

ESTUDIO DE LA VACUNA ANTISARAMPIONOSA L-16SSW EN COLOMBIA

Dr. José H. López T.¹, Dr. Luciano Vélez A.², Dr. Claudio Ceron P.², Enrique Rojas L.³ y Dr. Heinz Granheis⁴

En este primer ensayo controlado de la vacuna L-16SSW en territorio americano (Valle de Aburrá, Antioquia, 1970) se estudiaron sus aspectos clínicos, epidemiológicos y virológicos. La vacuna mostró baja reactividad y alta inmunogenicidad.

Introducción

La vacuna Leningrado 16 ultraatenuada en los Laboratorios Sächsische Serumwerk (L-16SSW) (1) se ha empleado desde 1966 en la República Democrática Alemana (RDA), con excelentes resultados en cuanto al control sistemático del sarampión, particularmente en el distrito de Halle (2).

En el cuadro 1 aparecen las características históricas y técnicas de esta vacuna.

La ejecución de este estudio fue acordada por el Ministerio de Salud Pública de la República de Colombia y la Escuela Nacional de Salud Pública, como medida previa para considerar su empleo en la campaña

correspondiente que forma parte del Programa Nacional de Vacunaciones en el período de 1968 a 1972.

Era conveniente evaluar el comportamiento de dicha vacuna aplicada en condiciones climáticas, y a poblaciones muy diferentes de las que existen en su país de origen.

Material y métodos

A. Ensayo clínico

1. *Sujetos estudiados.* Durante agosto y septiembre de 1970 se administró la vacuna citada a 1,554 niños de 6 meses a 6 años de edad, residentes en las cabeceras de los municipios de Itagüí y Sabaneta (vecinos de Medellín), ubicados en el Valle de Aburrá, departamento de Antioquia, Colombia. En estas cabeceras se establecieron sectores al azar por bloques de manzanas. Los niños fueron seleccionados una semana antes de administrárseles la vacuna, y mediante cuidadosa anamnesis se excluyeron todos los casos en que estuviera presente cualquiera de las contraindicaciones advertidas por los fabricantes del producto estudiado, como son: tuberculosis activa, inflamaciones pronunciadas de la piel o las mucosas, enfermedades crónicas del hígado o los riñones, lesiones cardíacas de descompensación (congénitas o adquiridas), leucemia u otras enfermedades malignas, otitis media aguda o crónica, terapia actual por esteroides, citostáticos o inmunosupresores, complicaciones neurológicas a consecuencia de otras

¹ Jefe, Sección Virus, Depto. de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Profesores, Sección de Pregrado, Escuela Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia. Actualmente Director de la Escuela Nacional de Salud Pública y Director de la División de Atención Médica del Ministerio Nacional de Salud Pública, respectivamente.

³ Estadístico, Escuela Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia.

⁴ Epidemiólogo e Higienista. Director del Instituto de Higiene del Depto. de Halle y de las cátedras de Higiene General y Comunal de la Universidad Martín Lutero, Halle, República Democrática Alemana.

Además de los autores mencionados, colaboraron en este trabajo Srta. Gloria Briceño, Enfermera Instructora de la Escuela Nacional de Salud Pública, Universidad de Antioquia; Dra. Edith Gericke y Srta. Gisela Grund, del Laboratorio de Sarampión, Instituto de Inmunobiología, Berlín, República Democrática Alemana; Srtas. Elvira Ramírez S. y Luzmila Acebedo E., y el Sr. Enrique Hernández S., Técnicos, Laboratorio de Virus, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Dres. Gunter Starke y Peter Hlinak, Director y Subdirector, respectivamente, Instituto de Inmunología, Berlín, República Democrática Alemana; Dres. Gustavo Escobar y José Sanmartín, residentes de tercer año, cátedra de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, y 19 alumnos del 4º año de Medicina y otras tantas alumnas del 3º año de Enfermería, de la Universidad de Antioquia.

CUADRO 1—Características de la vacuna antisarampionosa L-16SSW.

1. Virus contenido:	Vivo ultraatenuado. Origen a partir de la cepa Leningrado 16 (cuya atenuación es comparable con la de la cepa Schwarz, pero se mantiene en citocultivos renales de cobayo). Representa un mejoramiento de la atenuación de la cepa L-16 gracias a que se le ha pasado 6 veces en citocultivos renales caninos (obtenidos de una cría libre de gérmenes patógenos), a una temperatura de incubación reducida.
2. Datos históricos:	Desarrollada por G. Starke y P. Hlinak en el Instituto Nacional para Control de Sueros y Vacunas (RDA), 1965. Administrada desde 1966 a 2 1/2 millones de niños de dicho país, de manera particularmente sistematizada y eficaz en el distrito de Halle (12). Desde 1970 es de uso obligatorio a nivel nacional. Antes del ensayo en Colombia, se había exportado a Egipto y Cuba. En 1971 se ensayó satisfactoriamente en Chile (14).
3. Comentarios técnicos:	Ausencia de virus contaminantes propios del embrión de pollo y de simios. Mantenido en huésped microbiológicamente bien estudiado. Cada lote se prepara en riñones de cachorros de pastor alemán hermanos y no mayores de tres semanas, y se somete a exámenes particularmente rigurosos de potencia e inocuidad tanto en la fábrica como a nivel oficial. Carece de suero animal y de fracciones de suero humano, penicilina o estreptomocina. Se emplea gelatina como estabilizador. El antibiótico contenido es neomicina.

vacunaciones, presencia de mielitis, meningitis o encefalitis en los 364 días anteriores, influenza con bronconeumonía, o diarrea con deshidratación grave en el mes anterior, hepatitis viral, tos ferina, difteria o tétanos en los tres meses anteriores, y, finalmente, la presunta incubación de una enfermedad infecciosa transmisible a la que hubiera estado expuesto el sujeto. Además, se dejó transcurrir un mes antes y después de cualquier otra vacunación.

