

III

INVESTIGACION SOBRE LA VACUNA CONTRA
LA INFLUENZAJUAN RUIZ-GÓMEZ¹

LA PANDEMIA de influenza de 1918-1919 que segó más vidas que la Primera Guerra Mundial e influyó en modo determinante en su terminación, fue un acicate para que los investigadores intensificaran sus estudios para tratar de aislar el agente causal de este padecimiento. No fue hasta 1933 cuando Smith, Andrews y Laidlaw en Inglaterra lograron aislar la primera cepa del virus de la influenza al inocular ardiillas por vía nasal con el exudado faríngeo de un paciente. Debido a que este animal es escaso y difícil de trabajar, el siguiente paso fue tratar de encontrar diferentes huéspedes susceptibles al virus, lográndose la adaptación de éste a ratones y hamsters. Sin embargo, no fue hasta 1940 cuando Burnet encontró el huésped ideal al inocular el virus de la influenza en la cavidad alantoidea de huevos embrionados de gallina, pudiéndose obtener de este modo grandes cantidades de virus. A partir de este momento se empezó a trabajar intensamente en la producción de vacunas, ya que se había observado una relación directa entre el

título de anticuerpos séricos y el estado de inmunidad del individuo.

Las primeras vacunas tenían en su composición a las cepas A y B, pues no hay inmunidad cruzada entre los diversos tipos virales o entre las variantes antigénicas.

Al aparecer, en 1946 un nuevo tipo de virus que reunía ciertas características similares a las del tipo A, pero difería en otras, se introdujo inmediatamente en las vacunas, y a esta nueva cepa se le designó con la sigla A 1. Al tener una misma vacuna varios antígenos, se observó que la protección inducida por ésta, dependía de la similitud antigénica de las cepas vacunales con el virus prevalente en la comunidad y sólo tenía valor absoluto contra los subtipos responsables de la infección.

Cuando en 1957 hizo su aparición en el orbe una nueva mutante del tipo A a la cual se designó con el nombre de asiática o A 2, también se incluyó en las vacunas, llegando a contener algunas de ellas hasta cinco cepas diferentes de los virus de la influenza. Sin embargo, poco tiempo después los tipos A y A 1 fueron eliminados de ellas, ya que se observó que después del año 1946 no habían casos de in-

¹ Laboratorio de Virología. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

fluencia producidos por el tipo A y desde 1957 con el tipo A 1. Por lo tanto en la actualidad las vacunas contienen solamente cepas del tipo A 2 y B y en algunos países europeos sólo tienen el subtipo A 2/Hong Kong y B.

La gran mayoría de las vacunas contra la influenza están hechas de líquidos alantoideos y amnióticos de embriones de pollo infectados con estos virus; es por este motivo que las primeras vacunas contenían gran cantidad de material no viral, produciendo reacciones indeseables en los sujetos vacunados. Además los virus de la influenza son tóxicos *per se*, pudiendo causar algunos síntomas a su administración, tales como malestar general, escalofrío, fiebre e induración en el sitio de la inyección. Muchos de estos problemas se han eliminado al purificar estas vacunas separando los virus de otros componentes.

La totalidad de las vacunas que están en el comercio contienen virus muertos a pesar de ser éstos poco antigenicos; los que contienen virus vivos están aún en experimentación.

Las vacunas contra la influenza, a pesar de su indiscutible utilidad no han obtenido hasta hoy la aceptación que les corresponde, debido en primer lugar a su poca antigenicidad y a que ésta descende rápidamente, por lo cual hay que revacunar periódicamente y, en segundo lugar, a un problema que no es propio de la vacuna, o sea las frecuentes mutaciones que experimenta el virus de la influenza y que dan origen a nuevas cepas antigénicamente diferentes a las ya conocidas.

Como se señaló en el primer trabajo, para la presente investigación se estudió la respuesta de anticuerpos en 459 individuos que recibieron una vacuna trivalente siendo el grupo control 457 sujetos que recibieron un placebo. El 71.6% de las 916 personas que entraron en el estudio eran menores de los 15 años.

Se tomaron muestras de sangre de cada uno de los individuos que entraron en el estudio para conocer los títulos de anticuerpos inhibidores de la hemoaglutinación (AIH) contra las cepas A 2/Hong Kong, A 2/Japonesa y B/Grandes Lagos antes de la aplicación del producto. Cinco días más tarde y conociendo que el individuo tenía un título de AIH menor de 1:8 por lo menos a uno de los antígenos estudiados, se aplicó la vacuna o el placebo. La selección de individuos que recibirían uno u otro producto, se llevó a cabo por el método aleatorio simple autoponderado (tanto el vacunado como el control, tenían igual edad, estrato socioeconómico y títulos de AIH menores de 1:8 para los mismos antígenos).

