	16 de Beckenham	20 de Beckenham	Placebo
Nº de individuos por grupo	17	38	24	34
Temperatura ^a (porcentajes)				
inferior a 37,8°C	23	16	8	41
de 37,8 a 39,4°C	65	66	92	50
superior a 39,5°C	12	18	0	9
Duración media en días	2,5	2,7	1,8	0,9
Otros síntomas (porcentajes)				
Exantema	35	50	17	3
Tos	53	60	50	62
Coriza	41	74	54	56
Conjuntivitis	6	2,5	0	3
Amigdalitis-faringitis	18	42	12	21
Diarrea	41	45	29	50
Vómitos	0	16	17	12
Convulsiones (número de casos)	0	1	0	0

^a Rectal

Algún tiempo después se efectuó una nueva evaluación de la vacuna 20 de Beckenham en otro grupo de 360 niños, utilizando como testigo un grupo de niños a los que se administró vacuna antipoliomelítica inactivada (Cuadro 9). Entre el cuarto y el sexto días siguientes a la vacunación se hizo un examen médico de todos los niños; este examen se repitió a diario entre el octavo y el duodécimo día inclusive y después a los quince y veinte días de la vacunación. En el momento del examen se medía además la temperatura rectal. Se tomaron muestras de sangre de la tercera parte de los niños, y una vez excluidos los que eran serológicamente inmunes y

CUADRO 9. ESTUDIOS ULTERIORES SOBRE LA VACUNACION EN IBADAN (NIGERIA)

Vacuna	20 de Beckenham	Placebo
Nº de individuos por grupo	137	57
Temperatura ^a (porcentajes)		
inferior a 37,8°C	27	42
de 37,8 a 39,4°C	63	53
superior a 39,5°C	10	5
Duración media en días	2,5	1,6
Otros síntomas (porcentajes)		
Exantema	11	5
Tos	59	67
Coriza	59	51
Conjuntivitis	4	2
Diarrea	31	24
Amigdalitis-faringitis	39	40
Vómitos	7	5
Convulsiones (número de casos)	1	0

^a Rectal.

los que no acudían con regularidad a los exámenes clínicos, quedaron para la evaluación 137 niños del grupo vacunado y 57 del grupo testigo.

La frecuencia de los cuadros febriles y del exantema fue bastante más elevada en los niños vacunados que en los restantes, pero no se observaron diferencias marcadas en lo que respecta a otros síntomas.

Entre los niños vacunados se observaron nueve casos de sarampión de origen natural al poco tiempo de la vacunación, mientras que en el grupo testigo aparecieron dos casos. Un niño vacunado de once meses de edad presentó un cuadro convulsivo en el curso de una enfermedad que se había manifestado ya antes de la vacunación por un cuadro de diarrea y vómitos; a los siete días de ésta, el niño entró en estado de coma y finalmente falleció. Aunque los datos de la autopsia hacen pensar en la presencia de una encefalitis abacteriana, el caso se halla todavía en estudio.

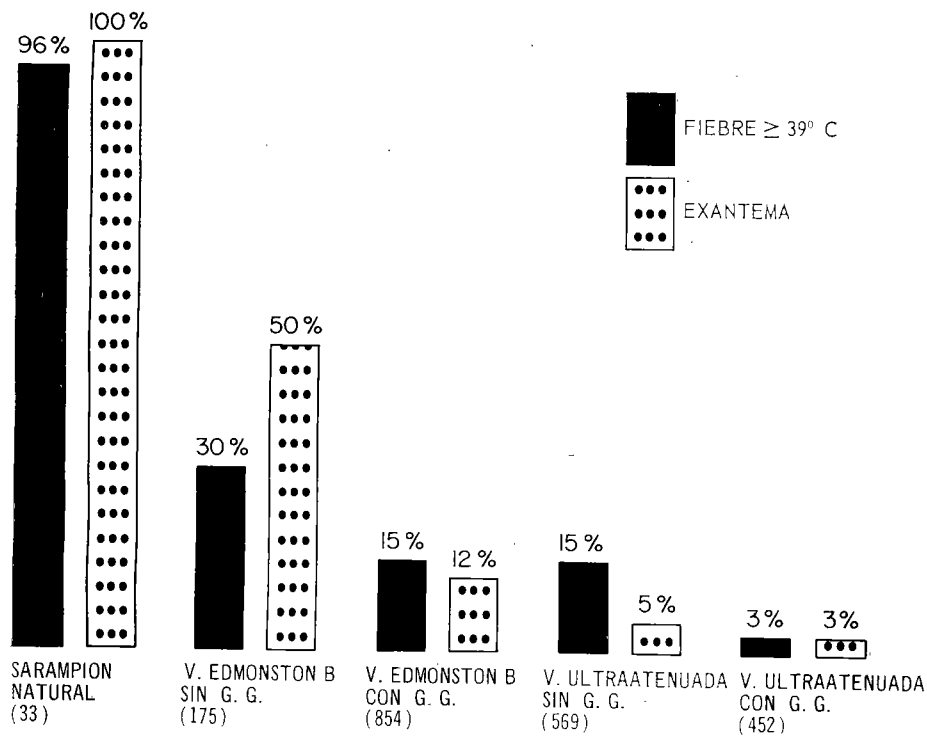
En 51 de los 55 niños serológicamente susceptibles, el título de anticuerpos neutralizantes aumentó cuatro veces o más después de la vacunación.

Estudios con la vacuna de Schwarz en los Estados Unidos y Nigeria

En los Estados Unidos y en Nigeria (Ilesha e Imesi) se han efectuado diversos estudios comparativos sobre la vacuna atenuada de Schwarz y la vacuna Edmonston B de Enders.

