

# VACUNAS ANTISARAMPIONOSAS <sup>1</sup>

Dr. J. A. Dudgeon <sup>2</sup>

*La morbilidad por sarampión en las zonas endémicas ha permanecido invariable en los últimos tres o cuatro decenios, menos en los países donde se ha utilizado la vacuna antisarampionosa; se prevé que las futuras generaciones de niños adquirirán inmunidad sólo con la vacuna, y no con la infección natural.*

## Evolución natural

El sarampión es una enfermedad de la infancia y de la niñez temprana, endémica en casi todos los lugares del mundo. Las condiciones locales de densidad y de salud general de la población determinan las variaciones en la edad de incidencia máxima. En la Gran Bretaña y en los Estados Unidos, el grupo de edad de 3 a 5 años acusa la máxima incidencia de sarampión, y entre el 90% y el 95% de la población ha padecido la enfermedad a la edad de 6 a 10 años; en comparación con la rubéola, la edad en cuestión es de 16 a 25 años (véase la figura 1). En los países en desarrollo el sarampión se manifiesta a una edad más temprana. Por ejemplo, en Africa Occidental el 50% de los niños han contraído el sarampión a la edad de 18 meses, en comparación con el 25% observado en Gran Bretaña (1). Otras zonas en desarrollo de la India y América Central y del Sur siguen esta misma pauta (2, 3).

## Patogenia e inmunidad

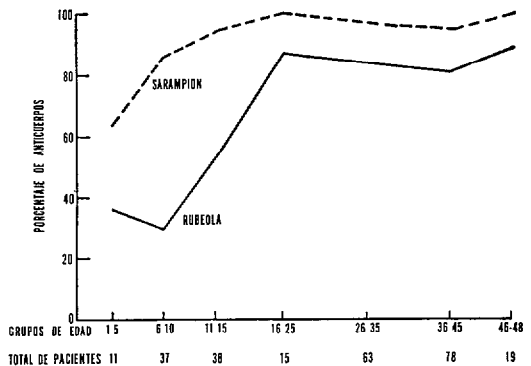
Robbins (4) y Kempe y Fulginiti (5) describen en detalle la patogenia del sarampión. Desde el punto de vista preventivo,

<sup>1</sup> Con este artículo se da comienzo a la publicación en español de los trabajos sobre inmunización contra enfermedades infecciosas publicados en inglés en el *British Medical Bulletin* 25(2):153-158, 1969. Se reproduce con la autorización de dicha revista.

<sup>2</sup> Departamento de Microbiología, Hospital Infantil, e Instituto de Salud del Niño, Londres, Inglaterra.

hay tres factores que revisten particular importancia. El sarampión es una infección general que se caracteriza por un prolongado período de incubación y diseminación del virus en el torrente sanguíneo. El virus es de un solo tipo inmunológico. La infección se transmite por secreciones nasofaríngeas infectadas, y el virus se introduce en el organismo por el epitelio de las vías respiratorias o la conjuntiva. Hacia el sexto u octavo día se presenta la viremia con diseminación del virus a los pulmones y otros órganos. Alrededor del 10° o 11° día, cuando aparecen signos prodrómicos, se puede recobrar fá-

FIGURA 1—Anticuerpos de rubéola y sarampión en relación con la edad.



Sever et al. (10), con autorización de *Pediatrics*, Springfield.

Las tendencias son similares en muchos países, con excepción de que el nivel de 100% con respecto al sarampión se alcanza a una edad más temprana en los países en desarrollo.

cilmente virus de las secreciones nasofaríngeas y, durante los tres o cuatro días siguientes, de la sangre, la nasofaringe y la orina. La manifestación de exantema (alrededor del 14° día) marca el final del período de multiplicación del virus y el comienzo de la inmunidad. Son comunes las lesiones patológicas, a consecuencia de daños víricos primarios e infección bacteriana secundaria, revistiendo particular importancia la que afecta al aparato respiratorio. Durante la fase virémica pueden producirse daños en el sistema nervioso central, aunque se registran con más frecuencia posteriormente como resultado de una reacción alérgica. Hoy se considera posible que ciertos casos de leucoencefalitis esclerosante subaguda sean debidos a la reactivación del sarampión latente.

Los segundos ataques demostrados del sarampión en ausencia de una deficiencia inmunológica son sumamente raros, y se deben a los dos factores siguientes: a) la inmunidad está estrechamente relacionada con la presencia de anticuerpo específico que puede persistir durante largos períodos en ausencia de una nueva exposición, y b) la homogeneidad antigénica de cepas víricas favorecen el grado de protección.

Poco después de la erupción aparecen los anticuerpos neutralizantes que llegan al

máximo hacia el 28° día. Los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinina (IH) siguen muy de cerca a los anteriores (6, 7), pero los de fijación del complemento se manifiestan más tarde y disminuyen a los 3 ó 4 días. Krugman, *et al.* (8) demostraron que los niveles de anticuerpos IH en un grupo de 60 niños que habían contraído el sarampión, disminuían poco a poco, y en el 25% no podían detectarse al cabo de cuatro años; sin embargo, cuando se ensayaron de nuevo los mismos sueros mediante una técnica IH más sensible (9), se demostró la presencia de anticuerpos en todos los sueros.

### Morbilidad y mortalidad

En los tres o cuatro últimos decenios, la morbilidad del sarampión en las zonas endémicas ha permanecido invariable, con excepción de los países que han administrado la vacuna (11-13). Por otro lado, en algunos países, como los EUA (11) y Gran Bretaña, se ha registrado un espectacular descenso de la mortalidad. El cuadro 1 contiene las notificaciones y defunciones registradas en Inglaterra y Gales, y revela claramente la disminución de las defunciones en un período de 26 años. Sin embargo, los países en desarrollo siguen acusando una elevada tasa de mortalidad por sarampión,

CUADRO 1—Número de casos y cifras de mortalidad de sarampión en Inglaterra y Gales, de 1940 a 1966 (15).

