

USO Y EFICACIA DE VACUNAS MULTIPLES DE VIRUS VIVOS¹

Dr. Víctor M. Villarejos²

No debe efectuarse la inoculación sucesiva, en lapsos más o menos cortos, de vacunas de virus vivos, productoras de interferón. En cambio, sí es posible, e incluso deseable, la administración simultánea de vacunas mixtas de virus vivos.

El organismo humano produce simultáneamente anticuerpos consecutivos a una serie de estímulos específicos de origen común, como los antígenos somáticos, flagelares o capsulares de un microorganismo, así como en respuesta a antígenos múltiples de diferente origen, como el DPT, que incita la elaboración simultánea de vacunas de organismos vivos, como las vacunas víricas. Esa producción isocrónica, no sólo trae consigo el peligro de una potencialización de efectos secundarios y la posibilidad de una diseminación incontrolada de los virus inoculados, sino que también muestra que el organismo humano no tiene capacidad inmunológica para reaccionar eficazmente a dos o más infecciones víricas conjuntas con la producción suficiente de anticuerpos. En efecto, se ha comprobado que la administración de vacunas de vaccinia y fiebre amarilla, separadas por un corto intervalo, resultaba en una inmunización deficiente contra esta última y, por lo contrario, producía una respuesta satisfactoria a la vaccinia, que había sido aplicada primero.

Este fenómeno de interferencia entre virus no afines se ha explicado en parte, por la producción de una proteína antivírica en las células animales como reacción a una infección vírica. Esa proteína antivírica, el interferón, puede inhibir la replicación de una gran variedad de virus animales.

En el hombre, los altos niveles de interferón que son necesarios para conferir pro-

tección contra una infección sistemática vírica son producidos por estímulo endógeno, sin que hasta la fecha se haya logrado esa protección mediante la administración de interferón exógeno.

La vacuna viva de sarampión estimula la producción de interferón en niños no inmunes y se presenta en cantidades detectables del 6° al 11° días después de la inmunización. La actividad sistemática antivírica del interferón así producido protege al niño del sarampión, es decir inhibe o atenúa los síntomas clínicos del sarampión cuando se administra la vacuna poco tiempo después de la exposición a la infección con el virus natural. Este tipo de protección, debida al interferón, ocurre antes de que se detecten anticuerpos contra el sarampión.

No todos los virus son igualmente susceptibles a la actividad represiva del interferón. Uno de los altamente susceptibles *in vitro* es el virus de la vaccinia. En 1965, Petralli y colaboradores (1) realizaron un estudio *in vivo* y determinaron el ritmo de producción de interferón subsiguiente a la vacunación contra el sarampión; demostraron que aumenta con rapidez desde el 6° día, llega a su cúspide entre el 9° y el 10° día y decrece también rápidamente dos días más tarde. Al administrar vacuna antivariólica a niños no inmunes a diferentes intervalos después de la vacunación contra el sarampión, observaron que el porcentaje de reacciones dérmicas de "prendimiento" o vaccinia disminuía entre el 6° y el 12° día y que no se producían reacciones positivas en niños vacunados a los 9 y 10 días, es decir,

¹ Trabajo presentado en el Simposio Centroamericano sobre el Sarampión y su Vacuna, celebrado en la ciudad de Guatemala del 23 al 25 de febrero de 1972.

² Director, Centro Internacional de Investigación y Capacitación Médica (ICMRT) de la Universidad del Estado de Luisiana, San José, Costa Rica.

exactamente en el ápice de la producción de interferón por la vacuna del sarampión.

Este experimento claro y sencillo indica que no se debe vacunar con vacunas de virus vivos, productoras de interferón, a espacios de tiempo más o menos cortos, puesto que puede producirse interferencia de un virus con el otro. Sin embargo, cuando se administran simultáneamente las vacunas de virus vivos, cada una de ellas tiene la misma oportunidad de replicarse en el tejido y de producir su propio interferón, el cual no llega a detener el curso de la replicación ya avanzada de otros componentes de la vacuna, lo que permite que el organismo produzca anticuerpos contra cada componente en niveles suficientemente altos para conferir protección.