En los Estados Unidos, los principales estudios se realizaron en niños residentes en instituciones o en sus propias casas que antes de la vacunación no presentaban anticuerpos contra el sarampión; sus edades variaban entre uno y ocho años. A todos los sujetos que recibieron la vacuna

FIG. 1. PORCENTAJE DE CASOS DE FIEBRE Y EXANTEMA OBSERVADOS EN SUJETOS CON SARAMPION NATURAL Y EN VACUNADOS



WHO 3859

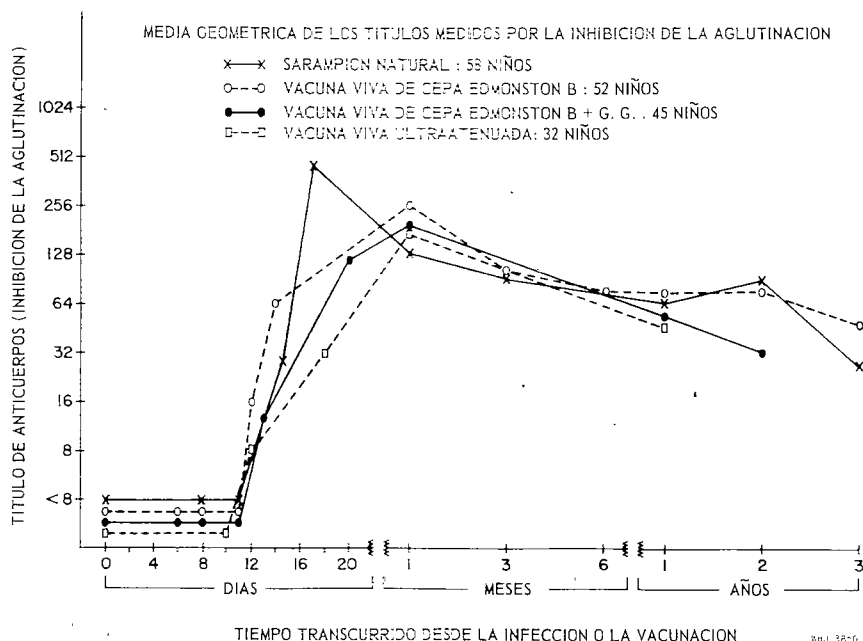
Las cifras entre paréntesis indican en cada caso el número total de sujetos susceptibles estudiados

Figura tomada de *Pediatrics*, 31, 919 y reproducida con autorización de los autores: Krugman, S., Giles, Joan P., Milton Jacobs, A. y Friedman, Harriet (1963).

de Enders y a algunos de los inmunizados con la vacuna de Schwarz se les administró globulina gamma, en un principio a la dosis de 85 unidades por kg de peso y después a una dosis aproximada de 16 unidades por kg. Los niños residentes en instituciones fueron sometidos a un examen médico diario; en el caso de los niños que vivían en sus casas, los padres se encargaron de registrar la temperatura rectal una o dos veces al día y de observar la presencia de exantemas o de otras reacciones durante un periodo de 14 a 18 días después de la vacunación.

En la Figura 1 pueden verse algunos de los datos obtenidos en estos estudios. La frecuencia de las reacciones febriles de más de $39,5^{\circ}\text{C}$ fue aproximadamente del 15% tanto en los niños inmunizados con la vacuna de Schwarz como en los que recibieron vacuna de Enders con globulina

FIG. 2 RESPUESTA INMUNITARIA Y PERSISTENCIA DE LOS ANTICUERPOS, MEDIDAS CON LA PRUEBA DE INHIBICION DE LA AGLUTINACION, EN SUJETOS CON SARAMPION NATURAL Y EN VACUNADOS



gamma. La frecuencia del exantema en el grupo inmunizado con la vacuna de Schwarz fue menos de la mitad que en el otro. La administración de globulina gamma con la vacuna de Schwarz redujo la reacción febril y la aparición del exantema a niveles ínfimos.

La respuesta inmunológica, determinada por la prueba de inhibición de la hemaglutinación, pasó del 97% en todos los grupos vacunados. Los anticuerpos persisten hasta dos años después de la administración de la vacuna de Enders con globulina gamma y un año después de la aplicación de la vacuna de Schwarz (Figura 2, tomada de un trabajo inédito de J. P. Giles et al.).

En las localidades de Ilesha e Imesi, Nigeria, (Cuadro 10) se realizó una evaluación comparativa entre un grupo inmunizado con la vacuna de Schwarz y otros a los que se administró un placebo o la vacuna de Encers con globulina gamma (85 unidades por kg de peso). El ensayo se hizo en niños de ocho meses a tres años. Quedaron excluidos los niños que en el momento de la vacunación presentaban una fiebre elevada u otros síntomas. Un pediatra se encargó de examinar diariamente a los niños vacunados entre el sexto y el duodécimo día inclusive del periodo postvacunal; en el momento del examen se medía además la temperatura

CUADRO 10. ESTUDIOS SOBRE LA VACUNACION EN ILESHA E IMESI (NIGERIA)

Vacuna	Enders con globulina gamma	Schwarz	Placebo
N° de individuos por grupo	102	108	149
Temperatura ^a (porcentajes)			
inferior a 37,8°C	35	39	70
de 37,8 a 39,4°C	56	56	27
superior a 39,5°C	9	5	3
Otros síntomas (porcentajes)			
Exantema	9	10	1
Tos	74	60	58
Coriza	29	36	33
Conjuntivitis	2	4	0
Diarrea	32	40	29
Vómitos	2	1	0
Convulsiones (número de casos)	2	1	0

^a Rectal.

rectal. Por otra parte, se tomaron muestras de sangre del 20% de los niños vacunados.

Las elevaciones febriles de 39,5 °C o más fueron algo más frecuentes en los niños a los que se aplicó la vacuna de Schwarz que en los testigos, pero menos frecuentes que en los inmunizados con vacuna de Enders y globulina gamma. En lo que se refiere a otros signos y síntomas, inclusive el exantema, las diferencias entre los dos grupos vacunados fueron mínimas. Dos de los niños inmunizados con vacuna de Enders y uno de los inmunizados con vacuna de Schwarz presentaron convulsiones.

En los 13 y los 18 niños serológicamente susceptibles que recibieron, respectivamente, la vacuna de Enders y la de Schwarz se comprobó y midió la formación de anticuerpos mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación.

REACCIONES POSTVACUNALES GRAVES

Una buena parte de los informes recibidos por el Grupo acerca de la vacunación antisarampionosa proceden de zonas donde son frecuentes las enfermedades infecciosas graves. La evaluación de las reacciones postvacunales ha de hacerse pues en función de los signos y síntomas que presentan los grupos testigos, por lo que no es de extrañar que la aparición aislada de cuadros clínicos graves resulte especialmente difícil de interpretar.

CUADRO 11. REACCIONES FEBRILES INTENSAS PROVOCADAS POR LA VACUNA EN SEIS PAISES

Grupo	Número de personas estudiadas	Temperatura de 39,5°C o más	
		Número	%
Vacuna Edmonston B de Enders	905	222	24,0
Vacuna Edmonston B de Enders con globulina gamma	961	141	15,0
Testigo	240	11	4,6

La única reacción intensa que aparece con constancia en todos los ensayos efectuados con la vacuna Edmonston B de Enders sin modificar es el aumento de la temperatura, que llega a 39,5°C o más en la cuarta parte de los sujetos vacunados (Cuadro 11), y que incluso puede pasar de 40,5 °C. Nada indica que esa reacción febril cause directamente un efecto perjudicial duradero, aunque a veces pueda retrasar el diagnóstico de una enfermedad intercurrente.

