

## *Observaciones sobre la aplicación de la vacuna viva contra el sarampión en la población infantil en La Habana*

*(Estudio piloto)*

Por los Dres.:

PEDRO MÁS LAGO M. S. BALAYAN Y A. GOYENCHEA HERNÁNDEZ

Los estudios controlados realizados con la aplicación de la vacuna viva contra el sarampión preparados con la cepa Edmonston o sus derivadas, que han venido realizándose en varios países,<sup>1,2,3,4,5</sup> dan base para creer que la misma pueda ser utilizada como un medio seguro para la profilaxis específica de dicha enfermedad. Previendo la posibilidad de la vacunación masiva de nuestra población infantil contra dicha enfermedad, hemos llevado a cabo un estudio piloto controlado, vacunando a niños de hogares cunas de La Habana, para determinar la reactogenicidad e inmunogenicidad (seroconversión) de la vacuna. Nosotros usamos en nuestro trabajo la vacuna viva preparada en el Instituto de Poliomiélitis y Encefalitis virales de la A.C.M. de la URSS con la cepa Edmonston-Schwartz-Mono-Verde (E.S.M.V.), la cual fue gentilmente cedida por el Profesor Chumakov. El estudio fue realizado según el programa que con este fin propone la A.C.M. de la URSS, el cual contempla las recomendaciones del Comité de Expertos de la O.M.S.,<sup>6</sup> efectuándose en un período de tres meses de agosto a octubre de 1966.

### ORGANIZACION DEL ESTUDIO

1. *Selección del contingente:* Hemos seleccionado niños saludables comprendidos entre 1 y 3 años de edad, distribuidos en tres hogares cunas de La Habana ("Z. R.", "E. O." y "F.R."), en número de 104, 54 y 27 en cada uno respectivamente. La mayor parte de los niños no referían en su anamnesis haber padecido sarampión, a excepción de 4 solamente que lo referían de un modo incierto. De los 104 niños pertenecientes al Hogar Cuna "Z. R." fueron vacunados 68, mientras los 36 restantes se consideraron como contactos. En los Hogares Cunas "E.O." y "F.R." fueron vacunados todos.
2. *Observaciones Clínicas:* Durante todo el período de estudio, es decir, 3-5 días antes y 24 días después, los niños fueron observados diariamente por los pediatras y enfermeras. Para cada niño se utilizó una Historia Clínica especial recomendada por la OMS, en la cual se hacían dos anotaciones diarias de la temperatura (mañana y tarde), así como la reacción local, rash, tos, coriza, conjun-

tivitis, amigdalitis y convulsiones. El personal médico que llenaba dichas historias, no fue informado hasta final del estudio qué grupo de niños habían sido vacunados y cuáles eran los contactos.

3. *Vacunación:* La vacuna fue recibida en forma liofilizada en frascos conteniendo 15 dosis cada uno, la cual era disuelta con agua bidestilada estéril, para ser usada en un tiempo no mayor de 10 minutos, durante el cual se mantenía en baño de agua helada protegida de la luz. La vacunación se realizó mediante la inyección subcutánea de 0.5 ml en el antebrazo izquierdo. Antes de la vacunación se investigó el título del virus vacunal en cultivos de células HeLa, lo que nos permitió conocer que el contenido del mismo en una dosis vacunal fue de  $2.5 \times 10^3$  TCD<sub>50</sub>.
4. *Investigaciones serológicas:* Para el estudio serológico fueron obtenidas muestras de sangre antes y 24 días después de la vacunación. La respuesta serológica se determinaba por prueba de Inhibición de Hemaglutinación (I.H.) según la técnica descrita por Togo<sup>13</sup> usando hematíes de mono verde (*Cercopithecus aethiops*). Antes de ser investigado cada suero

fue tratado con Kaolin y adsorbido con hematíes de mono verde para eliminar inhibidores no específicos y aglutininas espontáneas. Hemos utilizado antígeno hemaglutinante de sarampión, cedido gentilmente por la Dra. Dosser, de Moscú. El número total de sueros investigados por prueba de I.H. fue de 206, de los cuales 139 fueron obtenidos antes de la vacunación, mientras los 67 restantes se obtuvieron 24 días de efectuada la misma, y pertenecían a niños que no habían demostrado anticuerpos o lo presentaban en título hasta de 1:40-1:80 en las muestras prevacunales.

