

# OBTENCION Y EVOLUCION DE LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA<sup>1</sup>

Robert E. Weibel, M.D.<sup>2</sup>

*Durante más de dos siglos se realizaron numerosas tentativas infructuosas para inducir en el hombre inmunidad activa contra el sarampión. En 1954 Enders y Peebles iniciaron la elaboración y evaluación de una vacuna viva atenuada, inocua y eficaz. Para ello utilizaron cultivos celulares que proporcionaban técnicas fidedignas para aislar e identificar el virus del sarampión, y pruebas serológicas de neutralización y hemaglutinación que ofrecían métodos adecuados para evaluar la inmunidad.*

## Evolución de la vacuna

De la primera fase del sarampión clásico en un adolescente se aisló una cepa de virus a partir de sangre, que Enders *et al.*, denominaron cepa Edmonston. Este virus fue aislado en cultivos de células de riñón humano. Después de una serie de 24 pases en células renales humanas el virus mostró un efecto citopático caracterizado por grandes células gigantes multinucleadas o sincicios. El agente producía un sarampión típico no alterado cuando se inoculaba en monos *cynomolgus* susceptibles. Después de 28 pases en células amnióticas se observó una transformación a células fusiformes sin alteración de la virulencia para monos susceptibles. Se inoculó el líquido del 28° pase en el saco amniótico de huevos de gallina embrionados y después de seis pases se procedió a la recolección. En ese entonces Katz y Enders (1) habían logrado propagar el virus en cultivos celulares de embrión de pollo. Al principio no se observó ningún cambio citopático, pero en la quinta transferencia se observó la aparición de pequeñas células gigantes, la transformación de células fusiformes, y degeneración, cambios que

han permanecido estables en los pases sucesivos en ese sistema celular.

La multiplicación vírica en fibroblastos de pollo con alteración de la citopatogenicidad fue acompañada de una atenuación de la enfermedad en monos susceptibles. Después de la inoculación de monos, se logró una infección asintomática sin viremia, seguida de la aparición de anticuerpos neutralizantes y fijadores del complemento, comparables a los que aparecen después de la infección con virus virulento. La inoculación de vacuna antisarampionosa atenuada protegía a los monos contra la enfermedad clínica cuando se enfrentaban con virus virulento del sarampión. Se prepararon vacunas A y B con material del 14° y 24° pases en células de pollo a la temperatura de 36° a 37°C, que fueron administradas a niños susceptibles después de numerosos ensayos de inocuidad en medios apropiados en animales y en adultos inmunes.

Se demostró que las vacunas antisarampionosas inactivadas solo inducían inmunidad transitoria al sarampión atenuado, permitiendo el establecimiento de hipersensibilidad retardada en el caso de exposición al sarampión natural.

La vacuna viva atenuada Edmonston B contra el sarampión produce respuesta de anticuerpos y protección excelentes, pero las reacciones clínicas de los sujetos suscep-

<sup>1</sup> Trabajo presentado en el Simposio Centroamericano sobre el Sarampión y su Vacuna, celebrado en Guatemala el 24 y 25 de febrero de 1972.

<sup>2</sup> Hospital General de Filadelfia, Filadelfia, Pensilvania, E.U.A.

tibles, es decir, temperatura oral de más de 39°C en cerca del 40% de los casos, y erupción sarampionosa modificada en aproximadamente el 50%, limitó la aceptación de la vacuna por parte de pacientes y médicos.

Con el fin de reducir al mínimo estas reacciones, McCrumb *et al.*, y el grupo del autor (2) administraron vacuna antisarampionosa viva e inmediatamente después, una dosis modificadora de inmunoglobulina humana. Este procedimiento redujo notablemente las reacciones clínicas sin que disminuyera la tasa de seroconversión ni la eficacia de la protección.