En algunos casos se han observado otras reacciones graves, siendo la más corriente la aparición de convulsiones. El Cuadro 12 contiene un resumen de los datos reunidos a ese respecto mediante 14 estudios cuidadosamente controlados efectuados en 10 países. La mayor parte de los individuos utilizados en esos ensayos eran menores de tres años, por lo que es probable que los resultados no sean aplicables a otros grupos de edad. Las convulsiones aparecen con más frecuencia en los niños pequeños y parecen ser una consecuencia de la fiebre y no de una lesión específica del sistema nervioso central causada por el virus del sarampión. Los informes sobre las convulsiones se basan generalmente en los datos proporcionados por los padres y no siempre son dignos de confianza.

También se han observado algunas otras reacciones del sistema nervioso central, manifestadas por distintos síndromes clínicos. En los 160 000 vacunados en el curso de los ensayos controlados se han registrado 5 casos de « encefalitis »; no se dispone empero de datos clínicos y anatomo-

CUADRO 12. APARICION DE CONVULSIONES EN GRUPOS VACUNADOS Y TESTIGOS DE 14 ENSAYOS

Grupos	Número de personas estudiadas	Convulsiones	
		Número de casos	%
Vacuna Edmonston B de Enders	1 201	25	2,1
Vacuna Edmonston B de Enders con globulina gamma	2 646	17	0,6
Vacunas más atenuadas	490	1	0,2
Testigos	1 957	3	0,15

patológicos completos sobre esos casos, como tampoco se conoce la tasa de encefalitis espontáneas entre los no vacunados. Un niño vacunado en el curso de un ensayo comparativo falleció a causa de una encefalitis que se inició a los seis días de la vacunación; sin embargo, los trastornos del sistema nervioso central y los datos necrópsicos no correspondían a una encefalitis sarampionosa. Una joven de 16 años sufrió una paraplejía con retención urinaria, que se inició a los 15 días de la vacunación y duró un mes; el estudio detallado del caso dio como diagnóstico probable el de esclerosis múltiple, aunque no se pudo excluir la posibilidad de una mielitis provocada por la vacuna antisarampionosa. También se ha registrado la aparición de un caso de diplopia, de otro de diplopia con ataxia y de un tercero de ataxia cerebelosa simple, que aparecieron en el periodo de cuatro semanas siguiente a la vacunación; no se ha podido evaluar la importancia de esos casos aislados.

En cuatro estudios se ha observado la aparición de amigdalitis foliulares o faringitis exudativas con una incidencia superior en más del 15% a la observada en el grupo testigo. Esos casos aparecieron en forma esporádica y fueron relativamente asintomáticos salvo en lo referente a la elevación febril. Los cultivos bacteriológicos obtenidos en esos casos han dado rara vez gérmenes patógenos.

También se han observado casos de bronquitis y neumonía, si bien su incidencia en las personas vacunadas no supera en forma significativa las tasas registradas en los grupos testigo. Se produjo también un caso mortal de neumonía estafilocócica, confirmada en la autopsia; pero como se inició a los cinco días de la vacunación, no es posible atribuirlo a la vacuna.

En algunos ensayos se ha observado una mayor tendencia a la diarrea en los sujetos vacunados, lo cual, sin embargo, no iba unido a una elevación de la morbilidad. El único paciente con diarrea que tuvo una evolución fatal falleció poco tiempo después de la vacunación, por lo que lógicamente no se puede atribuir su muerte a ésta.

VACUNA ANTISARAMPIONOSA INACTIVADA

Con la cepa de Edmonston cultivada en tejidos de riñón de mono y células fibroblásticas de pollo se ha preparado una vacuna concentrada previa precipitación en alumbre e inactivación con formol. La vacuna así preparada conserva su estabilidad a las temperaturas de la nevera durante un mínimo de doce meses.

Las reacciones postvacunales son análogas a las provocadas por otras vacunas que contienen alumbre, como es la vacuna triple difteria-tétanos-tos ferina.

La respuesta inmunitaria guarda relación con la dosis y la edad de la persona vacunada. La formación de anticuerpos en los niños menores de seis meses es nula o muy reducida, mientras que en los individuos de más edad que poseen anticuerpos contra el sarampión se produce un efecto de refuerzo del 60% aproximadamente. Una o dos dosis de vacuna producen la seroconversión en menos del 50% de los niños, pero tres dosis de 0,5 ml de vacuna inactivada administradas a intervalos de 2 a 4 semanas provocan la formación de anticuerpos contra el sarampión en el 90% de los casos aproximadamente. El título medio de anticuerpos a las 4 a 6 semanas de la vacunación es bastante más bajo que el producido por la infección natural o la vacuna viva de Enders. El nivel de anticuerpos desciende gradualmente durante un periodo de 6 a 12 meses y llega a ser inapreciable al cabo de un año.

Eficacia protectora según los resultados de los ensayos prácticos

En los Estados Unidos se inició a fines de 1960 un ensayo preliminar en pequeña escala de la vacuna inactivada; en 1961 el estudio se extendió a varias colectividades, en forma de ensayos controlados de doble clave cifrada con administración de placebos.

En esos ensayos, la vacuna inactivada se administró por vía subcutánea en dos o tres dosis de 0,5 ml o 1 ml. El intervalo entre las inyecciones fue generalmente de 30 días, aunque en el curso de una epidemia, la aplicación de una segunda dosis a los 7 días después de la primera y de una tercera dosis 21 días más tarde, proporcionó una protección satisfactoria.

La eficacia de la vacuna durante los seis meses siguientes a la inmunización, medida por la aparición de casos de sarampión de todos los tipos de gravedad, se mantuvo en todos los ensayos entre el 80 y el 88%; la protección contra los casos típicos de sarampión osciló entre el 92 y el 95%. Ahora bien, los datos preliminares procedentes de un ensayo en el que se prolongó la observación hasta los 12-18 meses siguientes a la vacunación muestran que la eficacia de la vacuna descendió hasta el 65% para todos los casos registrados de sarampión y hasta el 75% para los casos de sarampión típicos.