## RESULTADOS

1. *Reactogenicidad de la vacuna:* El estudio serológico de las muestras obtenidas de 139 niños antes de la vacunación mostró que el 53.2% tenían anticuerpos a pesar de una anamnesis negativa de sarampión, presentando título de más de 1:80 el 38.8% del total (cuadro No. 1). No analizaremos ahora las causas de una incidencia tan alta de anticuerpos en niños con anamnesis negativa, pero sí señalamos que según datos obtenidos de la literatura,<sup>14</sup> así como los nuestros (véanse después), la pre-

CUADRO No. 1

TITULO DE ANTICUERPOS I. DE H. EN LOS SUEROS OBTENIDOS ANTES DE LA VACUNACION

	Total	<1:10	1:10— 1:20	1:40— 1:80	1:160— 1:370	1:640— 1:1280	>1:1280
No. de casos	139	65	7	13	18	26	10
Porcentaje	100	46.8	5.0	9.4	12.9	18.7	7.2

sencia de anticuerpos específicos, en título 1:80 o más, asegura la inmunidad estable al virus del sarampión. Partiendo de estas observaciones nosotros consideramos los niños que presentaban anticuerpos antes de la vacunación en título mayor de 1:80 como resistentes, sirviéndonos de control para el estudio comparativo de la reactogenicidad de la vacuna. En el cuadro No. 2 se presenta la incidencia de los síntomas clínicos en el grupo de niños vacunados y contactos en el Hogar Cuna "Z.R."

Entre los niños vacunados se pone de manifiesto una diferencia significativa en la incidencia de las reacciones febriles entre el grupo sin anticuerpos o con anticuerpos hasta

1:80 y las ocurridas en el grupo de título más alto. El número escaso de niños observados en el grupo de los contactos no nos permite hacer una conclusión con bases estadísticas, pero a pesar de ello puede verse que existe una tendencia análoga. Los resultados de las observaciones clínicas en los otros dos Hogares Cunas se presentan en el cuadro No. 3.

Las reacciones febriles en los vacunados y contactos se notaban entre 5 y 14 días después de la vacunación, manifestándose por un aumento de la temperatura predominantemente de 37 a 37.9 grados centígrados durante 2 ó 3 días. Con frecuencia el aumento era simultáneo en las tomas de por la mañana y por la

CUADRO No. 2

OBSERVACIONES CLINICAS EN LOS NIÑOS VACUNADOS Y CONTACTOS EN EL HOGAR CUNA "Z.R."

Grupo	Nivel de Anticuerpos antes de la Vacunación	No. de niños	SINTOMAS CLINICOS							
			Fiebre(*)	Reacción local	Rash	Tos	Coriza	Conjuntivitis	Amigdalitis	Convulsiones
VACUNADOS	Sin Anticuerpos o con título 1:80	37	20	0	1	1	2	1	3	0
	Con Anticuerpos 1:80	31	2	0	0	0	0	0	0	0
CONTACTOS	Sin Anticuerpos o con título 1:80	20	8	—	0	1	1	0	1	0
	Con Anticuerpos 1:80	16	4	—	0	1	0	0	1	1
TOTAL		104	34	0	1	3	3	1	5	1

(\*) Temperatura superior a 37°C.

CUADRO No. 3

OBSERVACIONES CLINICAS EN LOS NIÑOS VACUNADOS Y CONTACTOS EN LOS HOGARES CUNAS "E. O." Y "F. R."

Hogar Cuna	No. de Niños	SINTOMAS CLINICOS							
		Fiebre (*)	Reacción local	Rash	Toa	Coriza	Conjuntivitis	Amigdalitis	Convulsiones
"E. O."	42	16	0	1	1	1	0	0	0
"F. R."	27	14	0	0	0	0	0	0	0
Total	69	30	0	1	1	1	0	0	0

(\*) Temperatura superior a 37°C.

tarde. De los 64 casos con reacciones febriles solamente en 7 tuvo lugar un aumento de 38 a 38.9 grados centígrados, y en un caso ésta fue superior a 39. Este último era un niño contacto con un título de anticuerpos de 1:640 antes de la vacunación, y en él la reacción febril fue acompañada de amigdalitis y convulsiones de corto tiempo. Por lo que teniendo en consideración estos datos clínicos y serológicos creemos que este caso no puede ser relacionado con la vacunación antisarampionosa. En todos los otros niños con el síndrome febril no fue notada indisposición ni trastornos del estado general, no habiendo necesidad de hospitalizar o aislar a ninguno.