Estas primeras observaciones de la reacción clínica a la vacuna Edmonston B indujo a varios investigadores a buscar un virus más atenuado para la inmunización. Schwarz (3) elaboró una vacuna antisarampionosa más atenuada con la cepa Edmonston mediante otros 85 pases especiales en cultivo tisular de embrión de pollo. Hilleman *et al.* (4), obtuvieron una vacuna similar (Moraten) con la vacuna Edmonston después de otros 40 pases en cultivos celulares de embrión de pollo mantenidos a 32°C.

#### Evaluación clínica

A principios de 1967 nuestro grupo, incluyendo al Dr. Stokes, Dr. Hilleman, y al Dr. Buynak, llevó a cabo un programa para comparar las reacciones clínicas y de anticuerpos a las tres vacunas vivas atenuadas contra el sarampión en niños susceptibles de los suburbios de Filadelfia. La vacuna se administró al azar, en una dosis de 0.5 ml por vía subcutánea a 1,073 niños de 8 meses a 13 años de edad. Inmediatamente antes de la vacunación se obtuvieron muestras de sangre de todos los niños y de nuevo a los 28 días. Los sueros se mantuvieron congelados a -20°C hasta que fueron ensayados para determinar la presencia de anticuerpos al sarampión mediante el procedimiento usual de inhibición de la hemaglutinación (IHA). El margen de edad susceptible fue de 8 meses a 11 años con un promedio de 3.5 años. Se distribuyó a las madres unas

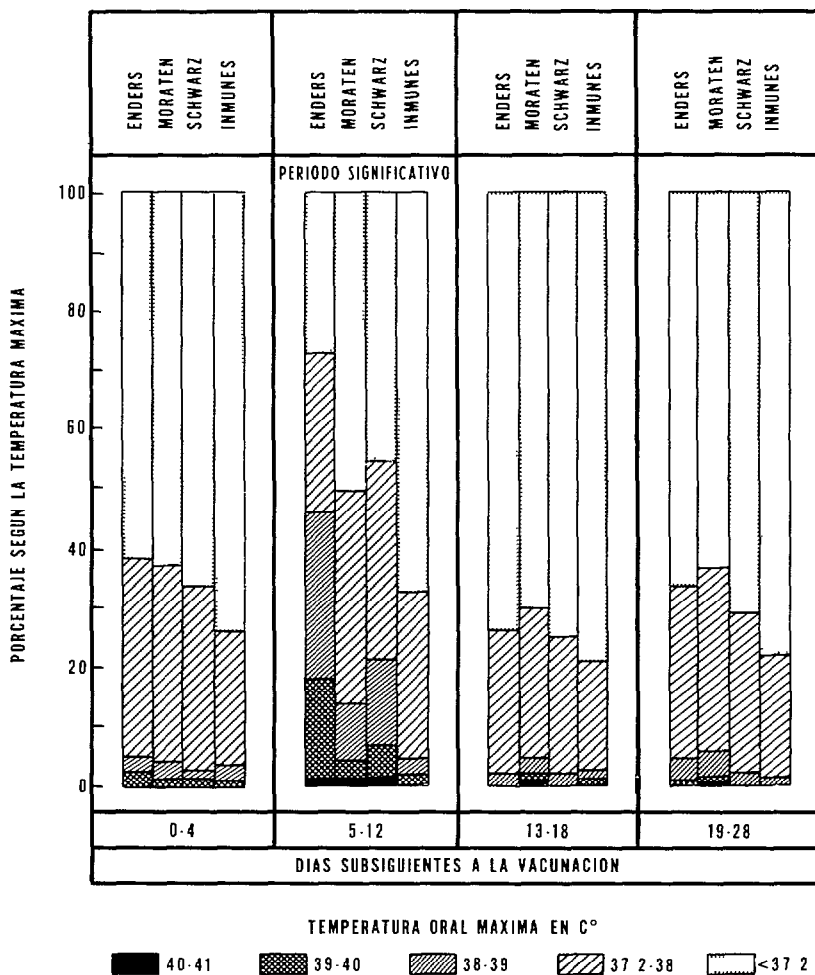
tarjetas para que anotaran diariamente la temperatura y otras reacciones clínicas durante 28 días, y se les instruyó a que llamaran por teléfono en caso de manifestación de algún trastorno importante que ocurriera durante el período de observación. Los niños inmunes vacunados no presentaron ninguna reacción clínica y por lo tanto sirvieron de testigos de los vacunados susceptibles.