Al contrario de lo que sucede con la vacuna viva, que parece bloquear la infección ulterior por el virus natural, muchas de las personas inmunizadas con la vacuna inactivada han contraído el sarampión al entrar en contacto con la enfermedad natural. La intensidad de la infección osciló entre un cuadro subclínico y, en unos pocos casos, un sarampión típico; el contagio provoca en esos casos un refuerzo marcado del nivel de anticuerpos. El sarampión de los niños vacunados es generalmente leve y de poca duración; la intensidad de la fiebre, aunque sujeta a variaciones, es generalmente baja; el exantema, cuando aparece, suele ser transitorio y de distribución atípica; por último, los síntomas asociados son generalmente mínimos.

ASOCIACION DE LA VACUNA INACTIVADA CON LA VACUNA VIVA

La administración de la vacuna viva entre uno y seis meses después de la aplicación de una o dos dosis de vacuna antisarampionosa inactivada provoca un aumento notable del título de anticuerpos. En los estudios efectuados en los Estados Unidos y la URSS, las reacciones clínicas provocadas corrientemente por las vacunas vivas preparadas con cepas de Enders y Smorodintsev fueron leves y análogas a las observadas después de la administración de vacunas vivas muy atenuadas.

Menos del 10% de las personas vacunadas por ese método presentaron temperaturas superiores a 39,5 °C; el exantema y los restantes signos y síntomas clínicos fueron poco frecuentes. Una vez administrada la vacuna muerta, su influencia modificadora sobre los signos y síntomas clínicos provocados por la vacuna viva se mantiene generalmente durante un periodo mínimo de seis meses, independientemente de que haya o no disminuido el nivel de anticuerpos producido por la primera.

Los resultados iniciales de un ensayo práctico en gran escala y cuidadosamente controlado, que se ha efectuado en los Estados Unidos, indican que la mencionada asociación tiene una eficacia protectora del 95% como mínimo a los 18 meses de la inmunización. En la URSS se halla en curso de realización otro estudio en gran escala análogo para precisar el grado de protección.

EMPLEO DE LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA EN COMBINACION CON OTROS ANTIGENOS

El número elevado de enfermedades infecciosas contra las que se debe proteger al niño durante los primeros meses de la vida hace que el empleo de vacunas combinadas sea conveniente e incluso obligado, por cuanto permite simplificar su administración y disminuye al mínimo el número de visitas al médico. Para que esas vacunas combinadas resulten aceptables deben provocar una buena respuesta inmunológica a todos sus componentes y además ser inocuas; esta última condición adquiere especial importancia cuando la combinación vacunal contiene virus vivos.

Vacuna inactivada

En ciertos casos se ha combinado la vacuna antisarampionosa inactivada con una vacuna antipoliomelítica trivalente inactivada en un medio de alumbre. La administración de tres dosis de un preparado suficiente-

mente activo de esa vacuna con intervalos de un mes proporciona una respuesta inmunitaria análoga a la obtenida cuando se administran por separado las distintas vacunas de la combinación.

La asociación de la vacuna antisarampionosa inactivada con la vacuna difteria-tétanos-tos ferina también podría resultar útil. La dificultad estriba en que la vacunación contra la tos ferina debe hacerse en el primero o el segundo mes de vida a fin de evitar la mortalidad causada por esa enfermedad, es decir, en una época en que la respuesta inmunitaria provocada por la vacuna antisarampionosa inactivada es muy pobre, debido a la falta de capacidad de reacción inmunológica y al efecto neutralizante de los anticuerpos antisarampionosos de origen materno. Será necesario pues determinar si en los niños vacunados por ese procedimiento se produce un efecto de refuerzo del nivel de anticuerpos al inyectar una dosis de vacuna algunos meses más tarde.

Vacuna viva

En ciertos casos se ha administrado la vacuna antisarampionosa viva en asociación con la vacuna antivariólica, sola o unida a la vacuna antiamarílica 17D, por medio de un inyector de chorro. En el Alto Volta se ha realizado un estudio en pequeña escala de unos 200 niños pertenecientes a familias de un nivel socioeconómico bajo. El investigador encargado de este estudio ha comunicado que las tasas de formación de anticuerpos antisarampionosos y antiamarílicos, así como la de respuestas positivas a la vacuna antivariólica, eran prácticamente iguales a las obtenidas cuando se administran las vacunas por separado. Las reacciones clínicas provocadas por la vacuna polivalente no parecen diferir tampoco de las que aparecen cuando se aplican por separado los distintos componentes. No se puede excluir, sin embargo, que las reacciones a la vacuna hayan quedado enmascaradas por otras infecciones simultáneas. En cualquier caso, es evidente que conviene formentar los estudios de esa naturaleza con miras a descubrir un procedimiento de inmunización simultánea contra distintas enfermedades que sea a la vez sencillo, factible e inocuo.

CONTRAINDICACIONES DE LA VACUNACION ANTISARAMPIONOSA

Vacunas inactivadas

Las vacunas preparadas en huevo no se deben administrar a las personas sensibles a ese producto; ésa es al parecer la única contraindicación de la vacuna antisarampionosa inactivada. Hasta el momento no existe ningún dato que confirme la posibilidad teórica de una sensibilidad al

tejido renal de mono. El principio generalmente aceptado de que la vacunación no se debe iniciar en el curso de una enfermedad febril grave, excepto en circunstancias muy especiales, es válido también en lo que respecta al empleo de las vacunas antisarampionosas inactivadas.

Vacuna antisarampionosa viva

Desde el punto de vista teórico cabe señalar algunas enfermedades o situaciones en las que el empleo de una vacuna antisarampionosa viva parece estar contraindicado:

- 1) Embarazo
- 2) Leucemias, linfomas y otras enfermedades malignas generales
- 3) Tratamientos que disminuyen la resistencia orgánica, como los esteroides, la radioterapia, los agentes alquilizantes y los antimetabolitos
- 4) Enfermedades febriles agudas graves
- 5) Tuberculosis activa grave
- 6) Malnutrición proteínica intensa (kwashiorkor)
- 7) Infecciones crónicas de la vías respiratorias, de carácter grave

Es evidente, no obstante, que los individuos comprendidos en alguno de los grupos enumerados pueden ser precisamente los más expuestos al contagio del sarampión y los más necesitados de protección. Si el empleo de la vacuna inactivada queda descartado porque no se dispone de ella o por falta de tiempo, cabe la posibilidad de conferir una inmunidad pasiva transitoria por medio de la globulina gamma. En algunos casos, sin embargo, es preferible utilizar la vacuna viva atenuada, sola o asociada a la globulina gamma, a permitir la aparición de la enfermedad natural.