Año	Casos notificados	Defunciones	Defunciones/1,000 casos notificados	Año	Casos notificados	Defunciones	Defunciones/1,000 casos notificados
1940	409,521	857	2.1	1954	146,995	50	0.3
1941	409,715	1,145	2.8	1955	693,803	176	0.3
1942	286,341	458	1.6	1956	160,556	30	0.2
1943	376,104	773	2.1	1957	633,678	95	0.1
1944	158,479	243	1.5	1958	259,221	49	0.2
1945	446,796	729	1.6	1959	539,524	98	0.2
1946	160,402	204	1.3	1960	159,364	49	0.2
1947	393,789	644	1.6	1961	763,465	152	0.2
1948	399,606	327	0.8	1962	184,757	40	0.2
1949	385,935	307	0.8	1963	601,255	127	0.2
1950	367,725	221	0.6	1964	306,801	73	0.2
1951	616,192	317	0.5	1965	502,209	115	0.2
1952	389,502	141	0.4	1966	343,642	80	0.2
1953	545,050	245	0.4				

y en algunos sectores se han registrado tasas de morbiletalidad de 25% (1, 14).

Las complicaciones plantean el problema principal, y es difícil obtener información exacta sobre su incidencia. Una encuesta postal de 53,000 casos, realizada por Miller (16) en la Gran Bretaña, reveló una incidencia aproximada de complicaciones de 1 por 15. Correspondía a las infecciones respiratorias una proporción de 30 por 1,000 y a los trastornos neurológicos, 4 por 1,000. Así, pues, en la Gran Bretaña cabe esperar en un año de epidemia 33,000 casos de sarampión con complicaciones.

Al considerar la necesidad de una inmunización, se plantean las dos preguntas siguientes: a) ¿justifica la enfermedad el empleo de una vacuna? y b) ¿cuál sería el efecto de la vacunación en masa, en cuanto a la inmunidad de grupo, en comparación con la infección natural? En los países en desarrollo se requiere la vacunación contra el sarampión porque se registra una elevada tasa de mortalidad y complicaciones graves, pero esta necesidad tiene que relacionarse con los factores económicos y otras demandas de servicios de salud. En los lugares en que la enfermedad es menos grave y la mortalidad más baja no es tan urgente la vacunación en masa. En la Gran Bretaña, en estos últimos años, las defunciones por sarampión no han excedido de 100 al año, como término medio, y aunque en el decenio 1920-1929 esta enfermedad constituía una causa principal de defunción en la niñez, ahora ha pasado a ocupar el noveno lugar de la lista, pero precede todavía a la tos ferina y a la difteria. La importancia del sarampión en los países que cuentan con buenos servicios de salud se manifiesta en función del número total de casos, la gravedad de las complicaciones, particularmente las del sistema nervioso central, y el efecto general sobre los servicios de salud de una enfermedad que inevitablemente afecta a la inmensa mayoría de la población infantil. Se ignoran todavía las proporciones de los

daños permanentes causados por el sarampión a un niño sano. Cuando la enfermedad ataca el sistema nervioso central, los efectos son bastante visibles, pero los daños residuales a los pulmones no se determinan tan claramente. La incidencia de encefalitis a consecuencia del sarampión varía de 1:400 a 1:1,000, y muchos casos van acompañados de secuelas mentales y físicas permanentes. Estas complicaciones figuran entre las más graves de una enfermedad vírica y constituyen la razón más convincente para proceder a la inmunización.

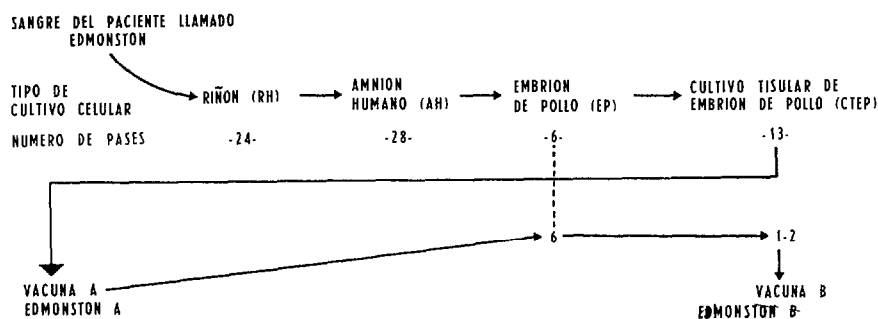
### **Vacunas vivas atenuadas**

#### *Antecedentes experimentales*

Hace más de 200 años, Francis Home, de Edinburgo, trató de modificar la enfermedad natural con un procedimiento análogo a la variolización (17). Más recientemente, se trató de estudiar la enfermedad experimentalmente (18) y cultivar virus en embrión de pollo (19, 20). Sin embargo, se alcanzaron pocos progresos hasta 1954 cuando Enders y Peebles (21) informaron sobre el aislamiento de virus del sarampión en la sangre y las secreciones de pacientes mediante la inoculación de cultivos celulares humanos y de simios. La adaptación subsiguiente del virus a la siembra en embrión de pollo y a los cultivos de células embrionarias de pollo condujo a la elaboración de una vacuna antisarampionosa (22-24).

La primera cepa de virus, denominada Edmonston —por el paciente en que se aisló— fue subcultivada en diferentes tipos de cultivos celulares para la preparación de una vacuna experimental (25, 26). La evolución de los pases de esta cepa y de las dos sublíneas A y B, se presenta en la figura 2, junto con los detalles de las vacunas derivadas de esta cepa y otras vacunas atenuadas. El virus de pases tempranos en cultivos celulares, cuando se inocularon a monos cinomolgos, causaron sarampión modificado con exantema, viremia y excreción de virus

FIGURA 2—Pases de la cepa de vacuna Edmonston y de vacunas derivadas de las líneas A y B Edmonston.



Beckenham 3C	{	3 pases en CTEP a 37°C	Beckenham 4A	3 pases en CTEP a 33°C
		14 pases en CTEP a 33°C		3 " " " " 33°C
Vacuna 8		39 " " " "	16	{ 30 " " EP
Vacuna L		5 " " "		3 " " CTEP " 33°C
Vacuna de Schwarz		77 pases en CTEP	20	77 " " " " 33°C
Vacuna de Glaxo		77 " " "	27	83 " " " " 33°C
			31	85 " " " " 33°C
				Vacuna de Milovanović 94 " " "
				Vacuna de riñón canino

#### Otras vacunas antisarampionosas atenuadas

Vacuna de Biken (Japón): 61 pases de la cepa Sugiyama de sarampión en membrana amniótica de embrión de pollo.