En los experimentos efectuados en África por Meyer y colaboradores (2), que obtuvieron niveles de protección satisfactorios contra ambas enfermedades con la vacunación simultánea contra la viruela y el sarampión, se demostró en forma práctica la exactitud de ese razonamiento. Ulteriormente se mezclaron las dos vacunas en una sola linfa para ser administrada por un inyector a presión; en Honduras y en Costa Rica, el Centro Internacional de Investigación y Capacitación Médica (ICMRT) participó también en esas experiencias, y los resultados demuestran la sencillez e inocuidad del método. Con el descubrimiento de las nuevas vacunas contra la rubéola y la parotiditis, el autor tuvo el privilegio de

participar en el estudio de estas vacunas, simples y en diversas combinaciones, desarrolladas por el Dr. M. Hilleman en los laboratorios del Instituto de Investigación Terapéutica Merck, que culminó con la demostración de eficacia e inocuidad de la vacuna triple de virus vivos contra el sarampión, la rubéola y la parotiditis, que acaba de recibir autorización oficial para su uso general.

El cuadro 1 muestra los niveles de seroconversión alcanzados con la vacuna MMR, o sarampión-parotiditis-rubéola, en administración única a niños triple susceptibles. Los anticuerpos de sarampión y rubéola se establecieron por la prueba de inhibición de la hemaglutinación (IH), mientras que los de parotiditis se determinaron mediante la prueba de neutralización.

Como puede advertirse, los porcentajes de seroconversión son altamente satisfactorios para los tres componentes de la vacuna. Los promedios geométricos de título de anticuerpos (PGT), obtenidos por medio de la vacunación, son siempre más bajos que los títulos producidos por la enfermedad natural, pero estos niveles de anticuerpos son protectores en sumo grado, como lo han demostrado bien los estudios de protección y susceptibilidad.

Esto demuestra que el organismo del niño reacciona individualmente a cada estímulo antigénico, elaborando anticuerpos específicos contra cada uno de los tres virus al

CUADRO 1—Efecto inmunológico de la vacuna trivalente sarampión-rubéola-parotiditis^a (estudio de campo en Costa Rica y San Salvador).

Vacuna	Seroconversión a los tres componentes en niños triple susceptibles								
	Sarampión			Rubéola			Parotiditis		
	Tasa ^b	%	PGT ^c	Tasa ^b	%	PGT ^c	Tasa ^b	%	PGT ^c
Sarampión-parotiditis-rubéola	440/457	96	31	427/457	93	25	429/457	94	6.7

^a Cepas Moraten, HPV-77 y de Jeryl Lynn (Merck).

^b Seroconvertidores/número de vacunados.

^c Promedios geométricos de títulos de anticuerpos.

CUADRO 2—Seroconversiones a vacunas mixtas de virus vivos en niños susceptibles (Costa Rica, San Salvador y Honduras).

Tipo de vacuna	Sarampión		Rubéola		Parotiditis		Viruela	
	No. de vacunados	Seroconvertidores (%)						
Sarampión-rubéola	375	99	375	96	—	—	—	—
Rubéola-parotiditis	—	—	415	94	415	96	—	—
Sarampión-viruela	354	98	—	—	—	—	354	99
Sarampión-rubéola-parotiditis	715	96	715	94	715	95	—	—

mismo tiempo, sin interferencia entre sus componentes.

En el cuadro 2 figura un resumen de los niveles de seroconversión alcanzados con diversas combinaciones de vacunas en los estudios realizados por el ICMRT en los últimos años (3-6).

