

DURACIÓN DE LA INMUNIDAD LOGRADA CON LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA CON VIRUS VIVOS: 15 AÑOS DE OBSERVACIÓN EN LA PROVINCIA DE ZHEJIANG, CHINA¹

Dai Bin,² Chen Zhihui,³ Liu Qichang,⁴ Wu Ting,⁵ Guo Chengyin,⁵
Wang Xingzi,⁶ Fang Hanhua² y Xiang Yongzhong⁵

Durante 15 años se investigó la duración de la inmunidad lograda mediante la administración de la vacuna antisarampionosa a 2 882 niños de una apartada región de China. De esos niños, 1 002 recibieron solo inmunización primaria y 1 547 fueron revacunados. Estas dos cohortes no tuvieron contacto con virus salvajes conocidos del sarampión durante todo el período de observación y, por lo tanto, los resultados obtenidos reflejan la respuesta de anticuerpos inducida únicamente por la vacuna. Los restantes 333 niños vacunados estuvieron expuestos al virus salvaje del sarampión y ello permitió evaluar el efecto protector de las vacunas antisarampionosas ensayadas; cuatro de estos niños presentaron formas clínicas leves de la enfermedad y 329 sufrieron infecciones subclínicas, incluidos 12 casos que durante 9 ó 10 años habían tenido anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación no detectables. Estos resultados indican que la inmunidad inducida por la inmunización primaria eficaz puede persistir, por lo menos, durante 15 años. Durante este período, la administración de una segunda dosis de la vacuna solo produce respuestas de anticuerpos bajas, que luego disminuyen rápidamente hasta alcanzar los títulos iniciales. Esto ofrece pruebas fehacientes de que la inmunidad inducida por la vacunación primaria es de larga duración. No obstante, hubo algunas indicaciones de que con la revacunación se podrían producir mejores resultados si se utilizara la vacuna antisarampionosa de virus vivos atenuados con intervalos más largos entre las dosis.

¹ Se publica en el *Bulletin of the World Health Organization* Vol. 69, No 4, 1991, con el título "Duration of immunity following immunization with live measles vaccine: 15 years of observation in Zhejiang Province, China". © Organización Mundial de la Salud, 1991

² Instituto Nacional para el Control de Productos Farmacéuticos y Biológicos, Templo del Cielo, Beijing, China. Las solicitudes de separatas en inglés deben dirigirse a este autor, a la dirección siguiente: National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, Temple of Heaven, Beijing 100 050, China.

³ Instituto de Productos Biológicos de Shanghai, Shanghai, China.

⁴ Instituto de Productos Biológicos de Changchun, Changchun, China.

⁵ Estación Sanitaria y de Lucha contra las Epidemias, Provincia de Zhejiang, China.

⁶ Facultad de Medicina de Zhejiang, Hangzhou, China.

El sarampión era una enfermedad muy grave cuando no se disponía de una vacuna. En China se producían brotes epidémicos anuales en las ciudades y cada dos o tres años en las zonas rurales. Casi todos los niños contraían la enfermedad a edades tempranas. La morbilidad provocada por el sarampión ha disminuido de forma espectacular en China desde la introducción de la vacuna en 1965. Sin embargo, a pesar de esta

tendencia alentadora y concordante con la experiencia de otros países, se ha constatado que la incidencia de la enfermedad en los niños en edad escolar y los adolescentes, muchos de los cuales han sido inmunizados, es más alta. En consecuencia, es importante determinar la duración de la inmunidad producida por la vacunación primaria y si es necesaria la reinmunización para mantener la inmunidad. Estos dos aspectos constituyeron el tema del presente estudio, realizado entre 1973 y 1988. Anteriormente, se habían publicado ocho artículos sobre las primeras etapas de la investigación (1-8). En este trabajo, se presenta el nivel de inmunidad existente 14 ó 15 años después de la inmunización inicial, se evalúan los efectos de la revacunación en 1 547 niños y se analizan los resultados de un estudio epidemiológico que incluyó a 333 niños que habían sido eficazmente vacunados y seguidos durante 12 años antes de tener un contacto directo con pacientes de sarampión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Zona del estudio

El estudio se realizó en el distrito de Zhuji (que cuenta con una población de un millón de habitantes) de la provincia de Zhejiang, una zona apartada del sur de China. Con el propósito de lograr un alto grado de inmunidad, en un período de un mes del año 1973 se vacunó a aproximadamente 300 000 niños menores de 15 años con una dosis de vacuna antisarampionosa de virus vivos atenuados (dos cepas), sin tener en cuenta sus antecedentes de inmunizaciones. Las tasas de inmunización y de seroconversión de estos niños fueron mayores de 95%. Posteriormente se administró la vacuna antisarampionosa a todos los niños de ocho meses de edad para proteger a esta apartada región de la infección por el virus natural del sarampión. Como la enfermedad puede adoptar formas subclínicas que no son diagnosticadas y

siempre existía la posibilidad de que el virus fuera importado de zonas infectadas de China por distintos grupos de edad, fue imposible verificar la ausencia del virus del sarampión en toda la zona del estudio. No obstante, las medidas adoptadas para prevenir la propagación de la enfermedad aparentemente tuvieron un gran éxito. Se estableció una red eficaz de vigilancia y control y se dispuso que todos los presuntos casos de sarampión debían ser notificados en un lapso no mayor de dos días y que la investigación clínica de esos casos, incluida la toma de muestras de sangre, se efectuara dentro de las 24 horas posteriores a la notificación. Se realizaron estudios serológicos de todos los casos notificados en el condado. De esta manera, se logró mantener una tasa muy baja de morbilidad por sarampión en el distrito de Zhuji (la tasa media de morbilidad en el período comprendido entre 1973 y 1984 fue de 1,3 casos por 100 000).