Vacuna de Denken (Japón): Cepa Toyoshima aislada en cultivos de riñón de mono → células conjuntivales humanas → células de riñón bovino.

Vacuna de Fadeeva (URSS): Cepa URSS en AH → CTEP.

Vacuna de Smorodintsev (URSS): Cepa 4 de Leningrado RH → RH(24) → AH(35) → CTEP → células de riñón de cobayo.

Vacuna de Smorodintsev (URSS): Cepa 16 de Leningrado en cultivos de monoestratos de células de riñón de cobayo.

(27), pero el material más atenuado (nivel de vacuna A) indujo anticuerpos y confirió protección sin causar síntomas (23, 25).

#### Primeros ensayos clínicos

Los primeros ensayos clínicos con vacuna viva se efectuaron en 1958, cuando se administraron a 303 niños vacunas Edmonston A o B, a 31 por vía oral, intranasal o conjuntival, y a 272 por vía parentérica. La reacción a las dos vacunas fue esencialmente similar (28). El 83% de los 171 niños susceptibles que recibieron vacuna manifestaron fiebre (temperatura media de 39.1°C), el 48% experimentó exantema morbiliforme y el 16% presentó manchas de Koplick. Se observó conversión de anticuerpos en el

96.5%. Se recobró virus de la faringe de los vacunados con los métodos empleados (28); la infección no se propagó a los contactos susceptibles (29) y quedó demostrada la protección contra la infección natural (29). Las vacunas administradas por vía no parentérica no causaron infección, excepto en unos cuantos individuos que la recibieron por vía intranasal (30).

#### Ensayos con vacunas ultraatenuadas

Durante el período de 1961 a 1963 se llevaron a cabo otros ensayos clínicos con vacuna Edmonston B administrada sola o junto con inmunoglobulina humana, y por vía parentérica, y con otras vacunas atenuadas derivadas de la cepa Edmonston me-

dianete otros países en cultivo de tejidos (31-33). Estos ensayos llevados a cabo en muchos países, y en circunstancias muy distintas, revelaron que la reacción a las vacunas variaba notablemente según la edad de los vacunados, sus condiciones ambientales y estado de salud general (32-34). Los resultados de estos ensayos se resumen en el cuadro 2. La vacuna Edmonston B sin modificar dio origen a fiebre ( $\geq 39.5^{\circ}\text{C}$ ) en 17-65% de los vacunados, y en el 2% se observaron convulsiones. Tanto la administración simultánea de inmunoglobulina como el empleo de vacunas ultraatenuadas revelaron una reducción, aunque no una eliminación total, de los síntomas. Otros estudios realizados por Ristori *et al.* (35) y Gudnadóttir y Black (36) y otros muchos, indicaron una pronunciada reducción de los síntomas después del empleo de inmunoglobulina.

También se han llevado a cabo otros ensayos con vacunas ultraatenuadas, el principal de los cuales es el de Schwarz y sus colaboradores (37, 38) mediante pases adicionales de la cepa Edmonston en cultivo de tejidos a temperaturas más bajas. Los estudios comparados de Krugman *et al.* (39) con las vacunas Edmonston y Schwarz en más de 2,000 lactantes mostraron que las reacciones febriles y los síntomas después de la administración de la primera de estas vacunas eran considerablemente menores que los observados con la vacuna Edmonston y si se administraba al mismo

tiempo inmunoglobulina, quedaban casi totalmente eliminados.

Recientemente Hilleman *et al.* (40) elaboraron otra vacuna atenuada. Las reacciones clínicas observadas en varios centenares de niños vacunados resultaron ligeramente inferiores a las de la vacuna Schwarz, pero las respuestas de anticuerpos inducidas por las dos vacunas fueron similares. También se ha ensayado una vacuna preparada en cultivos de células renales de perro (41).

En la Gran Bretaña se vienen realizando ensayos de vacunas desde 1964 (42). Se han empleado dos planes de vacunación: 1) una dosis de vacuna muerta seguida, al cabo de un mes, de una dosis de vacuna de Schwarz, y 2) una dosis de vacuna de Schwarz. Participaron en el estudio niños de 10 meses a 2 años de edad; se asignaron a cada plan aproximadamente 10,000 niños, y 16,000 que no fueron vacunados sirvieron de testigo (43, 44). En los niños que solo recibieron vacuna viva, las reacciones, malestar, fiebre, erupción y convulsiones fueron ligeramente mayores. El grado de protección inicial fue de 85% (43), y en otro estudio de tres años, que comprendió dos epidemias, se observó con ambos planes un alto grado de protección: en los que recibieron vacuna muerta y viva oscilaba entre 85% y 89%; y en los que recibieron únicamente vacuna viva, entre 84% y 95% (44).

CUADRO 2—Reacciones clínicas a las vacunas Edmonston B y ultraatenuadas.

Reacción	Porcentaje de vacunados que mostraron reacciones después de recibir las vacunas siguientes:						
	Edmonston B	Edmonston B+ inmunoglobulina	Denken	Milovanović	Beckenham 4A, 16, 20	Schwarz	Placebo
Fiebre de $39.5^{\circ}\text{C}$ o más alta (y promedio de duración en días)	17-65 (4.0)	10-20 (3.2)	54 (3.2)	7-15 (2.5)	5-10 (2.0)	5-15 (2.5)	0-10 (1.0)
Exantema	25-50	5-35	83	10-20	11-18	3-15	2-5
Síntomas de las vías respiratorias superiores	30-60	5-50	30-55	10-60	2-50	10-20	2-60
Convulsiones	2.0	0.6	1.0	1.0	1.0	0.2	0.15