Tanto la vacuna como el placebo fueron suministrados por los Laboratorios Hoechst. La vacuna contenía 200 C.C.A. de A 2/Singapur, 300 C.C.A. de A 2/Hong Kong y 200 C.C.A. de B/Lee. El placebo fue solución salina fisiológica. Tanto la vacuna como el placebo tenían la misma presentación y fueron aplicados por vía subcutánea en volúmenes de 0.5 ml por medio de pistola de aire comprimido.

Al mes de haberse aplicado los productos, tanto a los vacunados como a los controles se les tomó sangre para conocer el título de AIH. La prueba de inhibición de la hemoaglutinación se llevó a cabo por medio de microtécnica en placas desechables de leucita.

El porcentaje de individuos que después de la vacunación mostraron elevación en el título de anticuerpos a cada una de las cepas de virus estudiada, estuvo en relación directa con el título de anticuerpos previos a la inmunización. Cuando el título era de menos de 1:4, hubo un alto porcentaje de individuos que mostraron una elevación en dos o más diluciones, llegando a ser hasta del 100% con la cepa A 2/Hong Kong. Este porcentaje descendió conforme aumentó el título de anticuerpos previos, hasta que al llegar a 1:64 no hubo ningún sujeto con elevación en dos o más dilucio-

nes. Sin embargo, en muchos individuos que no presentaron elevaciones al cuádruplo o más, la vacuna actuó como refuerzo, ya que se observaron elevaciones de una dilución en los individuos vacunados. El mayor porcentaje de sujetos que mostró elevación solamente al doble se observó contra la cepa Hong Kong en los que tenían un título previo de AIH de 1:8 y para las cepas Japonesa y Grandes Lagos en los que tenían 1:16. Los porcentajes descendían hacia los títulos menores y mayores; en los primeros, debido a que la gran mayoría había aumentado su título al cuádruplo o más y en los segundos a que el título era tan alto que no había respuesta a la vacuna. En ambas cepas A 2 hubo un pequeño porcentaje de aumentos en una dilución cuando los títulos previos a la vacunación fueron de 1:128 (tabla I). En los grupos de individuos

TABLA I

PORCENTAJE DE INDIVIDUOS QUE PRESENTARON ELEVACION EN EL TITULO DE AIH DESPUES DE LA APLICACION DE UNA VACUNA TRIVALENTE CONTRA LA INFLUENZA.* RELACION CON EL TITULO PREVIO DE ANTICUERPOS

Títulos Previos	Hong Kong		Japonesa		Grandes Lagos	
	Doble	Cuádruplo o más	Doble	Cuádruplo o más	Doble	Cuádruplo o más
<4	0.0	100.0	5.4	89.1	16.9	62.4
4	25.0	68.8	23.1	70.8	16.9	74.6
8	41.5	37.0	38.5	45.7	43.2	45.0
16	39.4	15.5	40.8	21.1	43.8	14.0
32	25.4	4.9	30.0	12.5	20.0	10.0
64	16.7	0.0	19.2	0.0	11.1	0.0
128	3.3	0.0	8.3	0.0	0.0	0.0
256	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
512	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

* Berigrip.

que había recibido el placebo, se encontró elevación al cuádruplo o más en cuatro casos para la cepa Hong Kong, para la Japonesa en 10 y para la de Grandes Lagos en 24.

Al comparar la respuesta inmunológica a la vacuna en los diferentes grupos de edad, se observó que para la cepa Hong Kong y Japonesa había un mayor porcentaje de seroconversión en los niños menores de 9 años; en cambio, para la cepa Grandes Lagos, el mayor porcentaje se encontró en los individuos de más de 15 años. Estos aumentos fueron en aquellos que tenían títulos previos menores de 1:16. En las personas que tenían títulos de 1:16 a 1:64 antes de la vacunación, la elevación para las tres cepas fue mayor en los niños menores de 4 años (tabla II).

Considerando negativos aquellos individuos que tenían anticuerpos a un título de 1:8 o menos antes de la vacu-

nación, la respuesta a los tres antígenos fue variable. En 70 casos que originalmente eran triple negativos, después de la vacunación 70% fue triple positivo, 24.3% fue positivo a dos de los antígenos, en 2.8% a sólo uno y 1.4% continuó siendo negativo a los tres virus. En los individuos que eran negativos a dos de las cepas, 3.7% lo continuaron siendo, 22.3% fue negativo a un virus y 74.0% se hicieron positivos. Cuando los sujetos en estudio fueron negativos o solamente una de las cepas virales, en 89.7% hubo seroconversión. Los 26 individuos que tenían títulos de 1:16 previos a la vacunación para uno o varios de los antígenos, continuaron siendo todos ellos seropositivos (tabla III).