#### Reacción clínica

En la figura 1 se indican las temperaturas orales máximas (C) registradas en los diversos períodos posteriores a la vacunación. No se observó ninguna reacción local ni general inmediata. La reacción febril ocurrió en el término de 5 a 12 días después de la inoculación y persistió durante 2 ó 3 días. La aparición de fiebre en niños que recibieron las tres vacunas fue casi la misma en los días 0 a 4 y 13 a 28. En el 5° a 12° día después de la vacunación se observó una incidencia mayor de fiebre en niños que recibieron vacuna Edmonston que en los inmunizados con la cepa Moraten o Schwarz. En el cuadro 1 se indica la manifestación de fiebre alta (38°C o más). La vacuna Edmonston fue la que causó más reacción entre las tres, con una temperatura oral de 30°C o mayor en el 45.9% de los casos, y más de 39°C en el 18.1%. Es interesante señalar que la incidencia de fiebre muy alta (alrededor de 40 a 41°C) fue casi la misma para las tres vacunas durante el período crítico de 5 a 12 días después de la vacunación.

Los niños inmunizados con la vacuna Edmonston mostraron una erupción sarampionosa en la cara, el cuello y la región superior del tronco, con una frecuencia poco más de dos veces mayor que la registrada en el caso de los que recibieron la vacuna Moraten o Schwarz. La irritabilidad, anorexia, tos y malestar abdominal fueron semejantes en todos los grupos, con excepción de un caso único de convulsión febril en un niño que recibió la vacuna Edmonston.

FIGURA 1—Temperaturas orales máximas registradas en grados centígrados en los diversos períodos posteriores a la vacunación.



CUADRO 1—Porcentaje de niños que presentaron erupción y fiebre considerable entre el 5° y 12° días subsiguientes a la vacunación.

Vacuna	Porcentaje con temperatura oral máxima (en C°)			Total (38.3 o >)	Porcentaje que mostró erupción sarampionosa
	38.3-38.8	39.4-40	40-41		
Enders	27.8	16.9	1.2	45.9	16
Moraten	10.3	3.0	1.1	14.4	
Schwarz	14.5	6.1	0.8	21.4	
Testigos <sup>a</sup>	2.7	1.7	0	4.4	6

<sup>a</sup> Los testigos fueron individuos seropositivos con respecto al sarampión antes de la vacunación.

### Reacción serológica

En el cuadro 2 se resume la distribución de títulos de anticuerpos IHA después de la vacunación en niños originariamente seronegativos que recibieron las tres vacunas. Los títulos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación inducidos por la vacuna Edmonston fueron, como término medio, más elevados que los inducidos por las vacunas Moraten y Schwarz. Los títulos de promedio geométrico fueron 1:25, 1:16.3 y 1:16.1, respectivamente. Como era de esperar, los niños que habían sido seropositivos inicialmente en general no mostraron un aumento de anticuerpos después de la inmunización con las tres vacunas.

La tasa de seroconversión en niños menores de 12 meses fue menos del 90%, y la inoculación en este grupo de edad debería limitarse a cuando exista exposición en una epidemia.

