

Ensayo de la vacuna antisarampionosa de virus vivo atenuado Cox-Lederle ()*

Por los Dres.:

M. CARBONELL, A. FOZ, L. ARCALÍS, J. LLORENS,
I. FARRÉ y J. I. CARDELÚS

Del Instituto de Puericultura de la Casa Provincial de Maternidad de Barcelona
y del Hospital Municipal de Infecciosos de Barcelona

I.—INTRODUCCION

Las vacunas antisarampionosas más utilizadas en la actualidad tienen su origen en los trabajos de Enders y Peebles (1954), que condujeron al aislamiento y proliferación del virus sarampionoso de manera regular en cultivo de células de riñón humano y de mono. Esta posibilidad fué seguida inmediatamente del intento de preparación de una vacuna. En la actualidad son tres los grupos de investigadores que se ocupan del asunto. Por un lado los japoneses, dirigidos por Arakawa, e, independientemente, Taniguchi, que, siguiendo las ideas del primero, utilizan un virus adaptado al cerebro del ratón. Por otra parte, los diversos equipos americanos que han seguido, con más o menos variantes, las técnicas iniciales de Enders. Y, finalmente, los rusos, bajo la dirección de Smorodintsev, que emplean técnicas similares a las de los investigadores americanos.

II.—MATERIAL Y METODOS

Los datos que nosotros vamos a exponer corresponden al ensayo personal de un tipo de vacuna americana similar a la de Enders. Está preparada con la cepa Edmonston de virus sarampionoso, cepa que ha sido modificada por

una serie de pases sucesivos a través de diferentes medios celulares, que podemos esquematizar de la siguiente manera: En primer lugar se sometió el virus a 24 pases consecutivos en cultivo de células renales humanas y 28 pases en cultivo de células amnióticas; en este momento se consiguió la adaptación de la cepa al embrión de pollo, en el cual se efectuaron 6 pases, seguidos de 13 más en cultivo de tejido de embrión de pollo.

Atenuada por esta serie de pases, la cepa se conserva congelada a -70° . Hay que proceder a su cultivo en condiciones tales que resulte práctica la obtención de grandes cantidades de virus lo suficientemente puro para poder ser empleado como vacuna. Los investigadores de Lederle y de Parke Davis han utilizado para ello los cultivos de virus en cultivo de tejido de embrión de pollo y los de Philips-Roxane en cultivo de células de riñón de perro. También la técnica de atenuación de la cepa varía algo de unos investigadores a otros, pero se trata de detalles técnicos en los que no podemos ocuparnos.

La vacuna utilizada en nuestro ensayo fué preparada y nos fué suministrada por los Laboratorios Lederle. La suspensión de virus se obtuvo, como ya hemos dicho, a partir de cultivos en tejido de embrión de pollo, utilizán-

(*) Con permiso de "Progresos de Pediatría y Puericultura" (Madrid).

dose para ello huevos embrionados seleccionados que ofrecieran la garantía de no estar contaminados por salmonellas ni por ningún otro germen. El medio final en el que se cultivó el virus no contenía ni suero de caballo ni penicilina, para evitar posibles accidentes anafilácticos consecutivos a la administración de la vacuna. La esterilidad del producto se aseguró mediante la adición de estreptomina, neomicina y tetraciclina.

La suspensión del virus así obtenida puede liofilizarse, después de controlarla en el aspecto bacteriológico. Seguidamente hay que valorar la actividad del producto, comprobando asimismo que en el curso de la preparación no se ha contaminado con ninguna otra clase de virus. La concentración final del virus varía considerablemente de unos lotes a otros, oscilando entre 10^3 y 10^6 TICC₅₀.

Nosotros recibimos la vacuna en forma liofilizada, en pequeños viales, a cada uno de los cuales debe adicionarse 1 c.c. de agua bidestilada estéril, operación que hay que efectuar en el momento de ir a utilizar la vacuna, ya que una vez redisuelta tiene que administrarse inmediatamente, pues el virus es muy inestable en esta forma. La administramos por vía subcutánea, a la dosis de 0,25 c.c. a cada niño, una sola vez.

Los ensayos de administración de ésta o de otras vacunas similares por vía nasal, conjuntival, oral y epicutánea, o han fracasado o no han conducido a resultados tan uniformes y demostrativos como los obtenidos con las vías subcutánea o intradérmica.

