
Seguridad y Eficacia de las Vacunas contra El Sarampión, La Rubéola y Las Paperas Administradas en Combinación

Dr. Hilton Tróchez, Dr. Manuel Figueroa y Dr. Joseph Iackson

Departamento de Planificación en Salud, Ministerio de Salud Pública.

Departamento de Microbiología, Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

Departamento de Investigación Clínica y Biológica,
The Dow Chemical Co. Zionsville, Indiana, U.S.A.

INTRODUCCIÓN

En años recientes se han desarrollado vacunas a partir de cepas atenuadas del virus del sarampión, la rubéola y las paperas. La eficacia y seguridad de dichas vacunas se ha demostrado en varios estudios (1,2,3). La administración de estas vacunas en combinación reduciría el costo, el número de visitas al médico y las molestias para el paciente.

El presente estudio se hizo para evaluar la seguridad y eficacia de varias combinaciones de vacunas vivas y se llevó a cabo en el Valle de Comayagua, usando las cepas Schwarz del sarampión, la cepa Jeryl Lynn de las paperas y la cepa Cendehill de la rubéola. Estas vacunas se obtuvieron en distintas combinaciones de los Laboratorios de Investigación y Desarrollo de la Salud Humana de la Compañía Dow Chemical (Zionsville, Indiana, U.S.A.)

MATERIALES Y MÉTODOS

Vacunas

Se usaron las siguientes vacunas: la cepa Schwarz viva atenuada del virus del sarampión cultivada en embrión de pollo (Lote SA5579), la cepa Jeryl Lynn del virus vivo y atenuado de las paperas cultivada en tejido de embrión de pollo (Lote JLSS 001), la cepa Cendehill viva atenuada del virus de la rubéola cultivada en células de riñón de conejo (Lote OFO9R). El virus del sarampión se cultivó en los Laboratorios de Producción de Biológicas de la Compañía Dow Chemical en Zionsville, Indiana.

La vacuna contra las paperas se fabricó también en los mismos laboratorios. El virus de la rubéola se obtuvo de la Compañía Recherche et Industrie Therapeutiques SA, Genval, Bélgica, una subsidiaria de los Laboratorios Smith, Kline & French. El placebo que se usó en este estudio fue el medio de cultivo 199 con sus preservativos.

De las vacunas mencionadas se hicieron mezclas bivalentes y trivalentes en viales de una sola dosis, que luego fueron selladas y congeladas a -70°C en

Los laboratorios de producción de Biología de la Compañía Dow Chemical. Se omitió la liofilización para evitar cambios en el título de los virus que podrían alterar los experimentos. Después de las pruebas de esterilidad y seguridad las vacunas se trasladaron en hielo seco a Honduras en donde se mantuvieron a -55°C. Con hielo seco adicional hasta el día de su aplicación. Las vacunas se llevaron al campo de trabajo empacadas en hielo seco y se usaron el mismo día de su envío.

Serología

Los anticuerpos contra el sarampión y la rubéola se determinaron por el método de inhibición de hemaglutinación, usando las técnicas standard ya descritas (4-5). Los anticuerpos contra el virus de las paperas se determinó por la microtécnica de neutralización utilizando células Vero en cultivo (6). Los niños se consideraron susceptibles a cada enfermedad si el título de anticuerpos no era detectable en el suero tomando antes de la inoculación (1:4 para el sarampión 1:8 para la rubéola y sin diluir para las paperas). Se consideró que había seroconversión después de la inoculación cuando se desarrollaban anticuerpos detectables en un niño previamente susceptible.