Debe indicarse que cada uno de estos estudios se efectuó con un número suficiente de individuos testigo a los que se les inyectó placebos y en los que se comprobó la ausencia de propagación de los virus de vacunas atenuadas por vía natural. Este es un requisito indispensable para el uso de estas vacunas, especialmente de las combinaciones que contienen virus de rubéola, por el peligro que encierra su transmisión a mujeres embarazadas. Como puede observarse, la eficacia de estas vacunas, simples o en combinaciones, quedó confirmada por los diversos estudios realizados.

También debe subrayarse que dichos estudios con vacunas dobles y triples se llevaron a cabo en poblaciones del más bajo nivel socioeconómico, en las que el índice de desnutrición sobrepasa el 78%. Los datos muestran que la reacción inmune de estas poblaciones fue óptima, lo cual corrobora los resultados de los estudios realizados por el Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá.

En el cuadro 3 se resumen los resultados obtenidos por varios investigadores que trabajaron simultáneamente con la vacuna triple de la misma fuente (cepa Moraten de sarampión en embrión de pollo, cepa HPV-77 de rubéola en embrión de pato y cepa Jeryl Lynn de parotiditis en células de embrión de pollo). Como puede observarse, los resultados son similares en cada estudio, pero difieren de los de Smorodintsev (7),

CUADRO 3—Reacción serológica a la administración de vacuna triple (sarampión-rubéola-parotiditis).

Investigador	No. de susceptibles vacunados	Sarampión			Rubéola			Parotiditis		
		No. de susceptibles vacunados	%	Seroconversión (%)	No. de susceptibles vacunados	%	Seroconversión (%)	No. de susceptibles vacunados	%	Seroconversión (%)
Buynak, <i>et al.</i> (EUA)	28	100	100	100	98	98	100	100	98	98
Krugman, <i>et al.</i> (EUA)	40	100	100	97	100	97	100	100	97	97
Stokes, <i>et al.</i> (EUA)	258	95	95	94	97	94	97	97	94	94
ICMRT, San José, Costa Rica	457	96	96	93	94	93	94	94	93	93
Smorodintsev, <i>et al.</i> (URSS)	457	91	91	91	92	91	92	92	91	91

que usa vacuna preparada de las cepas Leningrado de los tres virus.

No sólo es posible administrar conjuntamente estas tres vacunas víricas sino que también pueden combinarse las vacunas inyectables de virus atenuado con vacunas de administración oral, como la de la poliomielitis con resultados tan satisfactorios como los que señala Karchmer (8). En este caso se produjo una reacción simultánea a seis antígenos, tres de ellos administrados por vía oral y tres inyectados. También son posibles las combinaciones de vacunas víricas vivas y toxoides o vacunas bacterianas inactivadas o vivas, como la poliomielitis oral, DPT y vacuna antivariólica (9). Contrariamente a lo esperado o prejuizado, no se produjo potencialización de los efectos secundarios de las vacunas usadas, salvo en el caso de la vacuna contra el sarampión y la viruela; en este el porcentaje de elevaciones entre los vacunados fue mayor, ya que las reacciones térmicas de ambas vacunas no ocurrieron en forma sincrónica sino en períodos de tiempo que llegaron a sobreponerse, observándose entonces lógicamente un porcentaje mayor de reacciones febriles. Sin embargo, la mayoría de las elevaciones de temperatura que se observaron fueron menores de 38.5°C y sólo se observó fiebre alta en un pequeño porcentaje (2%) de niños. No se observó aumento de otras reacciones menores tales como exantema, conjuntivitis, inflamación de las vías respiratorias superiores; tampoco se observaron convulsiones o síntomas de irritación del sistema nervioso central, que se buscaron cuidadosamente, ya que existía la posibilidad, aunque remota, de una potencialización de propiedades meningoencefálicas de los virus empleados.

En el caso de la vacuna triple, todas las reacciones son atribuibles al componente del sarampión, sin ningún aumento causado por las otras dos vacunas que la integran.