Con esta vacuna, lote 7-1236-39 D, y en las condiciones que acabamos de exponer, hemos vacunado cien niños comprendidos entre 1 y 4 años de edad, en los que no existía el antecedente de haber pasado el sarampión, e interna-

dos todos ellos en el Instituto de Puericultura de la Casa Provincial de Maternidad de Barcelona.

Todos los niños vacunados se estudiaron bajo dos aspectos:

a) Examen clínico diario durante tres semanas, prestando especial atención a la temperatura y a las manifestaciones cutáneas o de cualquier otro tipo, atribuibles a la vacuna.

b) Investigación de los anticuerpos neutralizantes antisarampión, antes de la administración de la vacuna y a los treinta días de la misma.

Para ello procedimos de la siguiente manera:

1) Obtención de 5 a 8 c.c. de sangre estérilmente, por punción venosa; separación del suero, también estérilmente, y conservación del mismo, congelado a -36° .

2) Inmediatamente después, inyección por vía subcutánea de 0,25 c.c. de la vacuna redisuelta.

3) A partir de este momento y durante tres semanas, revisión clínica diaria de todos los niños vacunados.

4) A los treinta días de la vacunación, obtención de una nueva muestra de sangre en las mismas condiciones que la primera, y conservación del suero congelado, igualmente.

Todas las muestras de suero las enviamos congeladas a los Laboratorios Lederle, en donde bajo la dirección del Dr. Cox, se efectuaron las valoraciones de los anticuerpos. Para ello se utilizó la prueba de inhibición metabólica, según la técnica modificada de Youngner.

III.—ESTUDIO CLINICO

Los niños vacunados fueron observados cuidadosamente dos veces al día durante todo el tiempo de la experiencia. Los datos que ahora vamos a exponer se refieren a los 95 niños que, como luego se comprobó, carecían de anticuerpos previos antisarampión.

a) Edad

La distribución según la edad es la siguiente:

De 1 año	17 niños
De 2 años	33 niños
De 3 años	34 niños
De 4 años	11 niños

b) Reacción local

No se ha observado reacción local en ninguno de los niños vacunados.

c) Pródromos

En los días anteriores a la aparición de la fiebre, se presentaron en algunos niños ligeras molestias que interpretamos como manifestaciones prodromicas. Destaquemos la presentación de

Tos discreta en el	22 %
Conjuntivitis en el	13,6%
Rinitis en el	4,2%

d) Fase de estado de la enfermedad vacunal

En la mayoría de los niños vacunados se presentan manifestaciones equiparables en todo a las de un sarampión atenuado.

1. *Fiebre.* El síntoma más aparente es la fiebre que hemos observado en el 94,7% de los vacunados y que nos interesa estudiar en cuanto al momento de su aparición, duración y temperatura máxima alcanzada, datos que se encuentran reunidos en la figura 1. Como puede verse, cerca de las dos terceras partes de los niños alcanzaron temperaturas superiores a los 39° (T. rectal), pero hay que resaltar que estas temperaturas son bien soportadas por el niño, sin afectar su estado general. Prueba de ello es que solamente un 5% de los niños debieron ser encamados. Para no modificar la curva febril, los antitérmicos sólo se usaron en los casos de fiebre muy elevada.

2. *Exantema.* En el 82% de los niños vacunados aparece un exantema morbiliforme, en general mucho más atenuado

que el de la enfermedad espontánea. Las características de su aparición, duración, intensidad y extensión aparecen en la figura 2. En dicha figura, la intensidad marcada con cuatro signos + corresponde a la de un sarampión normal. Tres signos + equivalen a una erupción comparable a la que aparece en el sarampión atenuado por la globulina gamma. Dos signos + corresponden a un exantema apenas perceptible y poco extenso. Y finalmente, un solo signo + significa la aparición de algunos elementos maculares, típicos pero muy atenuados, y en número tan escaso que pueden contarse con facilidad. Como puede verse, solamente en el 7,6 % de los casos el exantema es comparable al del sarampión normal; por el contrario, en el 70,4 % de los casos o es tan atenuado que solamente con una observación muy atenta llega a apreciarse, o se limita a algunos elementos típicos que persisten como máximo uno o dos días.