Sujetos del estudio

Un total de 3 233 niños que no se habían infectado por el virus del sarampión ni habían sido vacunados contra este virus antes de que comenzara la investigación en 1973 constituyeron los sujetos del estudio en la zona elegida. Tras llevar a cabo la inmunización primaria, se determinó el estado serológico de los niños mediante pruebas de inhibición de la hemaglutinación (IH). En el decimoquinto año tras el inicio del programa, 2 882 niños aún seguían en observación y todos habían sido sometidos a pruebas serológicas. Estos niños se pueden clasificar en los siguientes grupos:

- Grupo 1: 1 002 niños que no habían recibido la segunda dosis de vacuna en 15 años, es decir, sujetos con inmunización primaria.
- Grupo 2: 1 547 niños que habían recibido la segunda dosis de vacuna, o sea, sujetos revacunados.

□ Grupo 3: 333 niños que habían contraído la infección (cuatro con infección clínica y 329 con infección subclínica) durante el período de 1973–1988, concretamente, en 1985, cuando se produjeron brotes de sarampión en la zona del estudio.

Hubo 122 casos de sarampión en la zona seleccionada (118 sujetos no vacunados y cuatro vacunados). Un total de 329 niños (122 con inmunización primaria y 207 revacunados) tuvieron contacto estrecho con personas que padecían la enfermedad.

Vacuna

Para la inmunización primaria, se empleó la vacuna antisarampionosa de virus vivos atenuados (título del virus $\geq 3,0 \log/0,5$ ml) preparada con dos cepas nacionales (Hu₁₉₁ y Chang₄₇) y dos extranjeras (Schwarz, de los EUA, y Leningrado-16 (L-16), de la URSS). También se utilizó de forma limitada la cepa Hang-M₁₃, que demostró tener mejor actividad inmunogénica, pero produjo una tasa elevada de casos febriles (16,1%). Para la reinmunización, se emplearon otras dos vacunas antisarampionosas: la Hu₁₉₁ de virus muertos con formol, y otra primaria de virus atenuados, adaptados mediante cuatro pases en un cultivo de tejido de embrión de pollo. Todas las vacunas se prepararon en cultivo de tejido de embrión de pollo, excepto la L-16, que se cultivó en células renales de cobayo.

Vías de administración

Para la inmunización primaria, la vacuna se administró por vía subcutánea o en aerosol, en tanto que para la reinmunización se empleó la vía subcutánea, la intradérmica o el aerosol.

Pruebas serológicas

Para detectar anticuerpos en todas las muestras de suero, se usaron las pruebas de IH (se efectuaron aproximada-

mente 3 000 pruebas anuales en el período de 15 años). En primer lugar, se inactivaron los sueros a 56 °C durante 30 minutos y luego se dejó que absorbieran aglutininas inespecíficas de eritrocitos de mono. El suero diluido dos veces al 1:2 se consideró negativo. Se examinaron algunas muestras mediante las pruebas de neutralización (NT) y de inhibición de la hemólisis (IHL) (2, 9).

Período de observación

En el período de 15 años que duró la observación se pueden distinguir dos etapas:

□ 1973–1983. La actividad principal de este período fue observar continua y sistemáticamente el comportamiento serológico.

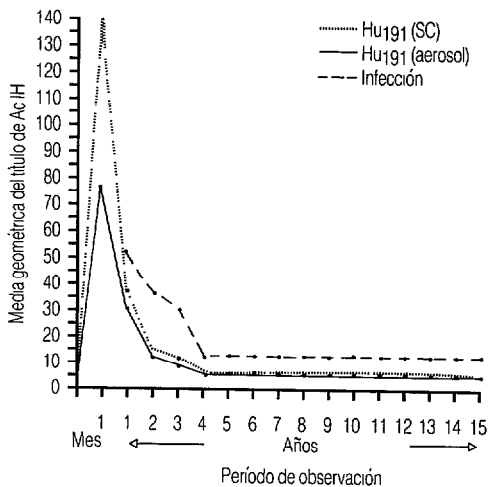
□ 1984–1988. En esta etapa de cinco años de duración se mantuvo la investigación del comportamiento serológico y se llevó a cabo un estudio epidemiológico de la inmunidad de los niños. En 1985 se produjo un brote de sarampión en la zona con 122 casos. También se infectaron 333 niños que habían estado en estrecho contacto con los enfermos.

RESULTADOS

Duración de la inmunidad después de la inmunización primaria

En China, generalmente se inmuniza a los niños mediante la administración de 0,2 ml de vacuna antisarampionosa por vía subcutánea. No obstante, algunos niños reciben la vacuna en forma de aerosol, que se administra con una pistola JM-2. En el mes de marzo de cada uno de los 15 años que duró la investigación, se obtuvieron muestras de sangre de los niños estudiados. Los títulos de anticuerpos de IH disminuyeron notablemente en el primer año, continuaron haciéndolo de forma gradual del segundo al cuarto año y, de ahí en adelante, permanecieron estables a niveles bajos (figura 1).

FIGURA 1. Curvas que muestran la duración de la inmunidad hasta 15 años después de la inmunización con la vacuna antisarampionosa Hu₁₉₁ (SC = subcutánea; Ac IH = anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación)



En un número lentamente creciente de casos, se registraron títulos de anticuerpos no detectables, incluso en niños que habían contraído la infección de forma natural. En la zona estudiada, cuatro pacientes perdieron sus anticuerpos de IH detectables en el transcurso de los 15 años. El patrón de la reducción de anticuerpos de IH detectables fue similar en los distintos grupos (cuadro 1).

Duración de la inmunidad inducida por las vacunas nacionales e importadas

Un total de 449 niños de 8 a 16 meses de edad recibieron una sola dosis de 0,5 ml de una de las vacunas nacionales o importadas. Como la dosis de vacuna antisarampionosa usada comúnmente en China es de 0,2 ml, se compararon los efectos de dos dosis de las vacunas Chang₄₇ y L-16.