Población estudiada

Los niños admitidos para este estudio se tomaron de 7 poblaciones del Valle de Comayagua: Ajuterique, Lamaní, Lejamaní, Villa de San Antonio, Flores, Cañe y El Rosario. Hay camino de tierra para llegar a estas poblaciones desde la carretera que conduce a Comayagua, pero en época de lluvia no se puede entrar a algunas de ellas. La mayoría de los niños estaban comprendidos en las edades de 1 a 4 años pero se incluyeron unos pocos niños de mayor edad por insistencia de los padres. Siempre se pidió el consentimiento de los padres para la participación de los niños en el estudio. Un total de 588 niños se apuntaron, tomándoles la primera muestra de sangre al momento de la inoculación con la vacuna. Las muestras se trasladaron el mismo día rodeadas de hielo al Departamento de Microbiología de la Facultad de Ciencias Médicas en donde se separaron los sueros y se guardaron congeladas a -20°C en viales antes de su examen.

Diseño del estudio

Los niños incluidos en el estudio se dividieron aproximadamente en partes iguales para la administración de los siguientes grupos de vacunas:

Lote N ^o	Vacuna		Composición de la Vacuna*		
	Tipo		Sarampión	Rubeola	Paperas
010	(Placebo)		—	—	—
11A	Monovalente		3.1	—	—
11B	Monovalente		—	3.5	—
11C	Monovalente		—	—	3.6
21A	Bivalente		3.1	3.3	
21E	Bivalente		3.2	3.8	
21C	Bivalente		3.9	3.5	
21G	Bivalente		3.9	3.8	
31A	Trivalente		2.9	3.1	3.5
31E	Trivalente		3.0	3.9	4.3
31C	Trivalente		4.2	3.1	3.7
31G	Trivalente		4.0	3.7	3.7
31I	Trivalente		3.1	3.1	4.4
31M	Trivalente		3.1	3.6	4.4
31K	Trivalente		4.1	3.0	4.4
31O	Trivalente		4.6	3.8	4.8

* La cantidad de cada componente se expresa como el \log^{10} del número de unidades infecciosas (TCID₅₀) por dosis. Los valores en la tabla son el promedio de titulación de varios viales en cada lote.

Las vacunas y el placebo se rotularon y empacaron en un sistema doble ciego y de acuerdo con una distribución hecha al azar. Los niños se sangraron e inyectaron sin saber el contenido del vial que se estaba inyectando. Para determinar el efecto del envío y almacenamiento de las vacunas sobre el título del virus de las mismas, se enviaron al campo de trabajo unos pocos viales adicionales junto con los viales usados en el estudio. Después de vacunados los niños, los viales adicionales se remitieron a los Laboratorios Dow para determinar el título del virus.

Observaciones clínicas

Se hicieron visitas a los hogares para observar posibles reacciones a las vacunas. Dichas visitas las hicieron enfermeras o estudiantes de medicina en días alternos desde el 7° hasta el 16° después de la vacunación. Comenzando en el día 21 los niños se observaron a intervalos de una semana hasta el final de la 8ª semana, que fue cuando se obtuvo la segunda muestra de sangre.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La distribución de niños susceptibles y no susceptibles dentro de los diferentes lotes de vacuna y la eficiencia de las visitas clínicas se muestra en la Tabla 1. La mayoría de los niños tuvieron 10 visitas médicas. El porcentaje de niños que no se pudieron encontrar durante las visitas médicas fue de 7.8% y los que no se pudieron sangrar por segunda vez después de las 8 semanas fue de 21.6%.

En la Tabla 2 se muestra el patrón de elevación de temperatura rectal en los diferentes grupos de vacunados. En dicha tabla se puede ver que las vacunas monovalentes (Lotes 11 A, 11B y 11C) muestran un ligero exceso en la frecuencia de elevación de temperatura comparado ya sea con el placebo (Lote 010) o con los niños inmunes en cada grupo de vacunas. Algunos lotes de vacuna combinada muestran frecuencias de elevación de temperaturas aproximadamente equivalentes a las vacunas monovalentes usadas como control, sin embargo los otros lotes de vacuna combinada muestran frecuencias más bajas de elevación de temperatura. Si se consideran las vacunas bivalentes como un grupo, su efecto pirogénico parece menor que los controles monovalentes. Lo mismo se puede decir de los lotes trivalentes. Estos datos indican claramente que no hay aumento del efecto febril cuando las vacunas se dan juntas.