### Inmunidad inducida por las vacunas vivas

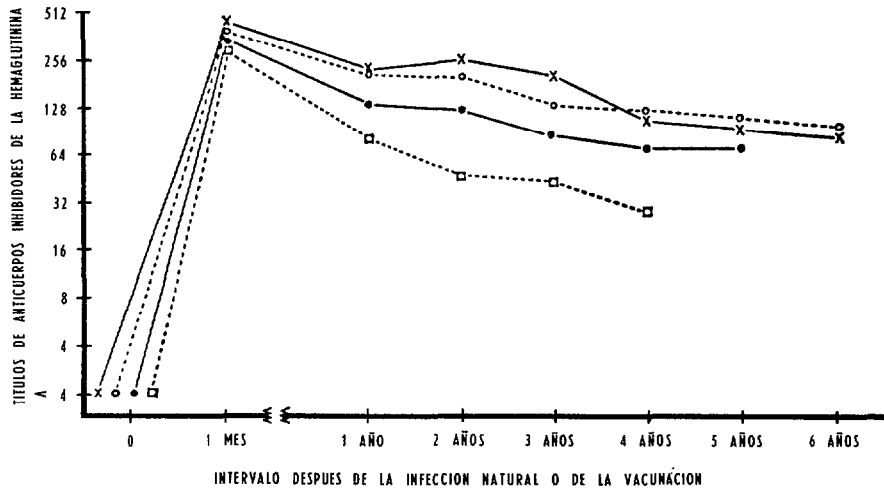
Los primeros estudios mostraron que las vacunas Edmonston A y B inducían seroconversión en el 96% de los niños susceptibles (28). En estudios posteriores se obtuvieron índices de seroconversión de 80% a 95% (32), pero la explicación de las cifras más bien bajas pueden hallarse en el empleo de la prueba FC insensible para medir la reacción inmunitaria, pues con la prueba IH sensible se han demostrado índices de seroconversión de 90% a 100% (45, 46). La respuesta de anticuerpos IH después de la inmunización sigue la misma pauta que el sarampión natural y, aunque los títulos son ligeramente inferiores y se observa un descenso de anticuerpos durante un período de 5 ó 6 años, persisten niveles apreciables después de la infección natural, así como también después del empleo de vacunas atenuadas con administración simul-

tánea de inmunoglobulina o sin ella (45). Estas características se presentan en la figura 3. No obstante, tuvo mayor significación el hecho de que los individuos vacunados expuestos al sarampión natural, o que fueron vacunados, mostraran una reacción de anticuerpos parecida a la de la dosis de refuerzo (39). En varios estudios (29, 39, 47) se ha demostrado firmemente la protección de los individuos vacunados contra el sarampión natural, y los estudios epidemiológicos han revelado un descenso espectacular de la incidencia del sarampión en las comunidades vacunadas (13).

### Vacunas de virus muerto

Las primeras vacunas de virus muerto (formolizado) solo resultaron ligeramente inmunógenas (48) y no lograron proteger contra el sarampión natural (49). Posteriormente, unas vacunas concentradas y purifi-

FIGURA 3—Comparación de las características y persistencia de la reacción de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinina después de la infección y de la vacunación (media geométrica en los títulos).



Krugman, Giles y Friedman (45) con autorización de la Organización Panamericana de la Salud (Organización Mundial de la Salud)

- x — x Infección natural de sarampión (46 niños).
- o - - - o Vacuna antisarampionosa de virus vivo atenuado, cepa Edmonston (LAV-ED) (43 niños).
- — ● LAV-ED + inmunoglobulina (41 niños).
- - - - □ Vacuna antisarampionosa de virus vivo ultraatenuado, cepa Schwarz (75 niños).

cadras preparadas con la cepa Edmonston en cultivos tisulares de riñón de mono (50) y en cultivo tisular de embrión de pollo (51, 52) dieron mejores resultados. Ambas preparaciones produjeron índices de seroconversión de 70% con dos dosis y de 90% a 95% con tres (49, 53, 54). Los individuos inmunizados mostraron una reacción parecida a la de reactivación al recibir la cuarta dosis o ante la exposición al sarampión natural. La administración de vacuna inactivada un mes antes de la vacuna atenuada modificó considerablemente las reacciones a esta última (42, 55). Sin embargo, Fulginiti *et al.* (56) observaron una notable pérdida de anticuerpos al cabo de 3 ó 4 años en individuos que habían recibido dos dosis de vacuna muerta, seguidas de una de vacuna viva a intervalos de un mes. Además, el 46% de los individuos revacunados con vacuna viva manifestaron eritema, dolor e induración en el punto de la inyección. Buser (57), Krugman *et al.* (45) y Scott y Bonanno (58) observaron reacciones desacomodadas similares. También se ha informado de reacciones en niños expuestos al sarampión que anteriormente habían recibido vacuna de virus muerto (59). Se trata de reacciones y en forma de sarampión atípico con urticaria, lesiones petequiales y purpúricas, y neumonía grave y fiebre. Al parecer ambos tipos se debieron a una reacción de hipersensibilidad (60).<sup>1</sup>

Norrby (61) describió una vacuna inactivada, purificada y concentrada, que se preparó con la hemaglutinina vírica. Este producto resultó sumamente inmunógeno y estimuló la producción de anticuerpo a niveles que excedían considerablemente los que produce el sarampión natural. Se registraron reacciones en dos de 38 niños inmunizados con la vacuna purificada (61). Sin embargo, no se observó reacción alguna en los individuos inmunizados que luego recibieron vacuna viva (45).

### Situación actual

En los últimos cuatro años se han utilizado en los Estados Unidos, y en otros lugares, aproximadamente 35 millones de dosis de vacunas antisarampionosas ultraatenuadas.

En la actualidad la mayoría de las vacunas, particularmente las preparadas con la cepa Schwarz, pueden administrarse sin inmunoglobulina a los niños normales, pero la vacuna preparada en riñón de perro requiere todavía esa sustancia. Con la vacuna de Schwarz se observaron unas cuantas reacciones graves. Es posible que ocasionalmente una proporción de 5 a 10% de los vacunados presente fiebre de 39.5° C y exantema, y una proporción ligeramente mayor, cierto malestar y molestias de las vías respiratorias superiores. También puede ocurrir en algún caso la manifestación de fiebre de 40.5° a 41° C, y la incidencia es aproximadamente la misma que la registrada con la vacuna Edmonston y las vacunas ultraatenuadas. Teniendo en cuenta los millones de dosis empleadas, las notificaciones de trastornos graves relacionados con las vacunas antisarampionosas han sido muy escasas y, en estos casos no ha habido pruebas, o a lo sumo muy pocas, de una relación causal. La preparación de vacunas en cultivos tisulares de embrión de pollo procedentes de corrales exentos de leucosis ha aumentado la inocuidad del producto. Desde el punto de vista de la reactividad, las vacunas ultraatenuadas se aceptan de un modo general por los padres y los médicos, aunque debe advertirse la posibilidad de reacciones, como ocurre con otras clases de inmunización.