Hasta hace pocos años los profesionales más distinguidos en el campo de la salud se

oponían enfáticamente al uso de vacunas mixtas, abogando por la administración en intervalos de varias semanas. Con la adquisición de conocimientos nuevos y más precisos sobre los hechos biológicos operantes en el proceso inmunológico, se debe ahora rectificar esa opinión, al demostrar que sí es posible realizar una inmunización efectiva simultánea contra dos, tres y hasta más enfermedades víricas mediante la administración de vacunas mixtas de virus vivos, por vía parentérica y también simultáneamente con vacunas orales.

Esto ofrece enormes posibilidades de combinar otras vacunas y en la actualidad se trabaja activamente en varias combinaciones de vacunas contra afecciones respiratorias, ya que, como se sabe, son múltiples los agentes víricos y bacterianos involucrados en su etiología. La era de la vacunación simultánea contra varias enfermedades ha comenzado ya y, a juicio del autor, este constituye uno de los acontecimientos más importantes en salud pública en los últimos decenios.

Resumen

Se comprobó que el administrar sucesivamente vacunas de vaccinia y fiebre amarilla, a cortos intervalos la una de la otra, produce una inmunización deficiente contra esta última, aunque origina una respuesta satisfactoria a la que se aplicó en primer término.

En 1965 se realizó un estudio *in vivo* en el que se determinó el ritmo de producción de interferón subsiguiente a la vacunación contra el sarampión. Se demostró que la producción de interferón aumenta con rapidez desde el sexto día, llega a su cúspide entre los 9 y 10 días y decrece rápidamente dos días después. Igualmente se observó que al administrar una vacuna antivariólica a niños no inmunes, a diferentes intervalos después de la vacunación contra el sarampión, el porcentaje de vaccinia disminuía entre el 10 y 12 días y no se producían reacciones positivas en niños vacunados a los 9 y 10 días.

De lo expuesto anteriormente se desprende que no se debe vacunar con vacunas de virus vivos, productoras de interferón, a espacios más o menos cortos, puesto que puede producirse interferencia de un virus con el otro. Por otra parte, cuando se administran simultáneamente las vacunas de virus vivos, cada una de ellas tiene la misma

oportunidad de replicarse en el tejido y de producir su propio interferón, el cual no llega a detener el curso de la replicación ya avanzada de otros componentes de la vacuna y, por tanto, permite que el organismo produzca anticuerpos contra cada componente en niveles suficientemente altos para conferir protección. □

REFERENCIAS

- (1) Petralli, J. K., T. C. Merigan y J. R. Wilbur. *Lancet* II:401, 1965.
- (2) Meyer, H. M., D. D. Hostetler *et al.* *Bull WHO* 30:783, 1964.
- (3) Villarejos, V. M., R. E. Weibel, M. R., Hilleman *et al.* *J Pediat* 79:599, 1971.
- (4) Weibel, R. W., J. Stokes, Jr., V. M. Villarejos *et al.* *JAMA* 216:983, 1971.
- (5) Villarejos, V. M., A. Rodríguez-Aragónés, M. R. Hilleman *et al.* *Am J Epidemiol* 93: 384-391, 1971.
- (6) Stokes, J. Jr., R. E. Weibel, V. M. Villarejos, J. A. Arguedas, E. B. Buynak, y M. R. Hilleman. *JAMA* 218:57, 1971.
- (7) Smorodintsev, A. A., M. N. Hasibov, y N. V. Jakovieta. *Bull WHO* 42:283, 1970.
- (8) Karchmer, A. W., J. P. Friedman *et al.* *Am J Dis Child* 121:382-388, 1971.
- (9) Winter, P. A. D., I. H. Mason *et al.* *Afr J Med Sci* 37:513, 1963.

Use and effectiveness of live virus multiple vaccines (Summary)

It has been shown that the result of the successive administration of vaccinia and yellow fever vaccines at short intervals is deficient immunization against yellow fever but a satisfactory response to vaccinia.