La frecuencia de otros síntomas además de la fiebre se muestra en la Tabla 3. La erupción se reportó raramente en la población bajo estudio, fue tan frecuente en el placebo como en cualquiera de los otros grupos vacunados. Los síntomas más frecuentes eran rinitis, faringitis, linfadenopatía y conjuntivitis. Dichos síntomas se presentaron igualmente en el grupo placebo. La distribución de estos signos entre los niños susceptibles y no susceptibles dentro de los diferentes lotes de vacunas indica que no hay aumento de reactividad cuando las vacunas se dieron en combinación. De todas las comparaciones posibles que se pueden hacer entre los efectos clínicos de los lotes de vacuna (Tabla 3) solamente una vacuna triple muestra una frecuencia más elevada que los controles monovalentes. Se trata de la frecuencia de linfadenopatía en el Lote N^o 31E (84.6%) comparado con el Lote N^o HA (46.4%). Esta comparación aunque es significativa estadísticamente ($\chi^2=3.88$, $p < 0.05$) no indica aumento de reactividad por dos razones: primero, la frecuencia de linfadenopatía en el grupo placebo es de 59.4% y ésto no difiere significativamente de la frecuencia en el Lote N^o 31E. Segundo, los niños susceptibles que recibieron la vacuna triple en el Lote 31E registraron una frecuencia de linfadenopatía de solamente un 30.8%. Esto difiere significativamente ($\chi^2=5.67$, $p < 0.025$) del encontrado en el Lote N^o 31E. Así pues toda la evidencia vista en conjunto indica que la combinación de vacunas no aumenta la frecuencia de reacciones clínicas. Los resultados serológicos se pueden ver en la Tabla 4. Hubieron 13 niños que mostraron respuesta serológica a un virus diferente de aquel contra el cual fueron vacunados (7 contra el virus del sarampión y 6 contra el virus de la rubéola). Cuando se observó que habían estas seroconversiones inesperadas, se revisó la hoja clínica de los niños y se hizo esfuerzo para entrevistar a los padres de nuevo para determinar si los niños habían padecido de alguna enfermedad durante el período del estudio. Esta investigación retrospectiva mostró que 10 habían tenido enfermedad exantemática lo cual podría explicar la conversión serológica durante el período de estudio. Otros dos, del grupo placebo, tenían síntomas no específicos compatibles con una infección viral.

La frecuencia de conversión serológica como respuesta a la vacuna contra la rubéola fue mayor del 90%. La tasa de conversión para el sarampión fue

menor del 90% solamente en dos de los 12 lotes de vacunas combinada. Esta desviación del nivel usual de eficacia está dentro del rango que puede esperarse dado el tamaño tan pequeño de los grupos estudiados. La respuesta a la vacuna contra las paperas fue excelente, las 8 vacunas triples que llevaban componente de paperas mostraron tablas de conversión alrededor del 90%. Es evidente que estas vacunas son tan eficaces cuando se dan juntas como cuando se dan separadas.

En cuanto a la dosis de virus en las vacunas dobles y triples se puede observar (Tabla 4) que aumentando el título de los virus del sarampión y paperas a 10^4 - 4 (Lotes N0. 31k, 310) el porcentaje de inmunes sube hasta el 100%. La respuesta al virus de la rubéola parecía ser más independiente de la dosis dentro de los límites usados (10^3 - 1 a 10^3 - 9).

Los resultados de este estudio son comparables a los obtenidos en un estudio similar hecho por el Instituto Merck para Investigación Terapéutica en San José, Costa Rica (7).

RESUMEN

En el Valle de Comayagua, Honduras, 588 niños de 1 a 4 años se vacunaron con virus vivos atenuados del sarampión, la rubéola y las paperas ya sea en forma monovalente (un solo virus) o en combinación bivalente (sarampión y rubéola) o trivalente (sarampión, rubéola y paperas). También se inyectó un placebo. Los niños se sangraron al momento de vacunación y 8 semanas después. Además los niños se observaron clínicamente durante el mismo período. Los datos clínicos indicaron que no hubo potenciación de síntomas al administrarse las vacunas en combinación. Las pruebas serológicas mostraron que la respuesta inmunológica era tan efectiva cuando las vacunas se daban juntas como cuando se administraban separadamente.