Con el fin de investigar el efecto de la edad en que se administra la vacuna sobre la duración de la inmunidad, se compararon las tasas de seroconversión negativa en

un período de 14 años en niños cuyas edades en el momento de la inmunización primaria eran de 8 a 12 meses o de 13 a 16 meses. Al final de ese período, las tasas de seroconversión negativa fueron 12,8% y 8,1% (Hu₁₉₇), $U = 0,87$; 11% y 10,2% (Chang₄₇), $U = 0,14$; 15,4% y 9,7% (Schwarz), $U = 0,85$; 12,7% y 20% (L-16), $U = 1,07$. No se encontraron diferencias significativas entre las vacunas ($P > 0,05$).

En consecuencia, se puede concluir que, en estas circunstancias, la duración de la inmunidad producida por las vacunas Hu₁₉₁ y Chang₄₇ es similar a la inducida por la vacuna Schwarz y más alta que la obtenida con la vacuna L-16 (cuadro 2).

Los resultados que figuran en el cuadro 3 indican que la duración de la inmunidad inducida en los niños que recibieron una dosis de 0,5 ml de vacuna de las cepas Chang₄₇ o L-16 fue más alta que la de la inmunidad producida por una dosis de 0,2 ml, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Duración de la inmunidad después de la revacunación en distintos intervalos

En esta fase de la investigación, participaron 1 547 niños en los cuales la inmunización primaria había sido eficaz, como lo confirmaron los estudios serológicos efectuados en el período 1973–1974. Se formaron tres grupos de sujetos que fueron revacunados en diferentes intervalos entre la primera y la segunda dosis, como se describe a continuación.

□ El grupo A, integrado por 420 niños cuyos títulos de anticuerpos en las pruebas de IH habían disminuido hasta menos de 16 durante los 2–3 años posteriores a la inmunización primaria. El grupo B (519 niños) y el grupo C (608 niños), en los que se efectuó la revacunación después de 5 a 7 años y 10 a 11 años, respectivamente.

CUADRO 1. Títulos de anticuerpos y tasas de conversión negativa en los niños después de la inmunización primaria con vacuna antisarampionosa (0,2 ml) o después de la infección natural por el virus del sarampión, durante un período de estudio de 15 años

| Vacuna contra el sarampión | Vía de administración | No. de niños | MG del título de Ac IH ^a | | Tasa de conversión negativa (%) | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|----------------------------|-----------------|--|----------|---------------------------------|------------|------------|------------|-------------|--------------|--------------|--|--|--|--|
| | | | 1 mes | 1 año | 3 años | 5 años | 7 años | 9 años | 11 años | 13 años | 15 años | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | |
| HU ₁₉₁ | SC ^b Aerosol | 109 58 | 140 76 | 38 31 | 1,8 0,0 | 6,4 1,7 | 7,3 3,4 | 9,2 5,2 | 12,0 5,2 | 18,3 15,5 | 18,3 15,5 | | | | |
| Chang ₄₇ | Aerosol | 77 | 67 | 34 | 3,9 | 7,8 | 10,4 | 10,4 | 11,7 | 16,9 | 18,2 | | | | |
| Hang-M ₁₃ | SC ^b | 154 | 246 | 74 | 1,3 | 4,5 | 5,8 | 6,5 | 7,8 | 10,4 | 10,4 | | | | |
| Infección natural | | 27 | NP ^c | 54 | 0,0 | 3,7 | 3,7 | 7,4 | 11,1 | 14,8 | 14,8 | | | | |

^a MG del título de Ac IH = Media geométrica del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

^b SC = Subcutánea

^c NP = No se realizó la prueba

CUADRO 2. Comparación de la duración de la inmunidad producida por la inmunización primaria con 0,5 ml de vacunas antisarampionosas, en un período de seguimiento de 14 años

| Vacuna | Edad al vacunarlos (meses) | No. de niños | MG del título de Ac IH ^a (1 mes) | Tasa de conversión negativa (%) después de: | | | | | | |
|---------------------|----------------------------|--------------|---|---|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| | | | | 2 años | 4 años | 6 años | 8 años | 10 años | 12 años | 14 años |
| Hu ₁₉₁ | 8-12 | 47 | 71 | 0,0 | 2,1 | 6,4 | 6,4 | 10,6 | 12,8 | 12,8 |
| | 13-16 | 86 | 78 | 0,0 | 1,2 | 2,3 | 2,3 | 5,8 | 8,1 | 8,1 |
| Chang ₄₇ | 8-12 | 36 | 114 | 0,0 | 0,0 | 0,0 | 2,8 | 2,8 | 8,3 | 11,1 |
| | 13-16 | 59 | 85 | 0,0 | 0,0 | 1,7 | 1,7 | 1,7 | 10,2 | 10,2 |
| Schwarz | 8-12 | 39 | 113 | 0,0 | 5,1 | 5,1 | 5,1 | 5,1 | 12,8 | 15,4 |
| | 13-16 | 62 | 88 | 0,0 | 3,2 | 3,2 | 3,2 | 3,2 | 9,7 | 9,7 |
| L-16 | 8-12 | 55 | 76 | 1,8 | 5,5 | 5,5 | 9,1 | 9,1 | 12,7 | 12,7 |
| | 13-16 | 65 | 68 | 1,5 | 3,1 | 4,6 | 4,6 | 9,2 | 20,0 | 20,0 |

^a MG del título de Ac IH = Media geométrica del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