Conviene aclarar que tanto en Itagüí como en Sabaneta, unos seis meses antes, se había procedido a la vacunación en masa con BCG y DPT.

En Itagüí, ciudad predominantemente industrial de 90,000 habitantes, situada a 13 km de Medellín, se vacunó al 8% de la población infantil (1,191 niños) de las edades mencionadas, residentes en la cabecera del municipio. Se seleccionó para observación un grupo testigo integrado por 442 niños de edad y condiciones socioeconómicas similares, que no fueron vacunados. El grupo vacunado se dividió en un subgrupo A (cuyas familias recibían ingresos mensuales superiores a 1,500 pesos colombianos) constituido por 328 participantes, y un subgrupo B de otros 863 niños (pertenecientes a familias con ingresos mensuales inferiores a 1,500 pesos colombianos). En Sabaneta, pequeño municipio que por sus condiciones socioeconómicas se asemeja más a los municipios rurales, situado a 29 km de Medellín, con un total de 13,350 habitantes, se vacunó al 16% de la población infantil perteneciente a los mencionados grupos de edad y residente en la cabecera. Este grupo constaba de 363 niños y el correspondiente grupo testigo de 116.

2. *Producto utilizado.* La vacuna fue suministrada por la Misión Comercial de la RDA en Bogotá la cual, junto con la Universidad de Antioquia, se hizo cargo del financiamiento total de la investigación. El producto se recibió liofilizado y envasado en ampollitas de 10 dosis individuales (cada una de ellas contenía un mil DICT₅₀).⁵ Cada ampollita iba acompañada de su frasco de diluyente (5 cc de solución estabilizada de Hanks, exenta de suero animal y de antibióticos, excepto neomicina a razón de 100 mg/cc).

⁵ Dos ampollitas fueron retituladas en el Laboratorio de Virus de Medellín y otras dos en el de Berlín-Pankow. Pese a que esta prueba fue ejecutada sin que ninguno de los dos laboratorios tuviera conocimientos de que el otro procedía a esta determinación, los resultados del título (1,000 DICT₅₀) por dosis coincidieron. Las ampollitas analizadas provenientes de Berlín acababan de desempacarse en el Aeropuerto Internacional de Bogotá.

Después de reconstituida la vacuna se administró dentro del plazo de una hora por vía subcutánea a razón de 0.5 cc, en la región deltoidea izquierda. Se usó una jeringa de plástico estéril y aguja desechables por cada niño y una jeringa de 2 cc, graduada en décimas, para 4 niños.

Aparte de su inspección en el lugar de producción (fábrica de Oelzchau), la vacuna estudiada es objeto de revisión en el Instituto de Control de Sueros y Vacunas de Berlín-Pankow, con arreglo a las normas válidas para vacunas antisarampionosas recomendadas por el Comité de Expertos de la OMS (Ginebra, 27 de septiembre a 2 de octubre de 1965), intensificadas en algunos aspectos (2). El lote empleado llevaba el número 540770 y su fecha de caducidad se calculaba para el 31 de julio de 1971. En el cuadro 1 figuran otros detalles de la vacuna.

3. Método empleado y personal participante. En la selección y vacunación de los niños participaron los 19 alumnos del curso de Medicina Preventiva de la Facultad de Medicina, y las 19 alumnas de último año de la Escuela de Enfermería de la Universidad de Antioquia. Los primeros efectuaron también inspecciones clínicas, al 4°, 9° y 14° días después de la vacunación. Estas consistieron en un examen clínico cuidadoso para detectar cualquier signo y síntoma de sarampión, para lo cual habían sido adiestrados recientemente. También determinaban la presencia de reacciones locales y generalizadas de la vacuna. Todos estos datos se consignaban en formularios especialmente preparados. La temperatura se tomó por vía rectal en los menores de 2 años y oral en los demás. Dos médicos residentes, con conocimientos avanzados de Pediatría, asesoraron a los alumnos sobre cualquier problema hallado durante las inspecciones. La firma Intermed, de Berlín, exportadora oficial de la vacuna, garantizó por escrito una indemnización para amparar a cualquier vacunado que eventualmente experimentara secuelas comprobadas por un Comité inte-

grado por dos médicos colombianos y dos alemanes, tres de los cuales son autores de este trabajo.