Ninguno de los estudios realizados hasta ahora permite pensar que el empleo de la vacuna antisarampionosa viva en los primeros meses del embarazo guarde relación con la aparición de malformaciones fetales; no obstante, conviene evitar en lo posible el empleo de las vacunas vivas, sobre todo durante el primer trimestre.

Las vacunas antisarampionosas vivas no deben aplicarse durante las seis semanas siguientes a una inyección de globulina gamma ni en los niños menores de ocho meses, pues en esos casos los anticuerpos circulantes pueden impedir el éxito de la vacunación.

PRECAUCIONES RELATIVAS AL EMPLEO DE LAS VACUNAS ANTISARAMPIONOSAS VIVAS Y ATENUADAS

Conservación

La mejor manera de conservar las vacunas antisarampionosas vivas en solución acuosa es mantenerlas en congelación en viales de cristal herméticamente cerrados y depositados en nieve carbónica o en una nevera a la temperatura de -70°C .

Las vacunas liofilizadas que se han elaborado hasta la fecha contienen por lo general menos de 2% humedad residual. Su estabilidad a la temperatura ambiente suele ser de unas dos semanas; a 37°C sólo se conservan dos días. En cambio, su estabilidad es indefinida cuando se almacenan a una temperatura igual o inferior a -20°C , y se pueden mantener en la nevera a $+4^{\circ}\text{C}$ durante un año como mínimo.

El transporte de las vacunas de virus vivos requiere la adopción de medidas especiales, pues en el viaje se pueden encontrar condiciones desfavorables. El método más seguro consiste en enviar la vacuna con una cantidad apropiada de nieve carbónica o de refrigerantes químicos, vigilando el estado de los mismos a la llegada del producto al punto de destino. Una vez rehidratada, la vacuna antisarampionosa conserva su estabilidad durante ocho horas si se mantiene en la nevera a $+4^{\circ}\text{C}$, pero debe tirarse si no se utiliza en ese periodo.

Administración

Los virus del sarampión pertenecen a la familia de los mixovirus, cuyos miembros contienen lípidos esenciales en su estructura y son muy sensibles a la acción de numerosos agentes como los alcoholes, las sustancias tensoactivas, los ácidos, etc. Por esa razón, es importante que el agua destilada utilizada para la reconstrucción de la vacuna desecada sea pura y esté libre de sustancias conservadoras. Es absolutamente necesario que ese agua esté envasada en ampollas de cristal herméticamente cerradas.

Tanto las jeringas destinadas a rehidratar el virus como las empleadas para inyectar la vacuna deben limpiarse y enjuagarse concienzudamente a fin de eliminar todo residuo de los detergentes utilizados para su limpieza; por otra parte, nunca se deben hervir en el agua empleada para esterilizar jeringas destinadas a otras vacunaciones, la cual puede contener alguna sustancia conservadora nociva. Sin duda alguna, lo más práctico es utilizar jeringuillas de plástico esterilizadas que pueden eliminarse una vez usadas.

Incluso una cantidad muy pequeña de globulina gamma contiene suficientes anticuerpos contra el sarampión para neutralizar el virus de la vacuna; no se debe pues administrar la vacuna antisarampionosa y la

globulina gamma en la misma inyección, como tampoco se debe utilizar una misma jeringa para la globulina gamma y después para la vacuna. La vacuna y globulina gamma se inyectarán en lugares distintos

EMPLEO EN GRAN ESCALA DE LA VACUNAS

Los datos recogidos en los últimos cinco años sobre la vacunación antisarampionosa son el resultado de un esfuerzo tenaz por parte de los clínicos e investigadores de muchos países, esfuerzo que se ha traducido en numerosos ensayos prácticos en pequeña escala e incluso algunos en gran escala. Hoy, son muchas las administraciones sanitarias que se preguntan si ya ha llegado el momento de iniciar campañas de vacunación colectiva en gran escala.

Las indicaciones de la vacunación colectiva dependen por una parte de la importancia de la enfermedad en el país considerado y por otra de la inocuidad, la eficacia, las posibilidades de aceptación y adquisición y la facilidad de administración de la vacuna.

Importancia de la enfermedad

Estudios recientes muestran que la mortalidad causada por el sarampión en los niños pequeños es especialmente elevada en los países con gran densidad de población donde las tasas de natalidad son altas, la malnutrición, el paludismo, la tuberculosis y las gastroenteritis enfermedades corrientes, y los servicios médicos insuficientes. En esos países la prevención del sarampión constituye pues una tarea necesaria y urgente. En cambio, en los países donde la mortalidad producida por el sarampión es muy baja incluso en años de epidemia, la importancia de la enfermedad se debe medir por la frecuencia de la encefalitis y sus secuelas, por la frecuencia de las complicaciones respiratorias graves, y por la repercusión social y económica de una enfermedad que realmente afecta a todos los niños.

Por desgracia, se poseen pocos datos *exactos* sobre la importancia del sarampión, tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados; tal información es sin embargo indispensable para tomar una decisión sobre el empleo en gran escala de las vacunas actuales, una vez evaluados cuidadosamente sus ventajas e inconvenientes. Es necesario pues iniciar encuestas precisas (que no necesitan ser amplias si están bien concebidas) sobre la morbilidad y la mortalidad del sarampión en los diferentes grupos de edad y sobre las complicaciones y la importancia de ciertos factores asociados (como la malnutrición) en los países en vías de desarrollo; por otra parte, han de adoptarse medidas para determinar la frecuencia y la gravedad de las encefalitis y de otras complicaciones graves en los países desarrollados.

Características, ventajas e inconvenientes de las vacunas

En la actualidad se dispone de diversas vacunas, vivas e inactivadas, de eficacia preventiva comprobada. Si bien tres dosis de la vacuna inactivada producen una respuesta inmunitaria satisfactoria, la protección disminuye claramente con el paso del tiempo. La necesidad de administrar tres dosis a intervalos de un mes hace que esas vacunas resulten actualmente inapropiadas para su empleo en gran escala en la mayor parte de los países; ahora bien, si se consigue resolver las dificultades que plantea su combinación con otros antígenos (por ejemplo, la vacuna difteria-tétanos-tosferina) es posible que resulten de utilidad en algunos países.