3. *Enantema.* Registramos enantema más o menos evidente en la mitad de los niños aproximadamente. Las manchas de Köplik se observaron en el 45% de los niños.

e) Complicaciones.

Llama la atención la ausencia de otras manifestaciones que las descritas. En especial debemos hacer constar que ningún niño presentó sintomatología bronquial como es habitual en los casos de sarampión natural. Se observaron algunas manifestaciones clínicas discretas, que resumidas son:

Complicaciones broncopulmonares	0
Complicaciones encefalíticas	0
Otitis	1
Síntomas dispépticos ligeros (anorexia, vómitos, heces blandas, etc.)	10
Epistaxis ligeras	2
Gingivitis ligeras	2
Delirio febril	1

Resulta difícil valorar si se trata de complicaciones atribuibles a la vacuna o de procesos intercurrentes.

Como resumen de lo expuesto, se deduce que la vacunación va seguida de un verdadero *sarampión vacunal*, en la mayoría de los niños con fiebre elevada, exantema y manchas de Köplik; destaquemos que incluso en los casos más intensos hay una ausencia de síntomas catarrales importantes y la temperatura es en general bien soportada. El niño juega, ríe y hace su vida normal sin dar sensación de enfermedad. En los cinco niños que ya poseían anticuerpos específicos en el momento de la vacunación, ésta no provocó ninguna reacción local ni general.

IV.—CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS

Los niños vacunados estaban distribuidos en nueve pabellones diferentes y aislados entre sí. En cada pabellón, los vacunados convivieron íntimamente con igual número de niños que suponíamos que aún no habían pasado el sarampión. En ninguno de éstos se observaron síntomas clínicos similares a los aparecidos en los vacunados, lo cual confirma el hecho ya conocido de la no contagiosidad de la enfermedad vacunal. Posteriormente y en ocasión de un brote de sarampión, el 22% de los vacunados convivió íntimamente con enfermos sarampionosos; ninguno de ellos contrajo la enfermedad.

V. RESULTADOS SEROLOGICOS

De los cien niños vacunados, uno abandonó el servicio antes de los treinta días siguientes a la vacunación. En los noventa y nueve restantes se pudo proceder a la determinación de anticuerpos antisarampión pre y post-vacunales, habiéndose obtenido los siguientes resultados:

Cinco de los niños ya poseían anticuerpos neutralizantes antes de la administración de la vacuna, a los títu-

los de 1/32, 1/64 y 1/128 (tres casos). Una revisión atenta de los antecedentes de los mismos nos permitió descubrir posteriormente que todos ellos ya habían pasado la enfermedad fuera de la Institución.

Los noventa y cuatro restantes carecían de anticuerpos demostrables antes de la administración de la vacuna y todos ellos respondieron con la producción de anticuerpos a títulos equiparables a los que se obtienen tras la enfermedad espontánea. Los datos correspondientes aparecen resumidos en el cuadro I.

CUADRO I

Título	No. de niños	%
1/32	2	2,12
1/128	45	47,87
1/256	2	2,12
1/512	44	48,81
1/1024	1	1,06

Título de los anticuerpos antisarampión (neutralizantes) a los 30 días de la administración de la vacuna de virus vivo atenuado.

Como puede verse, en todos los niños se demuestra la aparición de anticuerpos antisarampión con títulos que oscilan entre 1/32 y 1/1024. Los títulos intermedios, 1/128, 1/256 y 1/512, se encuentran en más del 96% de los niños vacunados.

No hemos encontrado una relación manifiesta entre la intensidad de las manifestaciones clínicas vacunales y el título de anticuerpos neutralizantes alcanzado, pudiendo observarse todas las posibilidades, es decir, buena respuesta serológica con manifestaciones clínicas intensas o atenuadas y respuesta serológica discreta con manifestaciones clínicas dispares. Esta falta de correlación entre unas y otras manifestaciones vacunales no coincide con la observación de Smorodintsev, quien, dentro de ciertos límites, señala una correlación clínico-inmunológica.