B. Pruebas serológicas

1. Universo estudiado. De agosto a noviembre de 1970, el personal de la Sección de Virus, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, con la colaboración de la enfermera de salud pública participante en el trabajo, seleccionó, vacunó, examinó y tomó muestras de sangre a un total de 107 niños y adolescentes que pertenecían a cuatro guarderías y dos escuelas primarias de Medellín, y cuyas edades fluctuaban entre 18 meses y 19 años. Como en Medellín se había llevado a cabo la vacunación en masa con BCG y DPT, en noviembre del mismo año, sólo se inmunizó contra el sarampión a los sujetos que mostraron reacción tuberculínica negativa (los requisitos restantes para la selección de sujetos fueron casi los mismos que los establecidos para el ensayo de campo en Itagüí y Sabaneta). Hay que advertir que, por tratarse de niños institucionalizados, en Medellín fue imposible entrevistar directamente a los padres para obtener datos sobre los antecedentes de sarampión de sus hijos. En consecuencia, hubo que recurrir a la información recogida de los padres generalmente por las encargadas de las guarderías (religiosas y visitadoras sociales), o por las profesoras de las escuelas. Puesto que resultó muy reducido el número de menores de seis años elegibles, fue preciso realizar estudios serológicos en niños de edades muy superiores a las aconsejadas para la vacunación anti-sarampionosa. Sin embargo, esta circunstancia permitió obtener una idea de la incidencia de antecedentes de sarampión en dichas edades y averiguar si la reactividad de la vacuna en esos niños era mayor que en los de edad preescolar. También se debe advertir que no se registraron casos clínicos de sarampión durante el estudio en las instituciones incluidas en el mismo, seguramente

porque dos meses y medio antes se había registrado un brote epidémico en Medellín.

2. *Método empleado.* La prueba tuberculínica se practicó con el producto PPDRT 23 con Tween 80, suministrado por el Instituto Nacional de Programas Especiales para la Salud (INPES), cuya fecha de caducidad era febrero de 1971. La lectura de la reacción se efectuaba a las 72 horas y se interpretaba como positiva si el diámetro de induración era de 10 mm o mayor.

Se procedió a los exámenes clínicos en los mismos días después de la vacunación, y siguiendo el mismo criterio que en el estudio sobre el terreno. También fueron observados grupos testigo (no vacunados) en cada institución.

Con miras a determinar la inmunogenicidad de la vacuna, se obtuvieron asépticamente muestras de sangre de 2 a 5 cc, por punción venosa: la primera muestra, inmediatamente antes de la vacunación, y la segunda, después de 20 a 30 días. El suero obtenido mediante centrifugación se envasó asépticamente en ampollitas, a las que se agregó azida de sodio Q.P. (en polvo), a razón de 1 mg por cada cc de suero.

Uno de los autores (J.H.L.) llevó los sueros al Instituto de Inmunobiología de Berlín (RDA) y presencié su elaboración, que consistió, después de la inactivación a 56° C por 30', en la dilución en solución salina fisiológica de 1:8 hasta 1:4,096 (con factor de dilución igual a dos), y en la confrontación de cada dilución de suero con cuatro unidades hemoaglutinantes de antígeno sarampionoso preparado en citocultivos renales caninos. Esta prueba se ejecutó en microbandejas tipo Takatsy (3), mediante el empleo del método de Rosen (4) y eritrocitos susceptibles de *Macacus rhesus*, teniendo cada vez un total de cuatro sueros testigo positivos y cuatro negativos. Para la interpretación se consideró que el punto final aparecía en el tubo donde los eritrocitos forman un huso o mechón al precipitarse al fondo del orificio.

Resultados

A. Clínicos

La administración de la vacuna fue favorablemente aceptada por la comunidad. Ningún vacunado mostró complicaciones neurológicas.

En Itagüí se observaron síntomas en el 46.7% del grupo testigo, en el 61% del grupo vacunado A y en el 61.9% del vacunado B.

En Sabaneta se registraron síntomas en el 50% del grupo testigo y en el 57.8% del vacunado.

Estas diferencias entre vacunados y testigos no son estadísticamente significativas al aplicarles la prueba de la "Z" de diferencias de porcentajes, la cual garantiza un 95% de seguridad. Esta misma prueba también se aplicó para evaluar el significado de los datos que figuran en el cuadro 2.

En los grupos vacunados A y B de Itagüí se observó la presencia de catarro, en el 20 y 26.8%, respectivamente. Pero el grupo testigo mostró una incidencia aún mayor (36.7%), lo que significa que coexistían otros procesos infecciosos en el momento del examen.

En Itagüí el 9.7% de los vacunados y el 2.9% de los sujetos del grupo testigo manifestaron fiebre (temperatura oral superior a 37° C o rectal superior a 37.8° C). La vacunación coincidió con un brote hiperendémico de sarampión.

En Sabaneta se observó la presencia de fiebre en el 19.9% de los vacunados, y en el 20.4% del grupo testigo. También se registró un notable número de casos de sarampión, parotiditis y otras infecciones febriles, lo cual contribuye a explicar la alta incidencia de fiebre en el grupo testigo.

El cuadro 2 resume la reactividad de la vacuna L-16SSW en el ensayo sobre el terreno.

Conviene señalar que entre un total de 1,554 vacunados en Itagüí y Sabaneta se registraron seis casos típicos de sarampión clínico entre el 4° y el 11° día después de la

CUADRO 2—Resumen de la reactividad^a de la vacuna L-16SSW según el ensayo sobre el terreno en Itagüi y Sabaneta, 1970.

Signos y síntomas	Porcentaje de niños vacunados	Porcentaje de niños controles	Diferencia estadísticamente significativa ^c
Fiebre ^b	12.3	11.8	No
Catarro	33.8	45.5	Sí
Influenza	2.4	4.5	Sí
Bronquitis	2.1	3.9	Sí
Exantema	2.1	1.6	No
Conjuntivitis	2.5	2.2	No
Manchas de Koplik	0.7	0.5	No
Adenopatía regional	2.1	0	Sí
Reacciones locales	1.4	0	Sí
Asintomáticos	57.7	52.3	Sí
Tamaño del grupo	1,554	558	

^a Según revisiones a los 4, 9 y 14 días de aplicación.