El notable descenso del sarampión en los Estados Unidos indica la eficacia de la protección, habiéndose registrado en el período de 1966 a 1968 las cifras más bajas en 20 años (12, 13, 62). Entre los recientes acontecimientos merecen mención los alentadores informes sobre la inmunización

<sup>1</sup> Véase también: "Delayed hypersensitivity: Specific cell-mediated immunity" *Brit Med Bull* No. 1, 1967, vol. 23, Ed.

simultánea contra el sarampión, la viruela y la fiebre amarilla (63), administrada con una jeringa o con inyector a presión (sin aguja). Es notable el progreso experimentado en los últimos 10 años, aunque la esencia del problema —el efecto de la vacunación en masa sobre la inmunidad a largo plazo— sigue todavía sin resolver. En los países que llevan a cabo programas de vacunación antisarampionosa, las generaciones venideras de niños adquirirán inmunidad únicamente con la vacuna, pero no con la infección natural. Los datos obtenidos hasta la fecha sobre la persistencia de la inmunidad posvacunal son alentadores, pero solo una minuciosa vigilancia a largo plazo de la población vacunada indicará si se requiere la revacunación para mantener la inmunidad toda la vida.

#### **Resumen**

En casi todo el mundo, el sarampión se manifiesta como una enfermedad endémica y de alta incidencia propia de la infancia. La patogenia de la infección se caracteriza por un prolongado período de incubación, secreciones nasofaríngeas infectadas que son responsables de la transmisión, viremia y marcado exantema; también son comunes otras lesiones patológicas que pueden ocasionar afecciones de las vías respiratorias, el sistema nervioso central y hasta posiblemente ciertos casos de leucoencefalitis esclerosante subaguda. Poco después de la erupción aparecen los anticuerpos neutralizantes, y aunque estos disminuyen con el tiempo, la inmunidad persiste a niveles apreciables por unos cuantos años.

Al considerar la morbilidad —invariable en zonas endémicas, menos en los países donde se practica la vacuna antisarampionosa— así como la mortalidad y las complicaciones graves causadas por esta enfermedad, se concluye que hay razones convincentes para proceder a la inmunización. Desde hace más de 200 años se ha estado experimentando con la modi-

ficación y cultivos del virus, lo que condujo a la elaboración de la vacuna antisarampionosa. La primera (Edmonston) se ensayó clínicamente en 1958. Se practicó la administración por las vías parentérica e intranasal. Posteriormente se ha administrado también parentéricamente con inmunoglobulina. A esta vacuna de virus vivos atenuados, siguieron otras ultraatenuadas. Se observaron síntomas y reacciones posvacunales que quedaban casi totalmente eliminados con la adición de la inmunoglobulina. Estudios de la reacción inmunitaria de la vacuna han revelado indicios de seroconversión de hasta 96%; la respuesta de anticuerpos IH sigue la misma pauta que en el sarampión natural, aunque se observa un descenso de anticuerpos durante 5 ó 6 años. Se ha establecido definitivamente la protección de los individuos vacunados. Estudios epidemiológicos muestran un descenso espectacular de la incidencia del sarampión. En cuanto a las vacunas de virus muertos, las primeras resultaron solo ligeramente inmunógenas, pero años después una nueva vacuna inactivada resultó sumamente inmunógena, con niveles de anticuerpos muy superiores a los que produce el sarampión natural.

Unos 35 millones de dosis de vacuna antisarampionosa ultraatenuada se han aplicado en los últimos cuatro años en los Estados Unidos y otros lugares, con muy escasas notificaciones de trastornos graves, habiéndose registrado en EUA, de 1966 a 1968, las cifras más bajas de casos en 20 años, lo que indica la eficacia de la protección, aunque todavía está pendiente de resolver el problema de la inmunidad a largo plazo de la vacunación en masa. Se prevé que en el futuro los niños adquirirán inmunidad solo con la vacuna, y no con la infección natural. Son alentadores los datos sobre la persistencia de la inmunidad posvacunal pero queda por determinar si se requiere la revacunación para mantener la inmunidad toda la vida. □