TABLA 1
DISTRIBUCION DE NIÑOS SUSCEPTIBLES (1) EN LOS GRUPOS
VACUNADOS Y NUMERO DE VISITAS CLINICAS POR NIÑOS
EN CADA GRUPO

Tipo de vacuna	Lote de vacuna	Total de niños en cada grupo	Susceptibles en cada grupo (1)	Visitas por niño (4)	
Placebo	010	38	38	8	30
Sarampión	11A	36	31	7	29
Rubcola	11B	38	30	10	28
Paperas	11C	37	26	10	27
Vacunas Bivalentes (2)	21A	37	23	6	31
	21E	38	25	8	30
	21C	36	24	7	29
	21G	37	26	9	28
Vacunas Trivalentes (3)	31A	35	16	9	26
	31E	37	17	5	32
	31C	35	16	8	27
	31G	38	24	6	32
	31I	37	15	8	29
	31M	37	18	9	28
	31K	36	17	5	31
	310	36	17	7	29

(1) Susceptibles, es decir sin anticuerpos detectables contra el virus inyectado.

(2) Sarampión-Rubéola

(3) Sarampión-Rubeola-Paperas

(4) Número de niños a quienes se les hizo menos de 10 visitas o más de 10 visitas.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE LAS VACUNAS

TABLA 2
DISTRIBUCION DE TEMPERATURAS RECTALES
LEIDAS DEL 6º AL 16º DIA DESPUES DE LA VACUNACION

Tipo de vacuna	Lote de vacuna	Número de niños susceptibles	Número de observaciones	Temperaturas observadas			
				100.1-101.0°F	101.1-102.0°F	102.1-103.0°F	103.0°F
Placebo	01O	28	120	3	0	1	0
Monovalentes	11A	23	104	3	2	2	1
	11C	18	88	3	1	1	1
	11B	21	101	4	0		0
Bivalentes	21A	20	85	3	0	0	0
	21E	19	87	4	3	0	0
	21C	19	80	2	2	0	0
	21G	14	62	2	0	1	1
Trivalentes	31A	14	54	2	2	1	0
	31E	11	50	2	0	0	0
	31C	13	54	2	2	0	0
	31G	16	65	3	0	0	1
	31I	12	57	1	1	1	0
	31M	11	52	3	1	0	0
	31K	13	60	4	2	0	0
	31O	13	58	1	2	0	0

* Se reportó sólo el número de niños con temperatura rectal arriba de 100°F.

TABLA 3
DATOS CLINICOS OBSERVADOS EN NIÑOS SUSCEPTIBLES DEL 6º AL 16º DIA DESPUES DE LA VACUNACION
CON VIRUS ATENUADOS DEL SARAMPION, LA RUBEOLA Y LAS PAPERAS SEPARADAMENTE O EN COMBINACION

Signos clínicos	V A C U N A															
	Placebo				Monovalentes				Bivalentes				Trivalentes			
	010	11A	11B	11C	21A	21E	21C	21G	31A	31E	31C	31G	31I	31M	31K	31O
Número de niños susceptibles observados*	32	28	19	20	21	23	21	18	15	13	13	19	13	13	14	14
Erupción	2**	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
Linfadenopatía	19	13	9	9	11	10	11	10	7	11	6	11	4	7	9	6
Conjuntivitis	8	7	6	6	4	9	4	7	4	6	4	6	2	4	8	6
Otitis	3	0	0	2	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	1	0
Coriza	0	1	0	0	3	3	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
Rinitis	20	19	12	15	13	17	14	9	12	8	11	12	10	9	11	11
Faringitis	14	11	10	14	11	9	10	7	7	7	6	10	5	7	11	6
Bronquitis	1	1	1	2	1	1	0	1	2	0	1	2	2	1	1	0
Tos	0	1	1	2	0	0	0	2	1	0	1	0	3	1	1	0
Cefalea	2	1	1	2	0	0	0	2	1	0	1	0	3	1	1	0
Parotitis	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Orquitis	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Artralgia	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Parestesia	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otros	5	6	4	9	4	5	3	3	2	2	4	6	3	2	4	1

* Niños susceptibles, es decir sin anticuerpos contra el virus inyectado.
 ** Número de niños con el sintoma específico.