### Persistencia de anticuerpos

Los resultados indicados en el cuadro 3 revelan que los anticuerpos del sarampión todavía persisten al cabo de dos años de la

**CUADRO 2—Título de anticuerpos IHA al sarampión después de la vacunación de niños originalmente seronegativos.**

Vacuna	No. de niños	Tasa de seroconversión (%)	Título de media geométrica
Edmonston	258	99.2	25
Moraten	273	98.5	16.3
Schwarz	250	98	16.1

**CUADRO 3—Retención de anticuerpos IHA al sarampión medidos a los dos años de la administración de vacuna antisarampionosa de virus atenuado.**

Vacuna	No. de niños	No. de positivos <sup>a</sup> a los 2 años	Título de media geométrica		
			Al mes	A los 2 años	% de disminución
Enders	52	51/52 (98%)	96.4	61.8	36
Moraten	50	49/50 (98%)	47.9	25.4	47
Schwarz	47	45/47 (96%)	50.4	24.6	51

<sup>a</sup> 100% de los inmunizados con todas las vacunas respondieron serológicamente.

inoculación con las diversas vacunas de virus atenuado. El patrón de persistencia es similar en las tres vacunas. Estudios análogos han demostrado la persistencia de anticuerpos durante 8 a 10 años, sin exposición confirmada al sarampión. Si bien los títulos de promedio geométrico son inferiores cuando se emplea la vacuna más atenuada, estos anticuerpos persisten de manera similar a aquellos de la enfermedad natural.

### Eficacia

El cuadro 4 demuestra la eficacia de la vacuna de virus atenuado contra el sarampión. Ocurrieron 48 casos de sarampión natural en 51 testigos que estuvieron expuestos al riesgo en la comunidad de Haverford y 30 casos también entre 32 testigos en el Orfanato San Vicente con una tasa de ataque en ambos grupos de 94%. En cambio, no se registraron casos de sarampión entre 89 sujetos expuestos que habían recibido la vacuna atenuada. La eficacia de la vacuna fue de 100%.

Esta protección ha persistido durante por lo menos 10 años de vigilancia continua que se ha mantenido en la comunidad. Los individuos que muestran anticuerpos contra el sarampión determinables por las pruebas de IHA o de neutralización están protegidos contra el sarampión clínico cuando se exponen directamente a brotes de sarampión natural.

### Observaciones

La inocuidad y gran eficacia de las vacunas antisarampionosas atenuadas contra la en-

**CUADRO 4—Eficacia de protección de la vacuna antisarampionosa atenuada, viva, medida en pruebas de campo en poblaciones expuestas al sarampión.**

Lugar de estudio	Vacuna viva			Testigos			Eficacia de protección (%)
	No. en grupo	Casos de sarampión	Tasa de ataque (%)	No. en grupo	Casos de sarampión	Tasa de ataque (%)	
Comunidad de Haverford	61	0	0	51	48	94	100
Orfanato de San Vicente	28	0	0	32	30	94	100

fermedad natural han quedado demostradas en todo el mundo. A mediados de 1971 se habían administrado en los Estados Unidos más de 44 millones de dosis de vacuna. La primera vacuna Edmonston B ha sido sustituida por otras cepas más atenuadas (Moraten y Schwarz) que se prepararon en cultivo de células de embrión de pollo. Las vacunas antisarampionosas de virus atenuados producen una infección leve o inaparente no transmisible. Alrededor del 15% de los niños que reciben cepas más atenuadas experimentan una temperatura rectal de 39°C o mayor (entre el 5° y el 12° días subsiguientes a la vacunación). El 95% o más de los niños susceptibles que recibieron la vacuna antisarampionosa atenuada al año de edad, o más, manifestaron anticuerpos de sarampión. Todas las vacunas vivas confieren inmunidad duradera, siendo el título promedio de anticuerpos a la vacuna más atenuada de nivel inferior al de la vacuna Edmonston B.

La inmunización universal contra el sarampión, como parte de la orientación adecuada de salud a los programas de vacunación para niños mayores de un año,

deberían implantarse en todas las comunidades.

#### Resumen

En los últimos años se ha logrado perfeccionar la vacuna antisarampionosa de virus atenuado y demostrar su eficacia e inocuidad. Las últimas tentativas para elaborar dicha vacuna mediante el empleo de cultivos celulares, proporcionaron técnicas confiables para aislar e identificar el virus del sarampión y pruebas serológicas de neutralización y hemaglutinación que ofrecen métodos adecuados para evaluar la inmunidad.