## REFERENCIAS

- (1) Morley, D. C. *Amer J Dis Child* 103:230, 1962.
- (2) Ristori, C. *et al. Amer J Dis Child* 103:236, 1962.
- (3) Taneja, P. N., Ghai, O. P., y Bhakoo, O. N. (1962) *Amer J Dis Child* 103:226, 1962.
- (4) Robbins, F. C. *Amer J Dis Child* 103:266, 1962.
- (5) Kempe, C. H. y Fulginiti, V. A. *Arch Ges Virusforsch* 16:103, 1965.
- (6) Black, F. L. y Rosen, L. *J Immun* 88:725, 1962.
- (7) Cutchins, E. C. *J Immun* 88:788, 1962.
- (8) Krugman, S. *et al. J Pediat* 66:471, 1965.
- (9) Norrby, E. *Proc Soc exp Biol Med* 111:814, 1962.
- (10) Sever, J. L. *et al. Pediatrics*, Springfield 35:996, 1965.
- (11) Langmuir, A. D. *Amer J Dis Child* 103:224, 1962.
- (12) National Communicable Disease Center. *Measles surveillance*. (Report No. 1) Washington, D.C.: U.S. Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, 1966.
- (13) Krugman, S. (1968) En: Kumate, J., ed. *Actas del XII Congr. Inter. de Pediat.*, México, D.F. Nov. 1968, vol. 2, págs. 398. México, D.F. Impresiones Modernas.
- (14) Moraes, N. L. de A. *Amer J Dis Child* 103:233, 1962.
- (15) Ministry of Health. *On the state of the public health*. (Annual report of the Chief Medical Officer of the Ministry of Health for the year 1966.) London: HMSO., 1967.
- (16) Miller, D. L. *Brit Med J* 2:75, 1964.
- (17) Home, F. *Medical facts and experiments*. London: Millar, 1959.
- (18) Blake, F. G. y Trask, J. D., Jr. *J. Exp Med* 33:385, 1921.
- (19) Plotz, H. *Bull Acad Méd* 119:598, 1938.
- (20) Rake, G. y Shaffer, M. F. *J Immun* 38:177, 1940.
- (21) Enders, J. F. y Peebles, T. C. *Proc Soc exp Biol Med* 86:277, 1954.
- (22) Milovanović, M. V., Enders, J. F. y Mitus, A. *Proc Soc Exp Biol Med* 95:120, 1957.
- (23) Katz, S. L., Medearis, D. N., Jr., y Enders, J. F. *Amer Dis Child* 96:430, 1958. (Abstract)
- (24) Katz, S. L., Milovanović, M. V. y Enders, J. F. *Proc Soc Exp Biol Med* 97:23, 1958.
- (25) Enders, J. F. *et al. New Engl J Med* 263:153, 1960.
- (26) Enders, J. F., Katz, S. L. y Holloway, A. *Amer J Dis Child* 103:335, 1962.
- (27) Katz, S. L. y Enders, J. F. *Amer J Dis Child* 98:605, 1959. (Abstract)
- (28) Katz, S. L., Enders, J. F. y Holloway, A. *New Engl J Med* 263:159, 1960.
- (29) Krugman, S., Giles, J. P. y Jacobs, A. M. *New Engl J Med* 263:174, 1960.
- (30) Black, F. L. y Sheridan, S. R. *New Engl J Med* 263:165, 1960.
- (31) Goffe, A. P. y Laurence, G. D. *Brit Med J* 2:1244, 1961.
- (32) World Health Organization *Tech Rep Ser* 263, 1963.
- (33) Milovanović, M. V. *Arch Ges Virusforsch* 16:231, 1965.
- (34) Katz, S. L. *Arch Ges Virusforsch* 16:222, 1965.
- (35) Ristori, C. *et al. Bull Wld Hlth Org* 30:763, 1964.
- (36) Gudnadóttir, M. y Black, F. L. *Bull Wld Hlth Org* 30:753, 1964.
- (37) Schwarz, A. J. F. *Amer J Dis Child* 103:386, 1962.
- (38) Schwarz, A. J. F. *Ann Paediat* 202:241, 1964.
- (39) Krugman, S. *et al. Pediatrics*, Springfield 31:919, 1963.
- (40) Hilleman, M. R. *et al. J Amer Med Ass* 206:587, 1968.
- (41) McCrumb, F. R. *et al. Amer J Dis Child* 101:689, 1961.
- (42) Medical Research Council: Measles Vaccines Committee *Brit Med J* 1:817, 1965.
- (43) Medical Research Council: Measles Vaccines Committee *Brit Med J* 1:441, 1966.
- (44) Medical Research Council: Measles Vaccines Committee *Brit Med J* 2:449, 1968.
- (45) Krugman, S., Giles, J. P. y Friedman, H. En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, PAHO/WHO Scientific Publication 147:353, 1967.
- (46) Schwarz, A. J. *et al. En First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, PAHO/WHO Scientific Publication 147:361, 1967.
- (47) Katz, S. L. *Archs Envir Hlth* 15:478, 1967.
- (48) Frankel, J. W. *et al. Proc Soc Exp Biol Med* 110:154, 1962.
- (49) Hilleman, M. R. *et al. Amer J Dis Child* 103:444, 1962.
- (50) Warren, J. y Gallian, M. J. *Amer J Dis Child* 103:418, 1962.
- (51) Karelitz, S. y Peck, F. B., Jr. *Amer J Dis Child* 103:427, 1962.
- (52) Peck, F. B., Jr. *Arch Ges Virusforsch* 16:324, 1965.
- (53) Karelitz, S. *et al. J Amer Med Ass* 184:673, 1963.
- (54) Karzon, D. T., Rush, D. y Winkelstein, W., Jr. *Pediatrics*, Springfield 36:40, 1965.
- (55) Brody, J. A. *et al. J Amer Med Ass* 189:339, 1964.

- (56) Fulginiti, V. A. *et al.* *Amer J Dis Child* 115:671, 1968.
- (57) Buser, F. *New Engl J Med* 277:250, 1967.
- (58) Scott, T. F. M. y Bonanno, D. E. *New Engl J Med* 277:248, 1967.
- (59) Rauh, L. W. y Schmidt, R. *Amer J Dis Child* 109:232, 1965.
- (60) Katz, S. L. En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, p. 343. PAHO/WHO Scientific Publication 147, 1967.
- (61) Norrby, E. C. En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*. PAHO/WHO Scientific Publication 147, 1967.
- (62) Enders, J. F. y Katz, S. L. En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*. PAHO/WHO Scientific Publication 147, 1967.
- (63) Meyer, H. M., Jr. *et al.* En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*. PAHO/WHO Scientific Publication 147, pág. 336, 1967.

#### Measles vaccines (Summary)

In nearly all the world measles manifests itself as an endemic disease occurring frequently among children. The pathogenesis of the infection is characterized by a prolonged incubation period, infected nasopharyngeal secretions responsible for transmission of the disease, viremia, and marked exanthema. Other pathological lesions are also common and may lead to involvement of the respiratory passages and central nervous system, and in some cases may even cause subacute sclerosing leukoencephalitis. Shortly after eruption, neutralizing antibodies appear; and even though they diminish as time goes on, the immunity they confer will persist at appreciable levels for several years. Considering morbidity—unvarying in endemic regions, but lower in countries employing anti-measles vaccines—as well as the mortality and serious complications caused by this disease, the author concludes that there are convincing reasons to proceed with immunization.

Man has been experimenting with ways to modify and grow the measles virus for over 200 years; these experiments eventually led to development of measles vaccines. The first (Edmonston) was clinically tested in 1958. The vaccine was at first administered by the parenteral or intranasal route; later on it was also administered parenterally with immunoglobulin. This attenuated live-virus vaccine was followed by other vaccines of ultra-attenuated virus. Observed post-vaccination symptoms and reactions were almost completely eliminated by addition of the immunoglobulin.