El rash se registró en 2 casos, en forma de erupciones atípicas muy escasas que se observaron con no más de 2 días de duración. La amigdalitis fue encontrada en niños con catarro crónico y tenía carácter de una agudización de corto tiempo. Otros síntomas notados en algunos casos fueron de manifestación muy moderada.

En el Hogar Cuna "E.O." coincidió la vacunación con un brote de sarampión. En un tiempo compren-

dido entre 2 y 17 días después de efectuada la vacunación enfermaron 12 niños de los 54 vacunados que se encontraban en contacto con los enfermos, no presentándose más casos en este grupo después de este tiempo, mientras entre los no vacunados (a los cuales pertenecían niños mayores de 4 años), enfermaron 19 más después de dicho período de tiempo.

Debemos aclarar que los 12 niños enfermos después de ser vacunados no estaban incluidos en el análisis de la reactogenicidad de la vacuna antes citada.

2. *Inmunogenicidad de la vacuna (seroconversión)*. El estudio de los sueros pareados en prueba de I.H. mostró que:
  - a) Todos los niños vacunados en los cuales no había anticuerpos antes de la vacunación (título menor de 1:10), los adquirieron, presentándolos la mayor parte de ellos al final del período de observación en título de 1:40-1:80 o más.
  - b) Los niños que presentaron anticuerpos en título 1:10-1:20 antes de la vacunación, respondieron con un aumento no mayor de 8 diluciones, y los que los presentaron en título 1:40-1:80 en el suero prevacunacional res-

pondieron con un aumento no mayor de 4 diluciones (cuadro No. 4).

El título geométrico promedio aumentó de <1:13.5 hasta 1:98.5, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.001$ ). Se estudiaron también 15 niños contactos de los cuales 12 no habían presentado anticuerpos antes de la vacunación (título <1:10) y tres con anticuerpos en título 1:40-1:80. Al final del período de observación 5 de los seronegativos adquirieron anticuerpos y de los tres que ya los

presentaban hubo en uno un aumento de 1:40 hasta 1:160 (cuadro 5).

Nos pareció de interés confrontar el aumento de los títulos de anticuerpos en los vacunados con la incidencia de reacciones febriles, considerando como tales el aumento de temperatura hasta 37 grados centígrados o más constatada aunque fuera en una sola toma. Los resultados de esta confrontación se expresan en el cuadro No. 6, en un sistema de correlación alternativa. El grupo con ausencia de seroconversión estaba

CUADRO No. 4

RESPUESTA SEROLOGICA EN LOS NIÑOS VACUNADOS 24 DIAS DESPUES DE LA VACUNACION EN PRUEBA DE I. H.

	Título de Anticuerpos	No. de Sueros Pareados	DESPUES DE LA VACUNACION							
			<1:10	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
Antes de la Vacunación	<1:10	48	0	2	1	6	20	8	10	1
	1:10	6	0	0	1	1	4	0	0	0
	1:20	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	1:40	6	0	0	0	1	3	2	0	0
	1:80	6	0	0	0	0	2	4	0	0
TOTAL		67	0	2	2	8	30	14	10	1

CUADRO No. 5

RESPUESTA SEROLOGICA EN LOS NIÑOS CONTACTOS 24 DIAS DESPUES DE LA VACUNACION EN PRUEBA DE I. H.