En lo que respecta a las vacunas vivas, algunas de ellas han sido ya suficientemente evaluadas para que hoy podamos plantearnos la posibilidad de emplearlas en los programas de vacunación en masa; sus ventajas son la fácil administración y la certeza de lograr un grado elevado de protección durante un periodo considerable. El inconveniente principal consiste en la intensidad de las reacciones clínicas: el 30% de los niños inmunizados con la vacuna Edmonston B de Enders y del 5 al 15% de los niños a los que se han aplicado vacunas más atenuadas, como la vacuna de Schwarz, presentaron una fiebre de 39,5 °C o más durante dos o tres días del periodo postvacunal. Por otra parte, con la vacuna Edmonston B de Enders, y en menor grado, con las vacunas más atenuadas, siempre cabe la posibilidad de que se produzcan convulsiones en una pequeña proporción de los niños. En cambio, no se observan prácticamente otitis medias, neumonías ni encefalitis, que son complicaciones corrientes de la enfermedad natural.

La administración de globulina gamma para disminuir las reacciones postvacunales resulta impracticable en la mayoría de las campañas en masa, sobre todo en los países en vías de desarrollo; no obstante, es posible que se pueda sustituir por la administración de una vacuna muerta antes de la vacuna viva.

Las únicas vacunas vivas de que hoy se dispone en gran cantidad ofrecen características análogas a las de la vacuna Edmonston B de Enders. Es posible que en un futuro próximo dispongamos también de la vacuna de Schwarz, así como de otras vacunas obtenidas de cepas víricas muy atenuadas. El coste actual de las vacunas es considerable, pero probablemente disminuirá en los próximos años.

Toda decisión relativa al empleo en gran escala de las actuales vacunas vivas debe ir acompañarla de una planificación cuidadosa de la campaña de vacunación, con objeto de que en ningún momento el número de personas vacunadas sea demasiado grande. Esta condición es fundamental por varios motivos:

1. La vigilancia cuidadosa de los niños vacunados sigue siendo necesaria como medio de obtener datos más precisos sobre la naturaleza, la gravedad, la frecuencia y los efectos tardíos y secuelas de las reacciones;

2. Es esencial que el personal médico posea un pleno conocimiento de los signos y síntomas que puede provocar la vacunación, y que se informe a los padres de la posibilidad de esos fenómenos;

3. Si no se limita el número de personas vacunadas en un determinado periodo, los servicios médicos se verán sobrecargados de trabajo por las peticiones de consejos y el tratamiento de los niños enfermos.

Es probable que durante bastante tiempo no se disponga de las vacunas necesarias para cubrir todas las necesidades. Las reservas disponibles deben utilizarse con miras a obtener datos, no sólo sobre la frecuencia de las reacciones (como antes se ha sugerido), sino también sobre la duración de la inmunidad y la eficacia de la protección colectiva en relación con la individual. Esa información se puede obtener, mediante una planificación apropiada, sin aumentar el coste de los programas ni el trabajo del personal interesado. Por consiguiente, conviene tener en cuenta esa posibilidad en los próximos años.

NORMAS SOBRE LA VACUNA

Antes de autorizar el empleo general de estas vacunas es preciso establecer ciertas normas sobre la manera de comprobar su inocuidad y su actividad. Si se asocia la globulina gamma a la vacuna con objeto de disminuir la intensidad de las reacciones, habrá que establecer además unas normas sobre el contenido de anticuerpos antisarampionosos de la globulina gamma.

Vacuna inactivada

La finalidad fundamental de las normas será lograr vacunas con suficiente actividad inmunizante (valorada mediante ensayos en el animal) y exentas de gérmenes viables. Otro objetivo de las normas debe ser conseguir que, antes de la inactivación, la mezcla de virus vivos esté libre de agentes microbiológicos extraños, para lo cual se seleccionarán cuidadosamente los animales destinados a la producción y se efectuarán las pruebas oportunas tanto en animales como en cultivos tisulares. Debe concederse una atención especial a la exclusión de los virus oncógenos de los animales, sobre todo del virus SV₄₀, y de los virus de la leucosis aviar. No se debe utilizar la penicilina en la producción de la vacuna.

En los cultivos se pueden emplear células primarias de embrión de pollo o de riñón de mono.

Con objeto de efectuar una comprobación eficaz de la actividad se utilizará una vacuna de referencia para cada prueba, así como un suero de

referencia monoespecífico para la identificación del virus. La inocuidad y la capacidad inmunógena de los primeros lotes de vacuna se determinarán por medio de estudios clínicos y serológicos en personas susceptibles.

Vacuna viva

La finalidad fundamental de las normas será mantener una atenuación apropiada de la virulencia del virus vacunal y del nivel conveniente de infecciosidad, de acuerdo con las pruebas realizadas en los cultivos tisulares adecuados. Otro objetivo de las normas será evitar, mediante el empleo de huevos de gallinas sanas y las oportunas pruebas en animales y cultivos tisulares, la presencia de agentes microbiológicos extraños en la vacuna. Tiene un interés especial la exclusión de los virus del complejo de la leucosis aviar. Deben comprobarse la inocuidad clínica y la capacidad inmunógena de los primeros lotes de vacuna; la penicilina no se debe utilizar en la fabricación. La humedad del producto desecado final debe ser inferior al límite autorizado, y el producto se mantendrá estable durante el periodo mínimo prescrito.

Las células primarias de embrión de pollo resultan apropiadas para el cultivo tisular; también se pueden emplear cultivos de células renales de perro y de células diploides humanas y animales.

La comprobación del título de la vacuna y la identificación del virus requieren, respectivamente, el empleo de una vacuna y de un suero monoespecífico de referencia. Para la normalización del nivel de anticuerpos de la globulina gamma, en el caso de que se administre asociada a la vacuna, se necesitará una preparación de referencia de ese producto.

Los modernos estudios sobre los virus de la leucosis aviar y sobre el virus SV₄₀, han hecho patente la necesidad de mantener las vacunas antisarcomposas (sean vivas o inactivadas, experimentales o de uso clínico) libres de virus oncógenos viables e identificables. En los Estados Unidos los huevos embrionados contienen con frecuencia el virus de la linfomatosis aviar, identificable mediante la determinación del factor inductor de la resistencia; la existencia de la enfermedad en distintas partes del mundo sugiere por otra parte una distribución universal. Algunas cepas del virus del sarcoma de Rous, miembro del grupo de la leucosis aviar, pueden producir tumoraciones malignas en la rata, el hámster, el cobayo, el ratón y el mono macaco. El virus SV₄₀, que existe corrientemente en los cultivos de células renales de macaco, puede provocar la aparición de tumores malignos en el hámster y el *Mastomys* y alteraciones análogas en algunas células embrionarias y adultas humanas cultivadas.