Studies of the immune reaction to the vaccine have revealed serum conversion indices of up to 96 per cent. The response of IH antibodies follows the same pattern as that for natural measles, even though a reduction of antibodies over a period of 5 or 6 years is observed. The protection of the subjects vaccinated has been definitively established and epidemiologic studies show a spectacular decrease of the incidence of measles.

Insofar as dead-virus vaccines are concerned, the first ones proved to be only slightly immunogenic; but some years later a new inactivated vaccine proved highly immunogenic, with antibody levels far superior to those produced by natural measles.

During the last four years some 35 million doses of ultra-attenuated measles vaccine have been administered in the United States and elsewhere, with very few serious side-effects being reported. The effectiveness of the protection afforded is indicated by the fact that the United States of America had the lowest case rate in 20 years from 1966 to 1968, even though the long-range problem of obtaining long-range immunity through large-scale vaccination remains to be solved. It is foreseen that eventually children will acquire immunity solely through vaccination, rather than from natural infection. Data on persistence of post-vaccination immunity are encouraging, but it has yet to be determined whether revaccination is needed to maintain immunity for life.

### Vacinas contra o sarampo (Resumo)

Em quase todo o mundo, o sarampo se manifesta como uma doença endêmica e de alta incidência especialmente na infância. A patogenia da infecção se caracteriza por um prolongado período de incubação, secreções naso-faríngeas infetadas, as quais são responsáveis pela transmissão, viremia e acentuado exantema; também são comuns as lesões patológicas que podem ocasionar afecções das vias respiratórias, do sistema nervoso central e até possivelmente certos casos de leucoencefalite esclerosante sub-aguda. Pouco depois da erupção aparecem os anticorpos neutralizantes, e embora estes diminuam com o tempo a imunidade persiste em níveis apreciáveis durante um certo número de anos.

Ao considerar a mortalidade—invariável nas zonas endêmicas, com exceção dos países onde a vacina contra o sarampo é utilizada—, bem como a mortalidade e as complicações graves causadas por esta enfermidade, conclui-se que existem razões convincentes para se praticar a imunização. Há mais de 200 anos vimos experimentando a modificação e culturas do vírus, o que deu como resultado a criação da vacina contra o sarampo. A primeira (Edmonston) foi clinicamente tentada em 1958. A administração foi praticada pelas vias parentéricas e intranasais. Posteriormente também foi administrada parentericamente com imunoglobina. A esta vacina de vírus vivos alternados, seguiram-se outras mais atenuadas ainda. Observaram-se sintomas e reações de-

pois de tomada a vacina, os quais foram quase totalmente eliminados com a adição da imunoglobina. Estudos da vacina revelaram indícios de conversão de serum de até 96%; a resposta dos anticorpos IH segue a mesma evolução que no caso do sarampo natural, embora se observe um decréscimo de anticorpos durante 5 ou 6 anos. Estabeleceu-se definitivamente a proteção dos indivíduos vacinados: estudos epidemiológicos mostram um decréscimo espetacular da incidência do sarampo. Enquanto que as vacinas de vírus mortos, as primeiras, mostraram-se apenas ligeiramente imunizadora, com níveis de anticorpos muito superiores aos que são produzidos pelo sarampo natural.

Cerca de 35 milhões de doses ultra atenuadas de vacina contra sarampo foram aplicadas nos últimos 4 anos nos Estados Unidos e outros lugares, com observações muito raras de consequências graves, havendo-se registrado nos E.U.A. de 1966 a 1968, as cifras mais baixas de casos durante 20 anos, o que indica a eficácia da proteção, muito embora o problema da imunização em massa e a longo prazo ainda esteja pendente de uma solução. Preve-se que no futuro, as crianças adquiram imunidade somente com a vacina e não com a infecção natural. São animadores os dados sobre a persistência da imunização adquirida depois da vacina, entretanto ainda fica por resolver se será necessária a revacinação para conservar-se a imunização por toda a vida.

### Vaccins antirougeoleux (Résumé)

Presque partout dans le monde, la rougeole se manifeste sous forme de maladie endémique d'une incidence élevée, particulière à l'enfance. La pathogénie de l'infection est caractérisée par une période d'incubation prolongée, des sécrétions naso-pharyngiennes infectées qui sont responsables de la transmission, de la virémie et un exanthème prononcé; d'autres lésions pathologiques sont également communes et peuvent causer des affections des voies respiratoires, du système nerveux central et même éventuellement certains cas de leuco-encéphalite sclérosée subaiguë. Peu après l'éruption apparaissent les anticorps neutralisants et, bien que le nombre de ces derniers diminue avec le temps, l'immunité persiste à des niveaux appréciables pendant un certain nombre d'années.

En ce qui concerne la morbidité—invariable dans les zones endémiques, moindre dans les

pays où l'on emploie le vaccin antirougeoleux—l'auteur conclut qu'il existe des raisons convaincantes de procéder à l'immunisation. On a expérimenté depuis plus de 200 ans avec la modification et les cultures du virus, aboutissant à l'élaboration du vaccin antirougeoleux. Le premier (Edmonston) a été essayé cliniquement en 1958. Le vaccin était administré par les voies parentérale et intranasale. Plus tard, il a été également administré par la voie parentérale avec l'immunoglobine. Ce vaccin de virus vivants atténués a été suivi par des virus ultra-atténués. On a constaté des symptômes et réactions postvaccinaux qui ont été presque entièrement éliminés par l'adjonction d'immunoglobine. Des études de la réponse immunitaire au vaccin ont révélé des indices de séroconversion allant jusqu'à 96%; la réponse des anticorps IH suit la même marche

que la rougeole naturelle, bien que l'on ait enregistré une diminution des anticorps pendant 5 ou 6 ans. La protection des personnes vaccinées a été démontrée d'une manière indiscutable: Les études épidémiologiques indiquent une baisse sensationnelle de l'incidence de la rougeole. En ce qui concerne les vaccins de virus morts, les premiers n'ont été que légèrement immunogènes, mais quelques années plus tard, un nouveau vaccin inactivé s'est révélé extrêmement immunogène avec des niveaux d'anticorps très supérieurs à ceux que produit la rougeole naturelle.