^b Se consideró fiebre a la temperatura oral superior a 37.2° C o la rectal superior a 37.8° C.

^c Con un nivel de 95% de seguridad.

vacunación, lo que indica que se trataba de infecciones que ya estaban incubándose cuando se administró la vacuna. Esto pudo comprobarse mediante la investigación de los contactos dentro del período habitual de incubación de la enfermedad.

Entre el mismo total de vacunados en el ensayo sobre el terreno sólo se registraron 2 casos de complicaciones inmediatas, de tipo urticarioide, que cedieron fácilmente con el tratamiento de antihistamínico.

Las reacciones locales definidas como edema, dolor y enrojecimiento en el sitio de la aplicación, fueron más frecuentes en los niños cuya edad fluctuaba entre 4 y 6 años.

Para determinar la inmunogenicidad de la vacuna, se estudió un grupo de 107 niños y adolescentes de guarderías y escuelas de Medellín, y se observaron síntomas en el 83.2% del grupo testigo, tales como: fiebre, en el 86.7%, en comparación con el 90.6% de los vacunados; catarro, en el 82.3 y 78.3%, respectivamente; bronquitis, en el 18.6 y 24.5%; conjuntivitis, en el 69 y 56.6%, y exantema, en el 2.6 y 0%. Con excepción de

este último síntoma, ninguna de las diferencias de porcentaje a favor de los vacunados resulta tener significación estadística. Estos resultados pueden atribuirse, en parte, a la mayor facilidad de propagación de las infecciones respiratorias y enfermedades infecciosas transmisibles en general dentro de conglomerados cerrados; y en parte, a que el estudio coincidió con un invierno crudo registrado en todo el país durante los últimos cuatro meses de 1970, que fue acompañado de numerosas infecciones de las vías respiratorias. No hubo casos de sarampión en estos grupos, pero sí uno de urticaria inmediatamente después de la vacuna, el cual evolucionó de manera favorable con antihistamínicos orales. Una de las niñas vacunadas presentó piodermatitis crónica en el sitio de la vacunación: se cultivó de la lesión un estreptococo beta hemolítico del grupo A, que respondió definitiva y rápidamente al tratamiento de penicilina. Esto explica por qué la vacuna está contraindicada en niños que sufren piodermatitis. Incluso, se ha publicado un artículo (5) sobre una compli-

cación mortal de este tipo, subsiguiente a vacunación antisarampionosa con el inyector de presión.

B. Serológicos

El cuadro 3 muestra la incidencia de signos y síntomas sarampionosos en los 16 niños seronegativos antes de la vacunación, y en los testigos.

Entre los sueros prevacunales de los 107 niños, solo 16 carecían de anticuerpos anti-sarampionosos IH (inhibidores de la hemoaglutinación). Esto significa que los antecedentes negativos en cuanto al sarampión se basaban en datos inexactos. Además, según se aprecia en el cuadro 4, a partir de los nueve años la totalidad de los niños y ado-

CUADRO 3—Comparación sobre la incidencia de signos y síntomas sarampionosos en los 16 niños seronegativos prevacunales, y en igual número de testigos, Medellín, 1970.

Signos y síntomas revisados ^a	Vacunados		Testigos		Interpretación estadística (diferencia significativa)
	No.	%	No.	%	
Fiebre ^b de 37.3 a 37.9° C	10	62.5	10	62.5	No
De 38 a 38.5° C	4	25.0	1	6.3	No
Catarro	14	87.5	14	87.5	No
Conjuntivitis	14	87.5	10	62.5	Sí
Bronquitis	1	6.3	4	25.0	No
Exantema	4	25.0	0	0	Sí
Mialgias	3	18.8	0	0	No

^a Los días 9° y 14° después de la administración de la vacuna antisarampionosa L-16SSW al grupo correspondiente.

^b Se consideró fiebre a la temperatura oral superior a 37.2° C o rectal superior a 37.8° C.

CUADRO 4—Distribución de anticuerpos IH anti-sarampionosos en los sueros prevacunales de 107 niños y adolescentes de Medellín, según la edad, 1970.

Grupo de edad	Negativos	Positivos	Total	Positividad acumulada
18 a 23 meses	0	4	4	4/4
2 años	4	1	5	5/9
3 años	2	2	4	7/13 ^a
4 años	1	4	5	11/18
5 años	1	6	7	17/25
6 años	4	14	18	31/43
7 años	1	29	30	60/73
8 años	3	6	9	66/82
9-19 ^b años	0	25	25	91/107
Totales	16 ^c	91	107	

^a En menores de 4 años se obtuvo casi un 50% sin anticuerpos prevacunales.

^b A partir de los 9 años todos tenían anticuerpos prevacunales.

^c El promedio geométrico de los títulos posvacunales de los 16 niños sin anticuerpos prevacunales fue 1:291, y el de los 91 niños con anticuerpos prevacunales fue 1:141. En aquellos hubo seroconversión total, y en estos sólo en 4.

lescentes estudiados presentaba esos anticuerpos. La distribución por sexo era la siguiente: 65 de los 107 casos estudiados serológicamente eran niñas y 42, niños. Esta proporción se mantuvo con respecto a los seronegativos y los seropositivos en la muestra prevacunal. La conversión serológica obtenida fue del 100% (16/16 con un aumento cuádruple o mayor de anticuerpos al comparar los títulos obtenidos en los sueros pre y posvacunal).