La cepa Edmonston B confiere protección excelente, pero las reacciones clínicas de los sujetos susceptibles (fiebre en el 40% y erupción sarampionosa modificada en cerca del 50% de los casos durante el período del 5° al 12° día después de la vacunación) indujeron a varios investigadores a buscar un virus más atenuado para la inmunización.

Resultados de ensayos indican que los anticuerpos del sarampión persisten aun al cabo de dos años de la inoculación con las diversas vacunas de virus atenuado. □

#### REFERENCIAS

- (1) Katz, S. L. y J. F. Enders. Immunization of children with a live attenuated measles virus. *Am J Dis Child* 98:605, 1959.
- (2) Hilleman, M. R., et al. Enders' live measles-virus vaccine with human immune globulin. II. Evaluation of efficacy. *J Dis Child* 103:373-379, 1962.
- (3) Schwarz, A. J. F. Immunization against measles: Development and evaluation of a highly attenuated live measles vaccine. *Ann Paediat* 202: 241-252, 1964.
- (4) Hilleman, M. R., et al. Development and evaluation of the Moraten measles virus vaccine. *JAMA* 206(3):587-590, 1968.

### Development and evolution of measles vaccine (Summary)

In the last few years, it has been possible to perfect an attenuated measles virus vaccine and to demonstrate its efficacy and safety. The most recent attempts to prepare this vaccine using cell cultures have provided reliable techniques for isolating and identifying the measles virus and serological neutralization and hemagglutination tests providing appropriate methods for evaluating immunity.

The Edmonston B strain confers excellent

protection, but the clinical reactions of the susceptible subjects (fever in 40% and modified measles rash in about 50% of the cases from the 5th to the 12th day after vaccination) prompted a number of research workers to seek a more attenuated virus for immunization.

Test results indicate that measles antibodies persist even two years after inoculation with various attenuated virus vaccines.

### Obtenção e evolução da vacina contra o sarampo (Resumo)

Nos últimos anos conseguiu-se aperfeiçoar a vacina contra o sarampo com vírus atenuado e demonstrar sua eficácia e inocuidade. As últimas tentativas de elaboração da referida vacina através do emprego de culturas celulares, proporcionaram técnicas confiáveis para a identificação e isolamento do vírus do sarampo e os testes serológicos de neutralização e hemaglutinação, que oferecem métodos adequados para avaliar a imunidade.

A raça Edmonston B proporciona excelente

proteção, porém, as reações clínicas de casos suscetíveis (febre em 40% e erupção de sarampo modificada em cerca de 50% dos casos, do quinto ao décimosegundo dia após a vacinação) levaram vários pesquisadores a procurar um vírus mais atenuado para a imunização.

Os resultados das provas indicam que os anticorpos do sarampo persistem mesmo depois de transcorridos dois anos depois da vacinação com as diversas vacinas de vírus atenuado.

### Obtention et évolution du vaccin contre la rougeole (Résumé)

Au cours des dernières années, on est parvenu à perfectionner le vaccin contre la rougeole à virus atténué et à en démontrer l'efficacité ainsi que l'inocuité. Les dernières tentatives faites pour élaborer ce vaccin en recourant à des cultures cellulaires ont fourni des techniques sûres pour isoler et identifier le virus de la rougeole et des épreuves sérologiques de neutralisation et d'hémoagglutination qui offrent des méthodes appropriées pour évaluer l'immunité.

La souche Edmonston B assure une excellente

protection bien que les réactions cliniques des personnes susceptibles (fièvre dans 40 pour 100 des cas et éruption de rougeole modifiée dans près de 50 pour 100 entre le 5<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> jour qui suit la vaccination) aient incité des chercheurs à chercher un virus plus atténué pour l'immunisation.

Il ressort des essais que les anticorps de la rougeole persistent même deux ans après l'administration des divers vaccins du virus atténué.