CUADRO 3. Comparación de la duración de la inmunidad producida por la vacunación primaria con diferentes dosis de las vacunas antisarampionosas Chang₄₇ y L-16, en un período de seguimiento de 14 años

| Vacuna | Dosis (ml) ^a | No. de niños | MG del título de Ac IH ^b (1 mes) | Tasa de conversión negativa (%) después de: | | | | | | |
|---------------------|-------------------------|--------------|---|---|--------|--------|--------|---------|---------|---------|
| | | | | 2 años | 4 años | 6 años | 8 años | 10 años | 12 años | 14 años |
| Chang ₄₇ | 0,5 | 95 | 95 | 0,0 | 0,0 | 1,1 | 2,1 | 2,1 | 9,5 | 10,5 |
| | 0,2 | 56 | 53 | 0,0 | 5,4 | 8,9 | 10,7 | 12,5 | 14,3 | 14,3 |
| L-16 | 0,5 | 120 | 71 | 1,7 | 4,2 | 5,0 | 6,7 | 9,2 | 16,7 | 16,7 |
| | 0,2 | 72 | 70 | 0,0 | 11,1 | 12,5 | 12,5 | 16,7 | 20,8 | 23,6 |

^a Se utilizaron las siguientes dosis: Chang₄₇: 3,5 log DICT₅₀ por 0,1 ml; L-16: 3,25 log DICT₅₀ por 0,1 ml (DICT₅₀ indica la mediana de la dosis infectante de cultivo tisular.)

^b MG del título de Ac IH = Media geométrica del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

Los resultados que se resumen en el cuadro 4 revelan que el aumento de los títulos de anticuerpos de IH fue bajo, independientemente del intervalo entre las dosis y el título anterior a la administración de la dosis de refuerzo. Sin embargo, en niños que tenían el mismo título de anticuerpos de IH antes de la reinmunización, la proporción con seroconversión negativa dependió ostensiblemente del intervalo entre las dosis. Por ejemplo, los títulos de anticuerpos de IH en los niños del grupo A mostraron una mayor tendencia a la seroconversión negativa, especialmente los que tenían títulos de menos de 2. Los títulos más elevados de anticuerpos retornaron a los niveles iniciales en un lapso

de 1 a 2 años. Si bien en todos los niños de los tres grupos los títulos de anticuerpos determinados tres semanas después de la revacunación fueron muy bajos, los títulos de los anticuerpos de IH fueron menos variables en los grupos B y C que en el grupo A.

Los niños del grupo A mostraron respuestas inmunológicas pobres tras la inmunización primaria y después de la revacunación. Asimismo, el aumento de los títulos de anticuerpos producido por la revacu-

CUADRO 4. Comparación de la duración de la inmunidad después de la reinmunización a diferentes intervalos

| Grupo | Intervalo de revacunación (años) | No. de niños | MG del título de Ac IH ^a | | Tasa de conversión negativa (%) después de: | | |
|-------|----------------------------------|--------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---|--------|-----------------|
| | | | Antes de la revacunación | 3 semanas después de la revacunación | 1 año | 4 años | 8 años |
| A | 2-3 | 25 | | 13 | 40,0 | 48,0 | 76,0 |
| B | 5-7 | 5 | <2 | 23 | 0,0 | 20,0 | 20,0 |
| C | 10-11 | 5 | | 28 | 0,0 | 0,0 | NP ^b |
| A | 2-3 | 60 | | 11 | 8,3 | 31,7 | 46,7 |
| B | 5-7 | 27 | 2 | 21 | 0,0 | 3,7 | 14,8 |
| C | 10-11 | 74 | | 18 | 1,4 | 8,1 | NP ^b |
| A | 2-3 | 189 | | 14 | 1,6 | 3,2 | 16,9 |
| B | 5-7 | 98 | 4 | 21 | 0,0 | 0,0 | 6,1 |
| C | 10-11 | 230 | | 19 | 0,0 | 1,7 | NP ^b |
| A | 2-3 | 101 | | 18 | 0,0 | 1,0 | 5,9 |
| B | 5-7 | 246 | 8 | 25 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| C | 10-11 | 216 | | 21 | 0,0 | 0,0 | NP ^b |
| A | 2-3 | 45 | | 23 | 0,0 | 0,0 | 2,2 |
| B | 5-7 | 143 | 16 | 34 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| C | 10-11 | 83 | | 28 | 0,0 | 0,0 | NP ^b |

^a MG del título de Ac IH = Media geométrica del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

^b NP = No se realizó la prueba.

nación no indujo una inmunidad duradera. Por consiguiente, los efectos de la reinmunización son una simple reacción anamnésica a la dosis de refuerzo.

Duración de la inmunidad según las vacunas y la vía de administración

Los 519 niños del grupo B fueron revacunados del siguiente modo: a 344 se les administró la vacuna de virus vivos atenuados por vía subcutánea, intracutánea o en aerosol; 127 recibieron la vacuna de virus muertos por vía subcutánea y 48, la vacuna primaria de virus atenuados por vía subcutánea.

Los resultados presentados en el cuadro 5 muestran que, tres semanas después de la inmunización, las medias geométricas de los títulos de anticuerpos de IH eran similares y bajas. Asimismo, no se encontraron diferencias significativas entre los títulos ocho años después de la reinmunización, ni tampoco entre las tasas de seroconversión negativa.

Duración de la inmunidad inducida por la vacunación primaria y por la revacunación

Una forma de determinar si la revacunación puede producir altos grados de inmunidad es comparar su duración en niños que tienen los mismos antecedentes de inmunización. Un total de 755 niños tuvieron títulos de anticuerpos de IH de 16 o menos dos o tres años después de la inmunización primaria. De ellos, 420 recibieron una segunda dosis de la vacuna, en tanto que los 335 restantes solo recibieron la primera dosis.

Las tasas de seroconversión negativa en estos dos grupos de niños cuatro, ocho y 12 años después de la revacunación (cuadro 6), indican que la duración de la inmunidad de los que recibieron una segunda dosis no fue más prolongada que la de aquellos que solo recibieron una.