In 1965, the rate of production of interferon following measles vaccination was determined in an *in vivo* study. It was shown that the production of interferon increases rapidly from the sixth day onwards, reaches its peak between the ninth and the tenth day, and then rapidly decreases two days later. It was also found that, if non-immune children were vaccinated with smallpox vaccine at different intervals following measles vaccination, the percentage of vaccinia

decreased between the tenth and the twelfth day and that there were no positive reactions in the vaccinated children nine or ten days later.

The foregoing shows that live virus vaccines which produce interferon should not be administered at rather short intervals since one virus may interfere with another. In addition, when live virus vaccines are administered simultaneously, each has an opportunity of replicating in the tissue and of producing its own interferon which does not impede the already advanced replication of other vaccine components and therefore enables the organism to produce a sufficiently high level of antibodies against each component to confer protection.

O uso e a eficácia de vacinas múltiplas de vírus vivos (Resumo)

Comprovou-se que a sucessiva administração, a curtos intervalos intermitentes, de soro anti-vacínico e contra a febre amarela, produz uma imunização deficiente contra esta última, embora origine uma resposta satisfatória ao que se aplicou em primeiro lugar.

Em 1965, realizou-se um estudo *in vivo* no qual se determinou o ritmo de produção de agente protéico após a vacinação contra o sarampo. Demonstrou-se que a produção de interféron aumenta rapidamente a partir do sexto dia, chega ao seu auge entre o nono e o décimo dia e decresce rapidamente dois dias depois. Observou-se também que, com a ad-

ministração de uma vacina antivariólica a crianças não imunes, a diferentes intervalos após a vacinação contra o sarampo, a percentagem de vacínica diminuía entre os 10 e 12 dias e não se produziam reações positivas em crianças vacinadas, aos 9 e 10 dias.

Disso se desprende que não se deve imunizar com vacinas de vírus vivos produtoras de interféron, a espaços mais ou menos curtos, porque pode ocorrer interferência de um vírus com o outro. Por outro lado, quando se administram simultaneamente as vacinas de vírus vivos, cada uma delas tem idêntica oportunidade de se desdobrar no tecido e de produzir seu próprio

interféron, o que não chega a deter o curso do desdobraimento já avançado de outros componentes da vacina e permite, portanto, que o

organismo produza anticorpos contra cada componente em níveis suficientemente altos para proporcionar proteção.

Utilisation et efficacité de vaccinations multiples de virus vivants (Résumé)

Il a été prouvé que l'administration successive de vaccins contre la vaccine et la fièvre jaune, à intervalles rapprochés l'un de l'autre, produit une immunisation déficiente contre cette dernière tout en engendrant une réaction satisfaisante à la première.

En 1965 a eu lieu une étude *in vivo* qui a permis de déterminer le rythme de production d'interféron consécutive à la vaccination contre la rougeole. Elle a montré que la production d'interféron augmente rapidement à partir du sixième jour pour arriver à son point culminant entre les 9e et 10e jours et décroître rapidement deux jours après. Il a également été constaté qu'en administrant un vaccin antivariolique à des enfants non immuns, à des intervalles de temps divers après la vaccination contre la rougeole, le pourcentage de vaccine diminuait

entre le 10e et le 12e jour et il ne se produisait pas de réactions positives chez les enfants vaccinés les 9e et 10e jours.

Il ressort de ce qui précède qu'il ne faut pas vacciner avec des vaccins de virus vivants, producteurs d'interféron, à intervalles plus ou moins brefs, puisqu'il risque de se produire une interférence entre les deux virus. Par ailleurs, lorsqu'on administre simultanément les vaccins de virus vivants, chacun d'eux a la même occasion de se reproduire dans le tissu et de produire son propre interféron, lequel ne parvient pas à arrêter le cours de la reproduction déjà avancée d'autres éléments du vaccin et, partant, permet à l'organisme de créer des anticorps contre chaque élément à des niveaux suffisamment élevés pour conférer une protection.