En oposición a la buena producción de anticuerpos por todos los niños no inmunes vacunados, en los niños ya inmunes previamente, los anticuerpos o no se modificaron tras la vacunación (tres casos) o solamente aumentaron en una dilución, cambio no valorable en este tipo de investigaciones serológicas. Esto es fácil de comprender si tenemos presente que se inyecta una cantidad relativamente pequeña de virus vivo, virus que en el individuo no inmune prolifera abundantemente hasta alcanzar una elevada concentración capaz de desencadenar una respuesta inmunológica de gran intensidad, mientras que la misma cantidad de virus inyectada a un individuo inmune, o sea con anticuerpos neutralizantes, no prolifera y es insuficiente "per se" como estímulo antigénico eficaz.

VI. CONCLUSIONES

Si como se acepta unánimemente, la presencia de anticuerpos neutralizantes es expresión del grado de inmunidad, hemos de llegar a la conclusión de que con la vacuna antisarampionosa de vi-

rus vivo atenuado utilizada por nosotros se logra la inmunización eficaz de todos los niños no inmunes previamente. Confirma este parecer la observación de que ninguno de los niños vacunados que luego convivió íntimamente con enfermos sarampionosos contrajo la enfermedad.

Desde el punto de vista práctico, el valor de la vacuna queda disminuido por la intensidad de la reacción que sigue a la administración de la misma —verdadero sarampión vacunal— como se deduce de la exposición precedente. Para evitar este inconveniente se puede emplear una cepa de virus sarampionoso más atenuado, o bien administrar globulina gamma, en la cantidad y en el momento oportunos para reducir al mínimo la reacción vacunal, sin interferir el proceso inmunitario. Con ambos métodos se han hecho estudios por diferentes autores con resultados alentadores, si bien falta aún precisar algunos puntos para conseguir una técnica de vacunación mejor tolerada y sin merma de su eficacia.

BIBLIOGRAFIA

1. Dolgin, J., Levine, S., Markham, F.S., Cabasso, V., Weichsel, M., Rueggsegger, J.M., y Cox, H.R.: Immunizing properties of live attenuated measles virus. *J. Pediatrics*, 1960, 57/1 (36-41).
2. Katz, S.L., Kempe, C.H., Black, F.L., Lepow, M.L., Krugman, S., Haggerty, R.J., y Enders, J.F.: Studies on an attenuated measles-virus vaccine. *New England J. Med.*, 1960, 263 (153-184).
3. Lebedev, D.D., Dadash'ian, M.A., Fadayeva, L.L., y Prokhorovich, Ye.V.: Study of the efficacy of active immunization against measles. *Vopr. virusol. (Prob. Virol.)* 1960, 5/2 (217-221).
4. McCrumb, F.R., Jr., Hornick, R.B., Kress, S., Schluenderberg, A.E., Snyder, M.J., Musser, S., Bigbee, T.: Studies with live attenuated measles-virus vaccine. *Am. J. Dis. Child.*, 1961 101/6 (708-712).
5. McNair Scott, T.F.: Editorial: Measles vaccine. *J. Pediatrics*, 1960, 57/1 (147-148).
6. Reilly, C.M., Stokes, J., Jr., Buynak, E.B., Goldner, H., y Hilleman, M.R.: Living attenuated measles-virus vaccine in early infancy. Studies of the role of passive antibody in immunization. *New Engl. J. Med.*, 1961, 265/4 (165-169).
7. Smorodintsev, A.A., Boychuk, L.M., Shikina, Y.S., Batanova, T.B., Bystriakova, L.V., y Perazde, T.V.: New live vaccine against measles. Evidence of its high efficiency. *Progress in Medical Virology*, 1961, 3 (287-310).
8. Stokes, J., Jr., Hilleman, M.R., Weibel, R. E., Buynak, E.B., Halenda, R., y Goldner, H.: Efficacy of live attenuated measles-virus vaccine given with human immune globulin. A preliminary Report, *New England J. Med.*, 1961, 265/11 (507-513).

N. de la R.—Un médico que todavía disfruta de nuestro hermoso sol, de nuestro incomparable cielo y de nuestras verdes campiñas, el Dr. García Agreda (de Manzanillo), exigió usando términos impropios de un profesional, que no se le siguieran enviando las revistas que patrocina el Consejo Científico del Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba, es decir la Revista de Medicina, la Revista de Cirugía y la Revista de Pediatría, porque las mismas, según él, sólo publicaban artículos de propaganda soviética, cosa falsa de toda falsedad, como puede comprobarlo cualquier lector imparcial.