Otro indicio de la alta inmunogenicidad de la vacuna fue la seroconversión en 4 de los 91 sueros prevacunales positivos, inclusive en dos con títulos iniciales bastante elevados (1:128 y 1:64), lo cual no se ha observado usualmente ni después de la reinfección con virus natural (6).

El promedio geométrico de los títulos de anticuerpos IH en los 91 sueros prevacunales fue de 1:141, mientras que el de los títulos de los 16 sueros posvacunales con conversión serológica fue de 1:291.

En el cuadro 5 se detallan los resultados serológicos en los 20 casos con conversión.

CUADRO 5—Títulos de anticuerpos IH en los 20 niños con seroconversión en el ensayo de la vacuna antisarampionosa L-16SSW, en Medellín, 1970.

Edad (en años)	Título	
	Prevacunal	Posvacunal
7	1:16	1:64
6	1:16	1:64
3	1:64	1:256
4	1:128	1:512
6	Menor de 1:8	1:512
3	Menor de 1:8	1:256
4	Menor de 1:8	1:256
6	Menor de 1:8	1:256
2	Menor de 1:8	1:256
2	Menor de 1:8	1:512
2	Menor de 1:8	1:1,024
3	Menor de 1:8	1:512
8	Menor de 1:8	1:128
8	Menor de 1:8	1:32
8	Menor de 1:8	1:1,024
6	Menor de 1:8	1:512
7	Menor de 1:8	1:128
5	Menor de 1:8	1:256
6	Menor de 1:8	1:512
2	Menor de 1:8	1:128

Discusión

El hecho de que solo el 9.7% de los vacunados en Itagüí, y el 19.9% de los casos de Sabaneta manifestaron fiebre contrasta con los resultados del ensayo práctico de la misma vacuna en la RDA (7), es decir, temperaturas orales superiores a 37.4° C en el 48%, y un 10% con temperaturas de 39.4° a 39.9° registradas diariamente del 3° al 14° día. Conviene advertir que en este estudio solo se tomó la temperatura los días 4°, 9° y 14°, debido a las limitaciones de personal y de financiamiento, y cabe la posibilidad de que en los intervalos en que no fueron visitados, los vacunados experimentaron fiebre, como lo afirmaron en algunos casos los padres. Por lo tanto, hay que interpretar con reservas esta baja incidencia de fiebre en el ensayo sobre el terreno.

Por el contrario, la alta incidencia de fiebre en el grupo de niños institucionalizados del ensayo de laboratorio (90.6%) fácilmente se aclara al apreciar una incidencia similar en el grupo testigo (86.7%) lo que, como ya se ha indicado, obedeció a la elevada frecuencia de catarros durante el invierno en Medellín.

Borgoño (8), en un estudio realizado en Chile durante 1971 en 92 niños de 9 meses a 2 años de edad, observó, con el empleo de un lote, temperaturas rectales superiores a 38° C en el 47.1% y superiores a 39° C en el 8.3%, y con otro en el 17.9% y 5.3%; presentó exantema el 13.8% de los vacunados con un lote y el 8.9% de los que recibieron otro, en cambio, en el citado trabajo de Rudolf (7), la proporción fue de 17%.

En este estudio, la alta incidencia de niños con anticuerpos en el suero prevacunal contrasta con las obtenidas por los propios autores en otros trabajos (9, 10), las que coinciden con la cifra (15%) que, según Krugman, es de esperar en niños de 3 a 8 años de edad, pese a que los padres negaron los antecedentes de sarampión.

Como puede apreciarse en el cuadro 4,

sólo 12/43 menores de 7 años eran susceptibles en el momento de ser vacunados. En los menores de 4 años 6/13 fueron susceptibles.

Si bien no se puede trasladar arbitrariamente la incidencia de seropositivos prevacunales en Medellín (85%) a los 1,554 niños del ensayo sobre el terreno, cabe conjeturar que, en el peor de los casos, un 15% de los 1,661 niños que en total fueron vacunados, ya habían adquirido inmunidad conferida por un sarampión que pasó inadvertido a los padres, en cuyo caso quedarían 249 niños en quienes se pudo juzgar la reactividad de la vacuna.

A continuación se examinan brevemente los problemas actuales de las vacunas y campañas antisarampionosas en el mundo.

Pocos países han logrado un control sistemático de la enfermedad mediante campañas sostenidas para la población emergente. En al RDA (12) el 90% de los menores de 9 años de Halle ha sido vacunado y la tasa se ha mantenido entre 0.2 y 0.5 casos por 100,000 habitantes. Lo mismo ha ocurrido en Gambia (13) y dentro de los países latinoamericanos, en Chile (14). En cuanto a los Estados Unidos, el número de casos bajó de 458,000 en 1964 a 22,500 en 1968, habiéndose administrado 35 millones de dosis (15). Sin embargo, desde 1969 han ocurrido brotes que afectaron principalmente a la población no vacunada (16) o mal vacunada (17). En septiembre de 1970, el nivel de vacunación antisarampionosa había descendido al 57.2%, y en áreas urbanas de escasos recursos al 41.1% de los niños entre 1 y 4 años (18, 19). Esto se debió, en buena parte, a que desde julio de 1969 la vacunación contra la rubéola recibió prioridad financiera sobre la antisarampionosa (20). El mantenimiento de campañas de vacunación antisarampionosa es de importancia decisiva, pues como indica Foege (13), a los 15 meses de haberse terminado la campaña en masa en varios países africanos las tasas

de incidencia habían retornado a los niveles anteriores.