	Título de Anticuerpos	No. de Sueros Pareados	DESPUES DE LA VACUNACION					
			<1:10	1:10	1:20	1:40	1:80	1:60
Antes	<1:10	12	7	1	0	1	3	0
de la	1:40	2	0	0	0	0	1	1
Vacunación	1:80	1	0	0	0	0	0	1
TOTAL		15	7	1	0	1	4	2

CUADRO No. 6

CORRELACION ENTRE LA REACCION FEBRIL Y EL AUMENTO DEL TITULO DE ANTICUERPOS (SEROCONVERSION) EN LOS VACUNADOS

		Reacción Febril		Total
		+	-	
Seroconversión	+	32	24	56
	-	4	7	11
TOTAL		36	31	67

constituido por 11 niños que antes de la vacunación presentaron anticuerpos en título 1:40-1:80. Como puede verse en el Cuadro, la formación de los anticuerpos o aumento del título en respuesta a la vacunación se acompañó de reacción febril en 32 de los 56 que la presentaron (57.1%): reacción febril sin aumento significativo de los anticuerpos se presentó en 4 casos de 11.

DISCUSION

Las vacunas de virus vivo contra el sarampión usadas contemporáneamente poseen una inmunogenicidad alta, pero al mismo tiempo no están totalmente exentas de la capacidad de provocar reacciones secundarias. La incidencia e intensidad de estas reacciones vacunales, de las cuales el síndrome febril es la principal, varía según la cepa, modo de aplicación, combinación de la vacuna con gammaglobulina u otros factores. El estudio controlado de la vacuna viva de la A.C.M. de la URSS preparada con la cepa E.S.M.V. realizado en las condiciones de Cuba, mostró una inmunogenicidad alta y una incidencia de reacciones febriles dentro de lo permisible por el programa de estudio.<sup>8</sup> En cuanto a la duración del período febril e intensidad de las reacciones, ellas eran

bastante moderadas, si lo comparamos con los datos de *Krugman y col.*,<sup>4</sup> según los cuales la inmunización con vacuna Schwartz se acompañaba de 15% de aumento de temperatura superior a 39.5 grados centígrados, y en 5% con rash. En nuestras observaciones no se registró ningún caso con temperatura superior a 39 grados centígrados relacionado con la vacuna y la erupción atípica se encontró en 2 casos (1.4%).

Hasta el momento presente no se conoce exactamente el nivel de anticuerpos necesarios para proteger contra la infección por el virus del sarampión. Existen datos que los niños que han tenido una forma abortiva de la enfermedad por estar bajo la protección de anticuerpos maternos o gammaglobulina, muestran una resistencia estable a padecer de nuevo la enfermedad, teniendo un nivel de anticuerpos de I.H. en título promedio de 1:57.9 en el momento óptimo para investigar los mismos.<sup>10</sup> El título promedio de los anticuerpos I.H. formados en respuesta a la vacunación con la vacuna viva de la A.C.M. de la URSS fue de 1:98.5, presentando la mayor parte de los sueros un título superior a 1:40. Según lo conocido con la infección natural, podríamos pensar que la inmunidad humoral en respuesta a la vacunación sería capaz de proteger

los niños en los siguientes contactos con el virus del sarampión. Es evidente que para una conclusión definitiva es necesario poseer datos de efectividad epidemiológica, los cuales hasta el presente no han sido obtenidos. Nos llama la atención el hecho de la alta frecuencia de anticuerpos contra el sarampión en los sueros de niños sin antecedentes de haber sufrido la enfermedad.

En los Hogares Cuna de La Habana donde fue realizado el estudio, el 53.2% de los niños sin dicho antecedente presentaban anticuerpos, lo cual es una cifra muy alta si la comparamos, por ejemplo, con los porcentajes encontrados en niños de la misma edad investigados en Moscú,<sup>10</sup> Leningrado,<sup>11</sup> Cleveland,<sup>8</sup> Chile<sup>9</sup> y Tahití.<sup>1</sup> Como posible causa de explicación a este hecho podemos citar recientes datos sobre la relación antigénica entre el virus Sincial Respiratorio (RS) y el del sarampión.<sup>2</sup> En el año 1964 se presentó en Cuba una epidemia de procesos respiratorios agudos que afectó principalmente a niños menores de 1 año, cuya etiología fue relacionada con el virus R-S.<sup>3</sup> Actualmente se investiga el problema de la posible participación del virus R-S en la formación de anticuerpos capaces de reaccionar con

antígenos de sarampión en la prueba de I.H.