En la actualidad, no se dispone de huevos exentos de virus de la leucosis aviar en las cantidades necesarias para la producción de vacunas. Hasta que se subsane esta deficiencia (probablemente en un plazo de seis a

dieciocho meses), los países en donde el sarampión es una causa importante de mortalidad tendrán que decidir si el riesgo de inyectar un producto que pueda contener virus vivos de la leucosis aviar es mayor que el riesgo del sarampión. No hay que olvidar, sin embargo, que si bien la inyección del virus de la leucosis aviar ha provocado la formación de tumoraciones en el mono joven, ese efecto no está comprobado en el hombre. La vacuna antiamarílica, producto fácilmente contaminable con los virus citados, se viene usando desde hace mucho tiempo sobre todo en individuos mayores de un año, sin que se hayan observado efectos perjudiciales.

INVESTIGACIONES RECOMENDADAS

Vacuna antisarampionosa viva

1. Importa proseguir la investigaciones destinadas a hallar una vacuna antisarampionosa más atenuada que conserve una elevada capacidad inmunógena. Aunque los estudios iniciales sobre algunos de los virus más atenuados son alentadores, las vacunas preparadas con esos virus provocan reacciones febriles o de otro tipo en una parte de los casos. La producción de una vacuna de capacidad inmunógena elevada que sólo provoque reacciones leves y confiera una inmunidad duradera con una sola inyección sigue siendo un objetivo importante.

Las cepas atenuadas que se consideren apropiadas deben ser objeto de ensayos clínicos diversos y en especial de un ensayo con placebos y doble clave cifrada en el que se utilice a título comparativo una vacuna de referencia. La vacuna de referencia más recomendable en la actualidad es la Edmonston B de Enders asociada a la globulina gamma (85 unidades por kg de peso). Cada grupo de ensayo debe comprender, como mínimo, 100 niños serológicamente susceptibles. Se examinará a los niños por lo menos una vez al día, durante el periodo en que pueden aparecer reacciones; se medirá la temperatura, preferentemente la rectal, en las últimas horas de la tarde, es decir, cuando suele alcanzar la altura máxima. Las manifestaciones sospechosas del sistema nervioso central o las reacciones intensas graves se estudiarán con cuidado y se registrarán minuciosamente. En una muestra suficientemente numerosa del grupo de ensayo se tomarán muestras de sangre antes y después de la vacunación.

Antes de someter una vacuna atenuada a un estudio más completo, hay que comprobar si efectivamente esa cepa atenuada provoca reacciones febriles y de otro tipo menos intensas y frecuentes que las producidas por la cepa de referencia; por otra parte, la tasa de conversiones serológicas inducidas por ella debe exceder del 90%, si la prueba empleada es la de fijación del complemento, o del 95%, si se recurre a la prueba de neutralización o inhibición de la hemaglutinación.

Una vez verificadas estas propiedades podrán iniciarse los estudios comparativos con doble clave cifrada para determinar el grado y la duración de la protección contra la infección natural.

2. Las vacunas más atenuadas de que se dispone actualmente, como la de Schwarz, la de Milovanović y la N° 20 de Beckenham, se deben evaluar nuevamente y tan pronto sea posible por medio de estudios comparativos bien controlados, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Se necesitan datos adicionales sobre los siguientes puntos:

- a) la respuesta clínica a la vacunación, sobre todo en lo referente a la intensidad de la fiebre, el exantema, los síntomas respiratorios, la diarrea y algunas reacciones graves raras, especialmente aquéllas que afectan al sistema nervioso central;
- b) la duración de la inmunidad, determinada por la persistencia de los anticuerpos o, lo que es más importante, por la protección contra la enfermedad natural;
- c) la posible influencia de los factores estacionales sobre la frecuencia y la gravedad de las reacciones.

3. Conviene aclarar algunos problemas especiales planteados por el empleo de la vacuna antisarampionosa viva:

- a) la aparición de la amigdalitis folicular, la cual, según los resultados de algunos estudios limitados, parece ir asociada a una mayor intensidad de las reacciones clínicas; no se ha aclarado la intervención bacteriana en la etiología de esa afección;
- b) la posible anergia a la tuberculosis: aunque algunos estudios en pequeña escala parecen indicar que la administración de la vacuna antisarampionosa viva no produce un estado de anergia, sería conveniente precisar ese punto;
- c) la frecuencia y la gravedad de las enfermedades diarreicas de etiología bacteriana conocida que surgen después de la administración en gran escala de vacunas antisarampionosas vivas; se han observado brotes importantes de enfermedades diarreicas después de ciertas epidemias de sarampión;
- d) el efecto de la vacuna antisarampionosa viva sobre los niños afectos de paludismo en las zonas de endemicidad elevada y sobre los niños que padecen estados de malnutrición, y en especial el kwas-hiorkor;
- e) la utilización de la vacuna antisarampionosa viva en los adultos susceptibles.

Vacuna antisarampionosa inactivada

1. Sería conveniente evaluar la utilidad de la vacuna inactivada y de las combinaciones de vacuna inactivada y viva en los niños leucémicos y tuberculosos, así como en los enfermos sometidos a la corticoterapia;
2. Debe precisarse la persistencia de los anticuerpos y del efecto protector producidos por la vacuna inactivada y por la combinación de las vacunas inactivada y viva;
3. Es necesario investigar la eficacia a largo plazo de la vacuna inactivada en las zonas donde la presencia del virus sarampionoso natural es constante o intermitente, y en las zonas donde no se encuentra ese virus;
4. Es preciso organizar un estudio para determinar si los niños a los que se administra la vacuna inactivada en los primeros seis meses de la vida adquieren la protección necesaria para no sufrir los síntomas clínicos corrientes cuando se les aplica la vacuna viva al cumplir un año o más tarde.

Vacunas combinadas

Debe estudiarse cuidadosamente la inocuidad y la eficacia de las combinaciones de las principales vacunas inactivadas y vivas. Los antígenos que se podrían combinar son los siguientes: la vacuna antisarampionosa viva, la vacuna antipoliomielítica ora, la vacuna antivariólica, la vacuna antiamarílica y la BCG, además de algunas vacunas inactivadas como la antidiftérica, la antipertusis, la antitetánica, la antisarampionosa y la antipoliomielítica.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

El sarampión plantea un importante problema en todo el mundo; la necesidad de una protección eficaz es pues indudable y urgente, sobre todo en las zonas donde la enfermedad provoca una mortalidad elevada.