Al considerar los resultados referidos en este trabajo, no parece que las condiciones climáticas o raciales hayan aumentado la reactogenicidad en los vacunados. Informes recientes revelan una mayor reactogenicidad concretamente en cuanto a manifestaciones febriles de la cepa Schwarz en 11 poblaciones de indios del Continente Americano en comparación con las poblaciones caucásicas típicas (21).

Por otra parte, se ha publicado recientemente un estudio sobre los efectos secundarios de la vacuna Lirugen en niños aborígenes australianos (22).

Otro aspecto que está despertando creciente interés es el de las repercusiones oncogénicas que puedan tener las vacunas antivíricas (23, 24) fabricadas con embriones de pollo contaminados con virus de leucosis aviar, enfermedad de Marek o adenovirus aviarios -virus "CELO" -(25).

También merece atención el problema de las vacunas antisarampionosas producidas en células diploides humanas (26), ensayadas en Moscú y en Zagreb: en el primer caso, administrada a un millón de niños, y en el segundo, a 30,000. Según la información disponible, estos ensayos han sido suspendidos en Rusia, y los riesgos genéticos, inmunológicos y oncogénicos, sin excluir la posibilidad de transmisión de hepatitis viral con este tipo de producto, son considerables (27).

Son evidentes las ventajas de emplear citocultivo renal canino como substrato en una vacuna antisarampionosa.

Llama la atención el hecho de que tanto en este estudio (16 niños), como en el de Borgoño (8), el cual incluye 54 niños inicialmente susceptibles, la inmunogenicidad de la vacuna L-16SSW fue de 100%, y que en la RDA había sido de un 97% (7). Y hay que tener en cuenta que su precursora, la cepa Leningrado 16, sólo ocasionó la seroconversión del 82.9% en un ensayo com-

parado que se efectuó en Polonia (28), en el cual la cepa Schwarz causó una seroconversión de 97%.

Sería interesante realizar ensayos prácticos en el futuro en que la vacuna L-16SSW se controle simultáneamente con cepa Schwarz y con cepa Edmonston hipera-tenuada (Moratén de Hilleman) (29), y determinar su comportamiento en diluciones al doble y al triple bajo condiciones tropicales. Este aspecto de la dilución ha mostrado ser prometedor para rebajar el costo en países en desarrollo, siempre y cuando se respeten ciertos requisitos (30, 31).

Los hallazgos de los autores sobre alta frecuencia de anticuerpos de sarampión, pese a los antecedentes negativos, van en favor de estudios serológicos previos a las campañas en masa, como aconsejan también Stanfield y Bracken (31).

En las fechas en que se redactó este artículo, la Secretaría de Educación, Salud y Asistencia Social de Medellín había inmunizado a 8,000 niños de 7 meses a 5 años de edad con la vacuna L-16SSW, sin complicaciones graves (32).

Según informes oficiales (33), en Colombia mueren anualmente 5,000 niños diagnosticados como casos de sarampión. Esta enfermedad ocupa, después de las diarreas y enteritis y la tuberculosis, el tercer lugar entre las infecciones contagiosas de notificación obligatoria. Cada niño hospitalizado con complicaciones costaba en Bogotá, en 1970, unos EUA\$30.00 como promedio (34). Frecuentemente se tiene noticia de epidemias que diezman las poblaciones indígenas. Hay, pues, razones para justificar si no la erradicación, al menos un control dentro de límites razonables, dirigido a los niños pertenecientes a familias de escasos recursos, que viven en aglomeraciones suburbanas, o en guarderías, y en lugares donde las condiciones climáticas (altiplanos) o raciales (conglomerados indígenas) favorezcan las complicaciones.

Resumen

Con el fin de evaluar el comportamiento de la vacuna antisarampionosa L-16SSW, antes de considerar su empleo en escala nacional en Colombia, se la administró a 1,661 niños del Valle de Aburrá, Antioquia, (1,554 niños de Itagüí y Sabaneta, y 107 de Medellín). La vacuna ha sido empleada desde 1966 en la República Democrática Alemana con excelentes resultados en el control sistemático del sarampión. Es una vacuna de virus vivo ultraatenuado a partir de la cepa Lenigrado 16, pero de atenuación mejorada, ya que se le ha pasado seis veces en citocultivos renales caninos. Por sus características estrictas y peculiares en cuanto a su preparación y control, está particularmente exenta de agentes patógenos.

Los resultados obtenidos en este primer ensayo controlado de la vacuna en territorio americano, fueron similares a los registrados en el país de origen: mostró baja reactogenicidad y alta inmunogenicidad. La administración de la vacuna fue aceptada favorablemente por la comunidad y ningún vacunado mostró complicaciones neurológicas. Se resumen los conceptos actuales sobre la vacunación antisarampionosa masiva en los países en desarrollo. También se indican razones para justificar el control de esta enfermedad, en especial entre los niños de familias de escasos recursos en Colombia, donde mueren anualmente unos 5,000 niños con diagnóstico de sarampión. Asimismo, hay frecuentes noticias de epidemias que diezman las poblaciones indígenas. □

Agradecimiento

Los autores hacen constar su gratitud a todas las autoridades de salud que hicieron posible la vacunación, así como al personal administrativo de guarderías y de escuelas primarias de Medellín, que facilitaron grandemente esta labor.