TABLA 4
RESPUESTA SEROLOGICA A LA VACUNACION CON LOS VIRUS
ATENUADOS DEL SARAMPION, LA RUBEOLA Y LAS PAPERAS,
ADMINISTRADOS SEPARADAMENTE O EN COMBINACION

Tipo de vacuna	Lote de vacuna	SARAMPION			RUBEOLA			PAPERAS		
		Susc.	Conv.	%	Susc.	Conv.	%	Susc.	Conv.	%
		(1)	(2)							
Placebo	01O	29	3	10.3	30	4	13.3	21	0	0.0
Sarampión	11A	22	22	100.0	23	0	0.0	19	0	0.0
Paperas	11C	16	2	12.5	28	2	11.1	16	14	87.5
Rubeola	11B	21	2	9.5	23	22	95.6	15	0	0.0
<i>Bivalentes</i>										
Sarampión y Rubeola	21A	20	17	85.0	22	22	100.0	17	0	0.0
	21E	25	24	96.0	28	26	92.9	16	0	0.0
	21C	20	20	100.0	25	25	100.0	19	0	0.0
	21G	19	19	100.0	20	19	95.0	14	0	0.0
<i>Trivalentes</i>										
Sarampión, Rubeola y Paperas	31A	20	18	90.0	23	22	95.6	19	17	89.5
	31E	25	23	92.0	23	22	95.7	19	19	100.0
	31C	21	21	100.0	22	22	100.0	18	17	94.4
	31G	26	26	100.0	27	27	100.0	25	24	96.0
	31I	22	19	86.5	26	26	100.0	22	22	100.0
	31M	22	20	90.9	24	24	100.0	10	19	95.0
	31K	19	19	100.0	15	15	100.0	20	20	100.0
	31O	23	13	100.0	27	26	96.3	24	23	95.8

- (1) Número d3 niños susceptibles, es decir sin anticuerpos contra el virus en cuestión antes de ser vacunados.
- (2) Serolonversiones número de niños que respondieron serológicamente a la vacuna.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—SCHWARZ, A. J. F.: Preliminary Tests on a highly attenuated measles vaccine. *Am. J. Dis. Children.* 102: 386-389, 1969.
- 2.—HILLEMANN, M. R. BUYNACK, E. B.; WEIBEL, R. F. y STOKES J. live, attenuated mumps virus vaccine. *New Eng. J. ed.*, 278: 227-232, 1968.
- 3.—PRINZIE, A.; HUYGELEN, C; GOLD, J. et al: Experimental live attenuated rubella virus vaccine. *Clinical Evaluation of Cendehill Strain. Am. J. Dis. Child.* 118: 172-177, 1969.
- 4.—ROSEN, L.: Hemagglutination and hemagglutination-inhibition with measles virus. *Virology.* 13: 139-141, 1961.
- 5.—COOPER, L. Z.; MATTERS, B.; ROSENBLUM, J. K. y KRUGMAN, S.: Experience with a modified rubella hemagglutination-inhibition antibody test. *JAMA.* 207: 89-93, 1969.
- 6.—KENNY, M. T.; ALBRIGHT, K. L. y SANDERSON, R. P.: Microneutralization test for the determination of mumps antibody in Vero cells. 20: 371-373, 1970.
- 7.—STOKES, J.; WEIBEL, R.; VILLAREJOS, V.; ARGUEDAS, J.; BUYNACK, E.; HILLEMANN, M.: Tivalent combined Measles-Rubella Vaccine. *JAMA.* 218:57-61, 1971.