CUADRO 5. Resultados obtenidos después de la revacunación con diferentes vacunas antisarampionosas y vías de administración

| Vacuna | Vía de administración ^a | No. de niños | MG del título de Ac IH ^b 3 semanas después de la revacunación | MG del título de Ac IH después de: ^b | | | |
|-------------------|------------------------------------|--------------|--|---|------------------------|-----------|-----------|
| | | | | 2 años | 4 años | 6 años | 8 años |
| De virus vivos | SC | 211 | 24 | 9,2 | 7,5 (0,9) ^c | 7,6 (3,8) | 7,4 (3,8) |
| | IC | 65 | 23 | 9,3 | 7,9 | 7,3 (1,5) | 7,7 (1,5) |
| | Aerosol | 68 | 28 | 8,9 | 7,9 | 7,9 (1,5) | 7,2 (1,5) |
| De virus muertos | SC | 127 | 32 | 11,0 | 8,1 | 8,2 (0,8) | 7,2 (0,8) |
| Primaria atenuada | SC | 48 | 23 | 10,0 | 8,0 | 7,4 | 7,6 |

^a SC = Subcutánea; IC = Intracutánea

^b MG del título de Ac IH = Media geométrica del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

^c Las cifras entre paréntesis son porcentajes

CUADRO 6. Comparación de la duración de la inmunidad de niños después de la inmunización primaria y secundaria con la vacuna antisarampionosa, con el mismo título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

| MG del título de Ac IH ^a 2-3 años después de la inmunización primaria | Dosis | No. de niños | Tasa de conversión negativa (%) después de: | | | |
|--|------------|--------------|---|--------|--------|---------|
| | | | 1 año | 4 años | 8 años | 12 años |
| <2 | Primaria | 13 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| | Secundaria | 25 | 40,0 | 48,0 | 76,0 | 80,0 |
| 2 | Primaria | 20 | 15,0 | 45,0 | 55,0 | 75,0 |
| | Secundaria | 60 | 8,3 | 31,7 | 46,7 | 65,0 |
| 4 | Primaria | 83 | 3,6 | 15,7 | 24,1 | 46,7 |
| | Secundaria | 189 | 1,6 | 3,2 | 16,9 | 40,2 |
| 8 | Primaria | 123 | 0,0 | 0,0 | 1,6 | 12,8 |
| | Secundaria | 101 | 0,0 | 1,0 | 5,9 | 9,9 |
| 16 | Primaria | 96 | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 2,7 |
| | Secundaria | 45 | 0,0 | 0,0 | 2,2 | 4,4 |

^a MG del título de Ac IH = Media geométrica del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

Duración de la inmunidad después de la revacunación eficaz o ineficaz

Se compararon los títulos de anticuerpos producidos por una revacunación eficaz con los producidos por una revacunación ineficaz.

Los resultados del cuadro 7 indican que las tasas de seroconversión negativa cuatro, ocho y 12 años después de la revacunación eficaz, solo fueron, inesperadamente,

un poco más altas que las observadas después de una reinmunización ineficaz. Esto tal vez obedezca a que, antes de la revacunación, los niños que fueron reinmunizados eficazmente tenían títulos de anticuerpos más bajos que los reinmunizados de forma ineficaz.

Duración de la inmunidad después de la infección natural y la revacunación

El virus salvaje del sarampión puede estimular el aumento del título de anticuerpos después de la infección natural y de la inmunización. Cabe preguntarse si existe alguna diferencia entre el efecto reforzador producido por el virus salvaje y el inducido por la vacuna antisarampionosa, y si los pacientes con infección clínica experimentan una

respuesta inmunológica más intensa que la inducida en pacientes con infecciones subclínicas. Durante la epidemia de 1985, se tomaron muestras de sangre de 53 niños un mes después de que fueran infectados por el virus salvaje.

Los resultados obtenidos (cuadro 8) indican que los cuatro casos de sarampión clínico tenían títulos de anticuerpos elevados un mes después de la infección y una mayor duración de la inmunidad en los 1 a 3 años posteriores, a pesar de que entre 4 y 8 años antes de la infección todos sus títulos de anticuerpos eran de menos de 2. Esto contrasta con la situación que sigue a la revacunación. En los niños con infecciones subclínicas, la respuesta de anticuerpos y la duración de la inmunidad fueron intermedias entre las producidas por la infección clínica y las inducidas por la reinmunización (figura 2).

CUADRO 7. Comparación de la duración de la inmunidad después de la reinmunización eficaz e ineficaz con la vacuna antisarampionosa

| Años transcurridos desde la revacunación | No. de niños | No. de seroconversiones negativas | Vacunación eficaz | | Vacunación ineficaz | |
|--|--------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| | | | <i>n</i> | No. de conversiones negativas | <i>n</i> | No. de conversiones negativas |
| 12 | 420 | 147 | 228 | 91 (39,9) ^a | 192 | 56 (29,2) |
| 8 | 519 | 11 | 340 | 8 (2,4) | 179 | 3 (1,7) |
| 4 | 608 | 10 | 358 | 7 (2,0) | 250 | 3 (1,2) |

^a Las cifras entre paréntesis son porcentajes.