REFERENCIAS

- (1) Starke, G. y Hlinak, P. "Experiences in Production, Control and Application of Live-Measles Vaccine (L-16SSW)". En *Progress in Immunological Standardization*. Karger: Basilea, Nueva York, 1968, pág. 13.
- (2) "Vacuna antisarampionosa de virus vivo L-16SSW". En *Information. Germed Intermed* (Berlín), 1971, págs. 11-20.
- (3) Takátsy, G. *Acta Microbiol Acad Sci* (Hungria) 3:191, 1955.
- (4) Rosen, L. "Hemagglutination and Hemagglutination-Inhibition with Measles Virus". *Virology* 13(1): 139, 1961.
- (5) Kassanof, I.; Nahmias, A. J., y Abrutyn, E. "Fatal Staphylococcal Septicemia Associated with Use of Jet-Injector for Measles Vaccinations". *Pediatrics* 47 (1) Parte 1:135-138, 1971.
- (6) Krugman, S. "Present Status of Measles and Rubella Immunization in the United States: A Medical Progress Report". *J Pediat* 78 (1):5, 1971.
- (7) Rudolf, Chr.; Starke, G.; Hlinak, P., y Nobel, B. "Results of a Comparative Field Trial with Various Live Measles Virus Vaccines". *Das Deutsche Gesundheitswesen* 23(5): 212-215, 1968.
- (8) Borgoño, J. M.; Greiber, R.; Concha, F., y Solari, G. "Evaluación de la vacuna antisarampionosa a virus vivo SSW cepa L16". (Trabajo inédito)
- (9) López, J. H.; Solórzano, R.; Díaz, F., y Maya, R. "Estudio de una vacuna antisarampionosa inactivada". *Ant Médica* 14:499, 1964.
- (10) López, J. H.; Solórzano, R., y Huerta, M. "Vacunación antisarampionosa mixta". *Ant Médica* 20:225-240, 1970.
- (11) Krugman, S.; Giles, J. P.; Jacobs, A. M., y Friedman, M. S. "Studies with Live-Attenuated Measles Virus Vaccine. Comparative Clinical, Antigenic and Prophylactic Effects after Inoculation with and without Gamma-Globulin". *Am J Dis Chil* 103:353, 1962.
- (12) Grahneis, Heinz. (Comunicación personal) abril de 1972.
- (13) Foege, W. H. "Measles Vaccination in Africa". En *International Conference on the Application of Vaccines against Viral, Rickettsial, and Bacterial Diseases of Man*. Publicación Científica de la OPS 226, Washington, 1971, págs. 207-212.
- (14) Borgoño, J. M. y Greiber, R. "Sarampión: cinco años de experiencia en el programa de vacunación en Chile". *Rev Med Chile* 99(7):502-506, 1971.
- (15) Regnard, J. "Ou en sont les vaccins viraux usuels?" *Nouv Presse Med* 1(1):36, 1972.
- (16) "Measles Vaccines. Recommendation of the Public Health Services Advisory Committee on Immunizations". *Ann Int Med* 76:101-104, 1972.
- (17) Lerman, S. J. y Gold, E. "Measles in Children Previously Vaccinated against Measles". *JAMA* 216:1311-1314, 1971.
- (18) Landrigan, P. H. y Lyle-Conrad, J. "Current Status of Measles in the United States". *J Infect Dis* 124(6):620-622, 1971.
- (19) Hinman, A. R. "Resurgence of Measles in New York". *Am J Public Health* 62(4):498-503, 1972.
- (20) Conrad, J. L.; Wallace, R., y Witte, C. "The Epidemiologic Rationale for the Failure to Eradicate Measles in the United States". *Am J Public Health* 61(11):2304-2310, 1971.
- (21) Black, F. L.; Hierholzer, W.; Woodall, J. P., y Pinheiro, F. "Intensified Reactions to Measles Vaccines in Unexposed Populations of American Indians". *J Infect Dis* 124(3): 306-317, 1971.
- (22) Cooke, D. R. "A Study of the Side-Effects of Lirugen Measles Vaccine in Aboriginal Children". *Med J Aust* 1(8):387-388, 1972.
- (23) Richman, A.; Aulisio, C. G.; Jahnes, W. G., y Tauraso, N. "Avian Leukosis Antibody Response in Individuals given Chicken Embryo-Derived Vaccines". *Pro Soc Exp Biol Med* 139(1):235-237, 1972.
- (24) Hilleman, M. R. "Measles Disease Vaccine: Its Implications in Biology and Medicine". *Avian Diseases* 16(1):191, 1972.
- (25) Oxford, J. y Potter, C. W. "Chick-Embryo Lethal Orphan (CELO) Virus as a Possible Contaminant of Egg-grown Virus Vaccines". *J Hyg (Cambridge)* 67(1):41-48, 1969.
- (26) Plotkin, S. "Vaccine Production in Human Diploid Cell Strains". *Am J Epidem* 94(4): 303-306, 1971.
- (27) Hlinak, Peter. (Comunicación personal), abril de 1972.
- (28) Polish Measles-Vaccination Committee. "Controlled Epidemiological Study of Live Measles Vaccines in Poland". *Bull WHO* 45:331-345, 1971.
- (29) Hilleman, M. R.; Buynak, E. B., y Weibel, R. E. "Development and Evaluation of the Moraten Measles Virus Vaccine". *JAMA* 206:587-590, 1968.
- (30) Rosenbloom, A. L.; Taylor, M., y Casey, H. "Attenuated Measles Virus Vaccine Dosage Study in Central Africa". *J Trop Med Hyg* 73(8):183-185, 1970.
- (31) Stanfield, J. P. y Bracken, P. M. "Measles Vaccination: Studies in Methods and Cost Reduction in Developing Countries". *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 65(5):620-628, 1971.
- (32) Ramírez Serna, Gonzalo. (Comunicación personal), septiembre de 1972.
- (33) Orejuela Bueno, Raúl. (Comunicación personal), febrero de 1971.
- (34) Argüello, A.; Mondragón, A.; Rodríguez, C., y Fontalvo, J. "Aspectos clínico-epidemiológicos