Desde 1958 se hallan en estudio en muchos países diversas vacunas antisarampionosas, tanto vivas y atenuadas como inactivadas.

La preparación más ensayada hasta la fecha es la vacuna viva Edmonston B de Enders. Una sola inyección parenteral de esa vacuna produce constantemente un nivel elevado de inmunidad; por desgracia, su empleo provoca también fiebre alta y exantemas en una proporción significativa de las personas vacunadas. En la mayor parte de los casos, sin embargo, tanto las alteraciones respiratorias como las manifestaciones tóxicas que aparecen en el sarampión natural han sido mínimas. Por otra parte, la administración simultánea de globulina gamma ha ido seguida en casi

todos los estudios de una disminución importante de esas manifestaciones, sin alteración del efecto inmunógeno. La infección producida por el virus vacunal no se difunde por las vías naturales a los niños susceptibles.

Los recientes ensayos comparativos ejecutados en Chile, la India y Sudáfrica prueban que las reacciones clínicas, la respuesta inmunitaria y la protección conferidas por el empleo de la vacuna viva son análogas a las observadas en los estudios anteriores efectuados en los Estados Unidos y la URSS.

Los recientes ensayos prácticos efectuados en Yugoslavia, Japón, la URSS, Nigeria y los Estados Unidos han servido para evaluar algunas otras vacunas antisarampionosas atenuadas.

Los datos disponibles relativos a las distintas vacunas vivas y atenuadas muestran que las vacunas de Smorodincev, Denken y Biken provocan la aparición de reacciones febriles y de otros síntomas con la misma frecuencia que la vacuna Edmonston B de Enders. Las reacciones clínicas producidas por la vacuna de Schwarz son bastante menos frecuentes, aunque la capacidad inmunógena de ésta parece ser la misma. En ese sentido también son prometedoras la vacuna de Milovanović y la vacuna de Beckenham, como se deduce de los ensayos en pequeña escala realizados hasta la fecha. Esas vacunas se han administrado sin globulina gamma. La vacuna de Fadeeva, aunque provoca pocas reacciones, presenta una capacidad inmunógena sensiblemente menor.

En los estudios comunicados al Grupo, las reacciones intensas han sido poco corrientes si se exceptúa la fiebre elevada. En algunos ensayos se ha observado la aparición de episodios convulsivos aislados, relacionados generalmente con la existencia de una intensa reacción febril. También se han registrado algunas otras alteraciones del sistema nervioso central después de la vacunación pero como no se trata de cuadros clínicos definidos, muy bien podrían deberse a enfermedades de aparición espontánea sin relación con la vacunación.

Se hallan en curso de ejecución amplios ensayos sobre las vacunas inactivadas, concentradas y precipitadas, y parece que su aplicación no provoca reacciones clínicas intensas. La inyección de tres dosis de vacuna produce una respuesta inmunitaria significativa en más del 90% de los casos. El título de anticuerpos desciende en un periodo de seis a doce meses, y, en muchos casos, resulta insignificante al terminar ese plazo. Los resultados preliminares muestran que la actividad protectora contra el sarampión « típico » disminuye desde más del 90% en los primeros seis meses del periodo postvacunal hasta el 75% aproximadamente a los 12-18 meses de ese periodo. Muchas de las personas inmunizadas con esas vacunas que contraen más tarde el sarampión presentan cuadros leves o subclínicos que ocasionan un refuerzo del título de anticuerpos.

La administración de una o dos dosis de vacuna inactivada antes de la vacuna viva produce una notable disminución de las reacciones clínicas

a la vacuna viva, con sólo ligeras modificaciones de la respuesta serológica.

Los resultados preliminares de los estudios sobre la eficacia protectora de esa vacuna indican que se mantiene a un nivel del 95% o más durante un periodo mínimo de 18 meses.

Sería útil establecer combinaciones de diversos agentes inmunizantes inactivados y vivos; se han efectuado estudios de alcance limitado sobre la administración de vacunas combinadas y los resultados, aunque son animadores, hacen patente la necesidad de proseguir las investigaciones.

En el presente informe se han resumido y analizado algunas de las contraindicaciones de las vacunas inactivadas y vivas.

La utilización en gran escala de la vacuna antisarampionosa sólo debe iniciarse después de un estudio y una planificación cuidadosos, y de una forma gradual y bien calculada.

La producción de la vacuna debe responder a unas normas que aseguren la obtención de un producto inocuo, activo y eficaz; a este respecto ha de tenerse muy en cuenta la posible existencia de virus extraños, y sobre todo del SV₄₀, los de la leucosis aviar y otros virus oncógenos.

RECOMENDACIONES

El Grupo recomienda que en la ejecución de los estudios mencionados anteriormente se conceda atención especial a:

- a) la búsqueda de cepas más atenuadas que den una respuesta inmunitaria elevada y una tasa de reacciones postvacunales muy baja;
- b) la organización de ensayos prácticos con inclusión de grupos testigos en zonas de diferentes condiciones socioeconómicas y ambientales, con objeto de comparar directamente la antigenicidad y las tasas de reacciones producidas por las vacunas más atenuadas conocidas en la actualidad. En esos ensayos debe figurar un grupo al que se le administre una inyección de vacuna inactivada seguida de una inyección de alguna vacuna viva atenuada, como la Edmonston B de Enders, la Leningrado 4 de Smorodincev o las japonesas de Biken y Denhen. Es indispensable además incluir una vacuna de referencia.

El Grupo recomienda que la Organización Mundial de la Salud conceda a esos estudios una ayuda financiera adecuada y prepare planes detallados para la ejecución de ensayos prácticos.

El Grupo recomienda también que la Organización se ocupe de las siguientes actividades:

- a) asesorar y ayudar a los países en la planificación de las campañas de vacunación, a fin de que en los próximos años pueda obtenerse la

máxima información posible sobre la inocuidad y la eficacia de las vacunas;

b) alentar a los países, tanto de las zonas desarrolladas como de las que aún están en vías de desarrollo, para que antes de establecer los planes de las campañas de vacunación emprendan estudios epidemiológicos destinados a precisar la importancia del sarampión;

c) estudiar la posibilidad de establecer requisitos mínimos para las vacunas antisarampionosas y de facilitar los reactivos de referencia necesarios;

d) investigar la posibilidad de constituir una reserva de vacuna (y si es necesario de globulina gamma) para casos de emergencia.