CUADRO 8. Comparación de la duración de la inmunidad inducida por la infección natural por el virus del sarampión y por la reinmunización en los niños del estudio

| | No. de niños | MG del título de Ac IH ^a | | | | | |
|--------------|--------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|----|
| | | <i>S</i> ₁ ^b | <i>S</i> ₂ ^c | 1 año | 2 años | 3 años | |
| Infección | Clinica | 4 | 2 (100,0) ^d | 128 | 38 | 27 | 23 |
| | Subclínica | 49 | 2,7 (24,5) | 51 | 26 | 18 | 16 |
| Revacunación | 608 | 5,7 (0,8) | 21 | 7,7 (0,2) | 7,6 (1,2) | 7,7 (1,2) | |

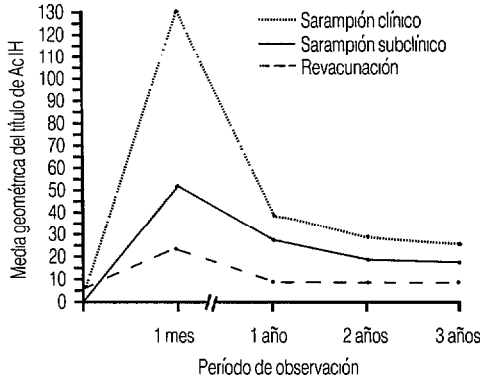
^a MG del título de Ac IH = Media geométrica del título de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

^b *S*₁ = Suero extraído antes de la infección o de la revacunación.

^c *S*₂ = Suero extraído 1 mes después de la infección o de la revacunación

^d Las cifras entre paréntesis son las tasas de conversión negativa (%).

FIGURA 2. Comparación de las medias geométricas de los títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (Ac IH) de los niños infectados y los reinmunizados



Como la prueba de IH es sencilla y específica y puede usarse para el tamizaje de títulos de anticuerpos en estudios sobre el terreno de gran escala, se utiliza ampliamente en todo el mundo para detectar la inmunidad contra el sarampión. No obstante, la prueba no es muy sensible y, en consecuencia, no confirma que un individuo cuyo título de anticuerpos no es detectable (< 2) carezca de inmunidad. En el presente estudio, 333 niños estuvieron expuestos al virus salvaje del sarampión y se infectaron. De ellos, 78 con títulos de anticuerpos de IH de menos de 2 mantuvieron un estrecho contacto con enfermos de sarampión, pero solo cuatro presentaron infección clínica; los 74 niños restantes padecieron infecciones subclínicas, sin que en los exámenes médicos minuciosos se observaran signos o síntomas clínicos.

Los datos del cuadro 9 muestran que, entre 4 y 8 años después de la inmunización, los títulos de anticuerpos de IH en los cuatro casos con manifestaciones clínicas fueron menos de 2, en tanto que 12 niños habían perdido sus títulos de anticuerpos en esa prueba después de 9 a 10 años, si bien seguían siendo inmunes al virus salvaje del sarampión.

DISCUSIÓN

En China, desde 1965, se ha empleado la misma vacuna de virus vivos atenuados y se recomienda la misma edad para la inmunización; desde el comienzo, se utilizaron ampliamente las vacunas Hu₁₉₁ y Chang₄₇. Entre 1965 y 1984, el problema afrontado más importante fue el fracaso de la vacuna, causado por el empleo de productos líquidos termolábiles. El aumento del número de casos de sarampión entre niños previamente vacunados se debió a que la protección inducida por la vacuna fue de corta duración o no se produjo la seroconversión tras la inmunización, a menudo porque se utilizaron vacunas con escasa actividad inmunogénica. Algunos niños que habían recibido antes la vacuna antisarampionosa desarrollaron la enfermedad clínica, pero en pocos de ellos se detectaron anticuerpos después de la inmunización primaria o antes de la aparición de las manifestaciones clínicas. Por consiguiente, es difícil determinar si la causa real del sarampión en los niños que habían

CUADRO 9. Correlación entre los títulos de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (Ac IH) y la infección sarampionosa en los niños del estudio expuestos al virus salvaje del sarampión

| Tipo de infección | No. de niños | No. con títulos de Ac IH ^a < 2 durante: | | | | |
|-------------------|--------------|--|----------|----------|----------|-----------|
| | | 1-2 años | 3-4 años | 5-6 años | 7-8 años | 9-10 años |
| Clínica | 4 | — | 1 | 2 | 1 | — |
| Subclínica | 74 | 30 | 15 | 10 | 7 | 12 |

^a Ac IH = Anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación

sidoinmunizados fue la disminución de la inmunidad o el fracaso de la seroconversión. La reinmunización puede corregir los problemas derivados de este fracaso. Desde que en 1985 la vacuna liofilizada reemplazó por completo a las vacunas antisarampionosas líquidas en China y la cadena de frío ha mejorado progresivamente, la administración de vacuna sin una actividad inmunogénica adecuada ha dejado de ser un problema.

La duración de la inmunidad inducida por la vacuna antisarampionosa se investigó no solo usando los resultados de las pruebas serológicas y la persistencia de la inmunidad producida por las vacunas primaria y secundaria en una región geográfica cerrada, sino también mediante el estudio epidemiológico de 33 niños vacunados que posteriormente se infectaron con el virus salvaje del sarampión.

Si bien es posible que el virus salvaje del sarampión no haya entrado en la población del estudio durante el período de 15 años que duró el estudio, debe aceptarse que, al menos, algunos de los integrantes de esta población contrajeron la infección por ese virus. Las pruebas circunstanciales sugieren que el número de afectados no fue elevado y, presumiblemente, no altera significativamente la validez de las conclusiones generales. En las condiciones normalmente encontradas sobre el terreno, sería razonable esperar que todo virus salvaje circulante produzca un efecto natural de refuerzo de la inmunización primaria. En esas circunstancias, cabría esperar que la duración de la inmunidad superara los 15 años que duró el estudio. Las observaciones hechas justifican las conclusiones que se exponen a continuación.