del sarampión en el Hospital Universitario Pediátrico 'La Misericordia'. IX Congreso

Colombiano de Pediatría. Bogotá, julio de 1970.

Study on L-16SSW Measles Vaccine in Colombia (Summary)

In order to evaluate the behavior of L-16SSW measles vaccine before considering its use on a national scale in Colombia, it was administered to 1,661 children in Aburra Valley, Antioquia (1,554 from Itagüí and Sabaneta; 107 from Medellín). This vaccine has been used since 1966 in the German Democratic Republic with excellent results in the systematic control of measles. It is prepared from live attenuated virus of the Leningrad 16 strain further attenuated by passage six times in canine kidney cytotissues. Because of the strict and very special requirements relating to its preparation and control, it is particularly free of pathogenic agents.

The results obtained in these initial controlled

trials with the vaccine in an American area were similar to those recorded in the country of origin: it gave low levels of reactogenicity and conferred a high degree of immunity. The community reacted favorably to its administration, and none of the vaccinees had neurological complications. Current concepts regarding massive measles vaccination in the developing countries are reviewed, and reasons justifying control of the disease are given, with special reference to children from low-income families in Colombia. Some 5,000 children in this country die from measles each year, and there are also frequent reports of epidemics that decimate the Indian populations.

Estudo da vacina contra o sarampo L-16SSW na Colômbia (Resumo)

Com a finalidade de avaliar o rendimento da vacina contra o sarampo L-16SSW, antes de considerar sua utilização em escala nacional na Colômbia, ela foi administrada a 1.661 crianças do Vale de Aburrá, Antioquia (1.554 crianças de Itagüí e Sabaneta e 107 de Medellín). Desde 1966 a vacina vem sendo empregada na República Democrática Alemã, com excelentes resultados, no controle sistemático do sarampo. Trata-se de uma vacina de vírus vivo ultra-atenuado com base na variedade Leningrado 16, mas de atenuação melhorada, visto que passa seis vezes por citoculturas renais de cães. Devido ao rigor e às peculiaridades que caracterizam sua preparação e controle, é substancialmente isenta de agentes patogênicos.

Os resultados deste primeiro experimento controlado da vacina em território americano foram semelhantes aos registrados no país de origem: revelou baixa reatogenicidade e alta imunogenicidade. A aplicação da vacina foi recebida com beneplácito pela comunidade e nenhum vacinado sofreu complicações neurológicas. Resumem-se os conceitos atuais sobre a vacinação maciça contra o sarampo nos países em desenvolvimento. Assim mesmo alinham-se razões para justificar o controle desta doença, especialmente entre as crianças de famílias de poucos recursos na Colômbia, onde morrem umas 5.000 crianças por ano com diagnóstico de sarampo. Também há notícias frequentes de epidemias que dizimam as populações indígenas.

Etude du vaccin antirougeoleux L-16SSW en Colombie (Résumé)

Dans le but d'évaluer le comportement du vaccin antirougeoleux L-16SSW avant d'envisager son emploi en Colombie à l'échelon national, il a été administré à 1.661 enfants de la Valle de Aburrá, Antioquia (1.554 enfants d'Itagüí et de Sabaneta, et 107 de Medellín). Le vaccin a été employé depuis 1966 dans la République démocratique d'Allemagne avec d'excellents résultats dans la lutte systématique contre la rougeole. C'est un vaccin du virus vivant ultra-atténué à partir de la souche Leningrad 16, mais d'une

atténuation améliorée, du fait qu'il a passé six fois dans des cytotissues rénales canines. En raison de ses caractéristiques strictes et spéciales en ce qui concerne sa préparation et son contrôle, il est particulièrement exempt d'agents pathogènes.

Les résultats obtenus au cours de ce premier essai contrôlé du vaccin sur le territoire américain ont été analogues à ceux qui ont été enregistrés dans le pays d'origine: il a révélé une réactogénicité faible et une immunogénicité

élevée. L'administration du vaccin a été accueillie favorablement par la communauté, et aucun enfant vacciné n'a présenté de complications neurologiques. On est en train de réexaminer les notions actuelles concernant la vaccination antirougeolique massive dans les pays en voie de développement. Le rapport indique aussi les

raisons qui militent en faveur de la jugulation de cette maladie, notamment parmi les enfants de familles les moins favorisées de la Colombie où quelque 5.000 enfants meurent chaque année des suites de la rougeole. En outre, on reçoit souvent des nouvelles au sujet d'épidémies qui déciment les populations indigènes.