Véase, por el contrario, leyendo el precedente artículo, cómo los Dres. Carbonell y colaboradores (españoles), no tienen inconveniente alguno en destacar a través de una publicación española (de la España de hoy) la parte que corresponde al grupo

soviético entre los 3 grupos que investigan sobre la aplicación y desarrollo de la vacuna antisarampionosa, ni en citar 2 artículos de factura soviética entre la literatura por ellos revisada, ya que la Ciencia no está reñida con ningún régimen político en particular, la Ciencia es una sola, que no depende del régimen imperante en cada país, sino que los hombres según sus capacidades y según las facilidades que cada régimen ponga a su disposición hacen su máximo esfuerzo, si de verdad son científicos, para que su país se destaque entre los demás en la consecución de las metas a lograr que no son otras que el bienestar y la salud de todos los hombres del mundo, y por eso la ciencia soviética marcha hoy a la extrema vanguardia en todas las esferas de la Ciencia (con mayúscula), médica y no médica, mientras, que nosotros sepamos, la obra científica del Dr. G. Agreda se halla inédita todavía.

LITERATURA COMPLEMENTARIA

Bajo el título de "Vacuna antisarampionosa con virus vivos y atenuados en la primera infancia. Estudios sobre el papel de los anticuerpos pasivos en la inmunización", los Dres. C. M. Reilly y colaboradores expresan en el New Engl. J. of Med., 265, 165, 1961, lo siguiente:

Los lactantes que todavía presentaban anticuerpos antisarampionosos detectables de origen materno no respondieron ni clínica ni serológicamente a la administración parenteral de la vacuna antisarampionosa de Enders a base de virus vivos y atenuados. Ulteriormente, al perderse los anticuerpos maternos es-

pecíficos, estos pacientes se volvieron totalmente susceptibles a la infección por el virus administrado por vía parenteral. Los lactantes sin anticuerpos antisarampionosos maternos detectables respondieron clínica e inmunológicamente a la administración parenteral de virus sarampionosos vivos pero atenuados, retuvieron sus anticuerpos específicos y permanecieron sólidamente inmunes durante un período mínimo de 9 meses a la reinfección con el virus administrado por la misma vía.

La administración parenteral de la vacuna de Enders da en ocasiones ciertas reacciones clínicas que pueden acom-

pañarse de temperaturas elevadas, hasta los 41° rectales, con considerable sensación de malestar. Estas reacciones son especialmente molestas en los lactantes termolábiles y en los niños susceptibles a las convulsiones febriles. La administración de la vacuna antisarampionosa con virus vivos pero atenuados, seguida de la administración de globulina gamma, eliminó las reacciones clínicas sin suprimir la respuesta de los anticuerpos.

Y con el título de "La eficacia de la vacuna antisarampionosa con virus vivos y atenuados, administrada conjuntamente con globulina humana inmune", el Dr. J. Stokes y colaboradores dan a conocer el resultado de sus observaciones en un artículo aparecido en *The New Engl. J. of Medicine*, 265, 507, 1961, que es resumido a continuación:

Los autores administraron a unos 600 niños una dosis de vacuna antisarampionosa con virus vivos atenuados, tipo Enders, inmediatamente antes de ad-

ministrar 0,04 cc. por kilo de peso de globulina humana inmune estandarizada. Las temperaturas máximas que se observaron en dichos niños fueron de 38,3° a 40,5°, pero estas temperaturas no se acompañaron de toxemia ni de otros signos clínicos importantes. En un niño de cada 50 se presentó una erupción leve y muy pasajera, parecida a la del sarampión atenuado, si no idéntica. El tratamiento profiláctico con vacuna antisarampionosa y globulina humana dió respuesta serológica en el 99 % de los niños, a juzgar por las pruebas de neutralización y fijación del complemento. Como era de esperar, las titulaciones de anticuerpos fueron más bajas, por término medio, después de la vacunación que después de haber sufrido un verdadero sarampión natural. De un grupo de 72 testigos expuestos al sarampión, el 81 % se contagiaron, mientras que ninguno de un grupo de 84 vacunados, expuestos al sarampión en las mismas condiciones que el otro grupo, contrajo la enfermedad.