□ Aproximadamente 85% de los niños vacunados aún tenían títulos de anticuerpos de IH detectables 15 años después de la inmunización primaria. No obstante, si bien los títulos de anticuerpos de IH detectables disminuyeron hasta niveles no detectables, esto no significa que esos niños hayan perdido la inmunidad contra el virus salvaje del sarampión. El 82% de los niños que entre 1 y 5 años después de la inmunización primaria

no tenían anticuerpos medibles con las pruebas de IH, todavía tenían títulos detectables de anticuerpos neutralizantes (10). Las investigaciones epidemiológicas confirmaron esta prueba, pues de 78 niños con títulos de anticuerpos de IH no detectables de 1 a 10 años después y que habían estado en estrecho contacto con enfermos de sarampión, solo cuatro (con título < 2 durante 4 a 8 años) padecieron una forma leve de la enfermedad clínica. Los 74 niños restantes solo padecieron infecciones subclínicas, incluidos los 12 niños en los cuales los títulos de anticuerpos no fueron detectables durante 9 ó 10 años.

□ Existen varios informes sobre la duración de la inmunidad inducida por la vacuna antisarampionosa (11–14). Uno de esos estudios consiste solo en una evaluación de una epidemia, sin confirmación serológica sistemática de los resultados (12); otro se limita a una investigación sobre el virus salvaje del sarampión (13) y un tercero se llevó a cabo en una comunidad abierta (14). Por el contrario, los 1 002 niños del presente estudio que recibieron inmunización primaria vivían en una región cerrada, y a todos se les efectuaron pruebas serológicas anuales.

□ En el contexto del presente estudio, se consideró como reinmunización la administración de una segunda dosis de la vacuna a los sujetos que habían tenido una respuesta a la inmunización primaria contra el sarampión confirmada serológicamente. Esta definición difiere de la usada por Linnemann *et al.* (15) y por Black *et al.* (16), entre otros investigadores, quienes definieron la reinmunización como la segunda dosis administrada a niños en los cuales, por diversas causas, fracasó la inmunización primaria.

□ En el presente estudio, la reinmunización realizada mediante la administración de diferentes vacunas, vías de administración e intervalos entre las dosis (véase el cuadro 5) produjo, sorprendentemente, perfiles muy similares de las respuestas de anticuerpos; es decir, tres semanas después

de la administración de la dosis de refuerzo, los títulos de anticuerpos IH eran mucho más bajos y disminuyeron con más rapidez que los títulos observados después de la vacunación primaria. Los títulos de los anticuerpos de inhibición de la hemólisis (IHL) no aumentaron tanto como los anticuerpos de IH en los niños que fueron eficazmente reinmunizados (9). Por consiguiente, la segunda dosis de la vacuna antisarampionosa no produjo un aumento duradero de la inmunidad, aun cuando se administró de 10 a 11 años después de la primera dosis a sujetos que no presentaron títulos de anticuerpos IH detectables durante muchos años. Otros investigadores han comunicado resultados similares (17-19). Por ejemplo, Krugmann encontró que la reinmunización de siete niños que habían sido observados durante los 14 años posteriores a la vacunación primaria aumentó los títulos de anticuerpos IH de 2 a 16 en dos semanas, mientras que ocho semanas después de la revacunación los títulos descendieron a 1:4 (17). En un estudio de seguimiento de 19 niños durante los seis meses posteriores a la reinmunización, Bass *et al.* notificaron que los títulos de anticuerpos neutralizantes de nueve de los niños disminuyeron a los títulos previos a la revacunación (18). Por último, Desada-Tous *et al.* comunicaron que en 14 niños que no tenían IgM detectable después de la inmunización (considerada como reinmunización), la media geométrica del título de anticuerpos fue 28 en las pruebas de IH tres semanas después de la vacunación y que, 10 meses después, el título había disminuido a 9 en 11 muestras de suero (19).

□ Los resultados del presente estudio indican que la reinmunización contra el sarampión produce una reacción anamnésica. Esto constituye una prueba fehaciente de que una sola dosis de la vacuna induce una inmunidad eficaz y demuestra que es innecesaria la dosis de refuerzo en las personas que han recibido una vacunación primaria eficaz contra el sarampión hasta 15 años antes. La presencia de un título de anticuerpos bajo no indica la necesidad de revacunar, pues los niños que tuvieron títulos bajos no fueron sensibles a la infección sarampionosa clínica.

No obstante, deben considerarse cuidadosamente los puntos que se señalan a continuación.

□ La proporción de sujetos que se convirtieron en seronegativos aumentó con el intervalo transcurrido después de la vacunación primaria.

□ Se produjeron casos clínicos de sarampión entre algunos sujetos con vacunación primaria eficaz, si bien esos casos fueron raros y leves.

□ No se detectaron anticuerpos neutralizantes en el suero de 10 niños que habían recibido la vacunación primaria y en los que no se detectaron anticuerpos de IH durante más de 10 años.

□ La inmunidad producida por la infección natural por el virus del sarampión difirió de la inducida por la inmunización (como lo indican las respuestas de anticuerpos neutralizantes NT y de anticuerpos de IHL), aunque los patrones de los anticuerpos de IH fueron similares en ambos casos.

Los puntos anteriores indican que la inmunización primaria puede producir una inmunidad prolongada contra el sarampión, pero no necesariamente una protección para toda la vida. Los datos que se muestran en el cuadro 8 revelan que hubo diferencias en la duración de la inmunidad entre los niños, las cuales dependían de que estos niños hubieran padecido una infección clínica o subclínica, o hubieran sido revacunados. Después de la infección clínica, los títulos de anticuerpos fueron más altos y persistentes que después de la vacunación. Cuatro pacientes con infección clínica no solo tuvieron títulos de anticuerpos de IH elevados, sino también en las pruebas de IHL (512-4096) un mes después de la infección. Este patrón de reacción basada en los anticuerpos no es una simple reacción anamnésica, sino que constituye una profunda transformación inmunológica que, probablemente, es una indicación importante de la inmunidad contra el sarampión.

Cabe esperar que producirá efectos más prolongados cuando se empleen mejores cepas antigénicas de la vacuna antisarampionosa.