#### RESUMEN

Se estudió la reactividad e inmunogenicidad de la vacuna viva contra el sarampión de la A.C.M. de la URSS, preparada con la cepa E.S.M.V. en un total de 185 niños, incluyendo 36 contactos, distribuidos en tres Hogares Cuna de La Habana. El estudio mostró que dicha vacuna posee una inmunogenicidad alta asociada con una moderada incidencia e intensidad de las reacciones vacunales, siendo la fiebre la reacción más frecuente.

La respuesta serológica (seroconversión), se puso de manifiesto en todos los niños sin anticuerpos y en la mayor parte de los niños con un título hasta de 1:40-1:80. El título geométrico promedio aumentó como respuesta a la vacunación de <1:13.5 hasta 1:98.5. La seroconversión se acompañó de reacción febril en el 57.1% de los casos. La respuesta serológica fue observada también en los niños contactos.

#### AGRADECIMIENTO:

Los autores agradecen la colaboración del personal de los Hogares Cuna, así como también al Dr. Abelardo Moreno, Director del Zoológico, por facilitarnos los eritrocitos de mono usados en las pruebas.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.—Black, F. L. and Rosen, L.: Patterns of measles antibodies in residents of Tahiti and their stability in the absence of re-exposure. *J. Immunol.* 88: 725-731, 1962.
- 2.—Doggett, J. E.: Anticuerpos del virus sincial respiratorio en los sueros de diferentes regiones. *Bol. ofic. Sanit. Panamer.* 60: 51-56, 1966.
- 3.—Katz, S. L.; Kempe, C. H.; Beak, F. L.; Lepow, M. L.; Krugman, S.; Haggerty, R. J. and Ender, J. F.: Studies on an attenuated measles-virus vaccine. VIII. General summary and evaluation of the results of vaccination. *New Engl. J. Med.* 263: 27-31, 1960.
- 4.—Krugman, S.; Giles, J. P.; Jacobs, A. M. and Friedman, H.: Studies with a further attenuated live measles-virus vaccine. *Pediatrics.* 31: 919-928, 1963.
- 5.—Lepow, M. L.; Gray, N. and Robbins, F. C.: Studies on an attenuated measles-virus vaccine V. Clinical, antigenic and profibrotic effects of vaccine in institutionalized and home-dwelling children. *New Engl. J. Med.* 263: 170-173, 1960.
- 6.—Más, P.; Goyenechea, A. y Moluk, E. D.: Datos para publicar.
- 7.—Meyer, H. M.; Hostetler, D. D.; Bernheim, B. C.; Rogers, N. G.; Lambin, P.; Chasary, A. and Smadel, J. E.: Response of

Volta children to live attenuated measles virus vaccine. Bull. Wld. Hlth. Org. 30: 769-781, 1964.

- 8.—Programa del estudio controlado de la vacuna viva contra el sarampión de la A.C.M. de la URSS para determinación de su reactogenicidad e inmunogenicidad (seroconversión). Moscú, 1966.
- 9.—Ristori, C.; Boccardo, H.; Miranda, M. and Borgoño, M.: A controlled trial of live-virus vaccine against measles in Chile. Bull. Wld. Hlth. Org. 30: 763-768, 1964.
- 10.—Schenter, A. B.: La respuesta serológica en las distintas manifestaciones de la infección con sarampión y en el proceso vacunal, en "Problema de la profilaxis del sarampión y las preparaciones antivirales". pp. 23-25, Moscú, 1966.
- 11.—Schtkina, E. C.; Tregubova, T. V.; Boichuk, M. y Smorodintzev, A. A.: Cambio de la inmunidad humoral en los niños vacunados contra el sarampión. En "Obras del Instituto Pasteur de epidemiología y microbiología", V. 28: pp. 237-256, Leningrado, 1965.
- 12.—Schwartz, A. J. F.: Preliminary tests of a highly attenuated measles vaccine. Am. J. Diseases Children, 103: 216-219, 1962.
- 13.—Togo, Y.: Hemagglutination-inhibition test in the study of measles immunity. Am. J. Hugg. 79: 250-259, 1964.
- 14.—Yablokova, M. L.; Sokolova, T. M.; Dasser, E. M. y Andzhaparidze, O. G.: Algunos aspectos del estudio de la inmunidad vacunal contra el sarampión. El "Problema de la profilaxis del sarampión y las preparaciones antivirales", pp. 31-32, Moscú, 1966.