Quelque 35 millions de doses de vaccin anti-rougeoleux ultra-atténués ont été administrées

pendant les quatre dernières années aux Etats-Unis et ailleurs avec de très rares notifications de troubles graves; on a enregistré aux Etats-Unis, de 1966 à 1968, le nombre de cas le plus bas en 20 ans, démontrant ainsi l'efficacité de la protection, bien qu'il reste encore à résoudre le problème de l'immunité à long terme de la vaccination de masse. On prévoit que dans l'avenir les enfants acquerront de l'immunité uniquement avec le vaccin et non avec l'infection naturelle. Les données relatives à la persistance de l'immunité postvaccinale sont encourageantes; il reste toute fois à déterminer si la revaccination est nécessaire pour maintenir l'immunité pendant toute la vie.

#### ADDENDA

Las vacunas vivas antisarampionosas disponibles hoy constituyen sustancias inmunizantes de suma eficacia, y sin embargo, no se ha logrado aún el control previsto de la enfermedad en los Estados Unidos después de iniciado el programa de erradicación del sarampión en octubre de 1966. El informe sobre la vigilancia del sarampión correspondiente a 1971, preparado por el Centro para el Control de Enfermedades, da cuenta de que los casos de esta enfermedad ocurridos de 1970 a 1971 ascendieron a 73,439, o sea casi el doble de los registrados de 1969 a 1970. No hay ninguna vacuna que pueda proteger contra una enfermedad infecciosa si no se emplea en forma debida. El mismo informe indica que la proporción de niños comprendidos en la edad de 1 a 4 años que recibieron la vacuna antisarampionosa se había reducido de 61.4%, en 1969, a 57.2%, en 1970, y que los niveles eran todavía más bajos (41.1%) en las zonas urbanas pobres. Esta es la razón principal de que todavía haya sarampión en los Estados Unidos, pero hay también otras razones. La eficacia media de protección de la vacuna oscila todavía entre un 95 y un 98%. Por consiguiente, la inoculación con la vacuna antisarampionosa no equivale totalmente a

la inmunización del individuo mientras que una proporción de ellos, aunque sea pequeña, continúe sin protegerse. Así, cabe esperar algunos casos de sarampión entre las personas que han recibido la vacuna. De todas maneras, si se comparan las tasas de ataque en los grupos no vacunados y en los vacunados, se observará que en el primer grupo esas tasas oscilan de 30 a 77% y en el segundo, de 2 a 6% (1).

Asimismo, en algunos casos la vacuna antisarampionosa se ha administrado en una edad demasiado temprana, es decir, antes del año, en cuyo caso puede haber interferencia de anticuerpos maternos residuales. Se ha demostrado también en alguna ocasión que la vacuna ha sido almacenada en condiciones subóptimas que pueden haber afectado su actividad.

En resumen, el hecho de que la vacuna antisarampionosa no logre controlar la enfermedad se debe a una cuestión de administración, no a la ineficacia de la propia vacuna. Estas cuestiones han sido detenidamente examinadas por Krugman (2). Este investigador ha demostrado que los títulos de anticuerpos de sarampión después de la inmunización se mantienen bien durante 8 ó 10 años y que esos títulos son un poco más

elevados en los niños que viven en su propio hogar que en los alojados en instituciones. Además, la reinfección de sarampión en individuos vacunados no está asociada a la enfermedad clínica. Un importante efecto del empleo de la vacuna antisarampionosa en los Estados Unidos de 1962 a 1970 ha sido la asombrosa disminución de la incidencia de encefalitis causada por el sarampión, incidencia que al presente es de uno por millón de vacunados, aproximadamente (2).

En el Reino Unido, después de la alentadora disminución de la incidencia de sarampión que siguió a la introducción de la vacuna en 1968, se registró un aumento de casos en 1970, lo que se debió en gran parte al uso insuficiente y la escasez temporal de vacuna, no a la deficiencia de la protección conferida. En 1971, las notificaciones de casos de sarampión después de intensificar la inmunización con vacuna viva fueron las menos numerosas en 20 años. Con respecto a las reacciones, solo pueden ofrecerse cifras brutas debido a la considerable insuficiencia de la notificación de reacciones adversas, incluso de las de tipo más grave. No obstante, la incidencia de convulsiones febriles después de la administración de la vacuna viva es aproximadamente de 1.5 por mil, en comparación con la cifra prevista de 7 por mil en los niños no vacunados. La información facilitada al Departamento de Salud del Reino Unido procedente del Comité sobre la Inocuidad de los Medicamentos indica que, entre abril de 1968 y septiembre de 1970, se registraron 98 casos de convulsiones febriles en 1,800,000 niños vacunados; además, se notificaron durante el

mismo período 24 casos de "encefalitis" pero solo en ocho de ellos se consideró aceptable el diagnóstico definitivo de esta enfermedad. El número de casos resultó proporcionalmente mayor con el empleo de una de las dos vacunas utilizadas en aquellas fechas.

Se han realizado otros adelantos en la preparación de vacunas combinadas siguientes: contra el sarampión y la rubéola, y contra la rubéola, la parotiditis y el sarampión. La respuesta de anticuerpos a cada uno de los elementos de estas vacunas puede compararse con la que se obtiene cuando se administran por separado. Las ventajas prácticas del empleo de vacunas mixtas no se han determinado todavía, y su utilización dependerá en gran parte de la política de inmunización que adopten los distintos países.

En resumen, el sarampión puede controlarse con el uso apropiado de las vacunas vivas actualmente disponibles, pero los programas de inmunización deben continuar para proteger no solo a esta generación de niños sino también a la venidera.

En numerosos países en desarrollo, el sarampión plantea un problema mucho más serio. Se trata de una enfermedad grave, a menudo mortal, y la presencia de malnutrición proteínocalórica es un factor importante que predispone a contraerla. En esta situación la vacuna es indudablemente indispensable, pero podría remediarse, en cierto modo, la morbilidad y la mortalidad por sarampión mediante planes encaminados a mejorar el estado nutricional de los lactantes y niños de esas zonas.

#### REFERENCIAS

- (1) Krugman, S. *J Pediat* 78:1, 1971.
- (2) Centro para el Control de Enfermedades Transmisibles (1971), *Measles Surveil-*

*lance*. (Report No. 8), Secretaría de Salud, Educación y Bienestar, Servicio de Salud Pública, Washington, D.C., EUA.