Los resultados generales del estudio indican que la inmunogenicidad de las dos vacunas chinas (Hu₁₉₁ y Chang₄₇) es comparable con la de la cepa Schwarz. En conjunto, 10,5%, 9,8% y 11,9%, respectivamente, de los pacientes se convirtieron en seronegativos 14 años después de la inmunización primaria con las vacunas Hu₁₉₁, Chang₄₇ y Schwarz, y sus títulos de anticuerpos de IH comenzaron la seroconversión negativa entre el tercero y el sexto año posteriores a la vacunación. En cuanto a la vacuna L-16, la tasa de seroconversión negativa aumentó a 16,7% después de 14 años. Los títulos de anticuerpos de IH en los niños que recibieron inmunización primaria con la vacuna L-16 se volvieron seronegativos desde el segundo año posterior a la inmunización.

AGRADECIMIENTO

El estudio contó con el apoyo del Ministerio de Salud Pública, las autoridades de las seis unidades colaboradoras y de cientos de auxiliares, a quienes los autores agradecen sus contribuciones. También se reconoce la ayuda prestada por el Dr. Li Hemin y el Dr. Wang Taikiang, al dirigir el estudio y corregir este artículo.

REFERENCIAS

1. Zhuji Collaborating Unit for the Observation of the Duration of Immunity Provided by Measles Live Vaccine. Studies on the duration of immunity provided by attenuated measles live vaccine I: results of antibody responses 5 years after primary vaccination [en chino]. *Natl Med J China*. 1980;60: 1-4.
2. Zhuji Collaborative Unit for the Observation of the Duration of Immunity Provided by Measles Live Vaccine. Observation on the clinical reaction and immunities produced by four strains of measles live vaccine [en chino]. *Natl Med J China*. 1980;60: 4-9.
3. Zhuji Collaborative Unit for the Observation of the Duration of Immunity Provided by Measles Live Vaccine. Observations on the results of revaccination of measles live vaccine [en chino]. *Natl Med J China*. 1980;60:9-13.
4. Zhuji Collaborative Unit for the Observation of the Duration of Immunity Provided by Measles Live Vaccine. Results of 9 years since primary inoculation [en chino]. *Natl Med J China*. 1983;63: 423-425.
5. Zhuji Collaborative Unit for the Observation of the Duration of Immunity Provided by Measles Live Vaccine. The persistence of immunity after primary immunization with four strains of measles live vaccine [en chino]. *Natl Med J China*. 1983; 63:490-492.
6. Zhuji Collaborative Unit for the Observation of the Duration of Immunity Provided by Measles Live Vaccine. Observations on the results of revaccination with different vaccines and by different routes [en chino]. *Natl Med J China*. 1983;63: 541-545.
7. Zhuji Collaborative Unit for the Observation of the Duration of Immunity Provided by Measles Live Vaccine. Epidemiological examination of the duration of immunity of measles vaccine [en chino]. *Natl Med J China*. 1987;67:19-22.
8. Zhuji Collaborative Unit for the Observation of the Duration of Immunity Provided by Measles Live Vaccine. An investigation on measles epidemic condition in Zhuji County: the group investigation of measles vaccine immunity duration [en chino]. *Chin J Epidemiol*. 1987;8:92-95
9. Dai Bin, et al. Study on the hemolysis-inhibition antibody produced after immunization of live measles vaccine [en chino]. *Chin J Microbiol Immunol*. 1982;2:80-85.
10. Fang Hanhua. Comparison between HI and NT antibody after vaccination. *J Biol*. 1990;3:37-40.
11. Krugmann S, et al. Further attenuated measles vaccine: characteristics and use. *Rev Infect Dis*. 1983;5:477-481.
12. Miller C. Live measles vaccine: a 21 year follow-up. *Br Med J*. 1987;295:22-24.

13. Pedersen IR, et al. Long-term antibody response after measles vaccination in an isolated Arctic society in Greenland. *Vaccine*. 1986;4:173-178.
14. Isomura S, et al. A long-term follow-up study on the efficacy of further attenuated live measles vaccine: Biken CAM vaccine. *Biken J*. 1986;29: 19-26.
15. Linnemann CC, et al. Measles immunity after re-vaccination: results in children vaccinated before 10 months of age. *Pediatrics*. 1982;69:332-335.
16. Black FL, et al. Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination. *Bull WHO*. 1984;62:315-319.
17. Krugmann S. Present status of measles and rubella immunization in the United States: a medical progress report. *J Pediatr*. 1987;90:1-12.
18. Bass JW, et al. Booster vaccination with further live attenuated measles vaccine. *JAMA*. 1976; 235:31-34.
19. Desada-Tous J, et al. Measles revaccination persistence and degree of antibody titre by type of immune response. *Am J Dis Child*. 1978;132: 287-290.

SUMMARY

DURATION OF IMMUNITY FOLLOWING IMMUNIZATION WITH LIVE MEASLES VACCINE: 15 YEARS OF OBSERVATION IN ZHEJIANG PROVINCE, CHINA

The duration of immunity following measles vaccination of 2 882 immunized children has been investigated in a closed region of China for 15 years. A total of 1 002 of the children were treated as primary immunizations subjects, and 1 547 as reimmunizations subjects. These two cohorts were not in contact with known wild measles virus over the whole observation period, and the results obtained probably reflected the antibody responses to measles vaccine alone. The remaining 333 vaccinees came into contact

with wild measles virus, and this permitted evaluation of the protective effect of the measles vaccines tested: 4 children experienced very mild clinical measles, and 329 experienced subclinical infection, including 12 who had had undetectable hemagglutination-inhibition antibodies for 9-10 years. These results indicate that the immunity induced by successful primary immunization may persist for at least 15 years. Within this period, a second dose of vaccine only induces low antibody responses which decrease rapidly to their original levels. This provides strong evidence that the immunity produced by primary immunization is long-lasting. However, there were some indications that reimmunization might produce better effects if live attenuated measles virus were used with a longer interval between doses.