Al comparar la respuesta a la vacuna en los diferentes estratos socio-económicos, se encontró que había una mayor respuesta en los individuos con mejor nivel de vida. En los sujetos

TABLA II

PORCENTAJE DE INDIVIDUOS QUE PRESENTARON ELEVACION EN EL TITULO DE AIH DESPUES LA APLICACION DE UNA VACUNA TRIVALENTE CONTRA LA INFLUENCIA.* RELACION CON EL TITULO PREVIO DE ANTICUERPOS Y CON LA EDAD

Cepas de virus	Título previo	Edades en años			
		0 a 4	5 a 9	10 a 14	15 a 79
Hong Kong	<16	61.9	60.9	30.0	46.3
	16 — 64	6.8	6.5	2.1	6.0
	>64	0.0	0.0	0.0	0.0
Japonesa	<16	80.4	78.1	67.8	64.4
	16 — 64	33.3	8.8	8.3	20.0
	>64	—	0.0	0.0	0.0
Grandes Lagos	<16	46.1	61.3	67.8	67.8
	16 — 64	33.3	11.8	18.2	7.7
	>64	—	—	0.0	—

* Berigrip.

TABLA III

RESPUESTA INMUNOLOGICA A UNA
VACUNA TRIVALENTE CONTRA LA
INFLUENZA.* RELACION CON EL
ESTADO INMUNOLOGICO PREVIO

<i>Sin anticuerpos contra**</i>	<i>Porcentaje de individuos con respuesta inmunológica.*** Después de la vacunación contra:</i>			
	<i>Ningún virus</i>	<i>Un virus</i>	<i>Dos virus</i>	<i>Tres virus</i>
Tres virus	1.4	2.8	24.3	70.0
Dos virus		3.7	22.3	74.0
Un virus			10.3	89.7

* Berigrip

** Títulos de 1:8 o menos

*** Títulos de 1:16 o más

triple negativos, hubo elevación a los tres antígenos inoculados en 92.3% de los de la clase media alta, en 88.3% de los del estrato medio bajo y en 73.2% de la clase baja. En la clase

socioeconómica baja, se observó que 2.4% continuó siendo triple negativo, 4.9% siguió negativo a dos de los antígenos y 19.5% solamente a una de las cepas después de la vacunación. En contraste, en las clases media baja y alta, no quedó después de la aplicación de la vacuna ningún triple o doble negativo; sin embargo, el porcentaje que continuó siendo negativo a un antígeno fue de 11.7% en los de clase media baja y del 7.7% en los de la clase media alta (tabla IV).

El porcentaje de individuos que fue triple positivo después de la vacunación, independientemente de si antes de la inmunización eran negativos a uno, dos o tres antígenos fue de 80.6% en la clase socioeconómica baja, de 86.2% en los de clase media baja y de 87.5% en los de media alta.

TABLA IV

RESPUESTA INMUNOLOGICA A UNA VACUNA TRIVALENTE CONTRA
LA INFLUENZA.* RELACION CON EL ESTADO INMUNOLOGICO
Y ESTRATO SOCIOECONOMICO

<i>Situación socio-económica</i>	<i>Sin anticuerpos contra**</i>	<i>Porcentaje de individuos con respuesta inmunológica*** después de la vacunación contra:</i>			
		<i>Ningún virus</i>	<i>Un virus</i>	<i>Dos virus</i>	<i>Tres virus</i>
Baja	Tres virus	2.4	4.9	19.5	73.2
	Dos virus	—	3.0	25.4	71.6
	Un virus	—	—	9.8	90.2
Media baja	Tres virus	0.0	0.0	11.7	88.3
	Dos virus	—	5.2	17.9	76.9
	Un virus	—	—	4.0	96.0
Media alta	Tres virus	0.0	0.0	7.7	92.3
	Dos virus	—	5.3	15.8	78.9
	Un virus	—	—	9.5	90.5

* Berigrip

** Títulos de 1:8 o menos

*** Títulos de 1:16 o más.

Las complicaciones observadas durante un mes después de la aplicación de la vacuna o placebo, no mostraron diferencias significativas al comparar ambos grupos (tabla V).

TABLA V

REACCIONES INDESEABLES OBSERVADAS DURANTE UN MES EN EL GRUPO VACUNADO Y CONTROL DESPUES DE LA APLICACION DE LA VACUNA O PLACEBO

<i>Reacciones indeseables</i>	<i>Grupo vacunado</i>	<i>Grupo control</i>
Fiebre	19	18
Cefalalgia	17	12
Prurito local	1	1
Eritema local	0	0
Induración	5	5
Mialgias	12	20
Exantema	0	1
Malestar general	16	16
Otras	21	18

La vacuna estudiada llena los requisitos que tienen las vacunas contra la influenza de virus muerto y de acuerdo con el Comité del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos recomendamos la aplicación de ella a personas de edad avanzada o de cualquier edad que tengan alguna enfermedad crónica debilitante tal como padecimientos cardiovasculares, especialmente estenosis mitral, arteriosclerosis e hipertensión primordialmente con insuficiencia cardíaca, en padecimientos broncopulmonares crónicos como asma, bronquitis, fibrosis quística, bronquiectasia, fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar y tuberculosis pulmonar avanzada, así como en diabéticos, embarazadas y niños pequeños desnutridos.

IV

PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN DE EPIDEMIAS DE INFLUENZA

RAFAEL ALVAREZ-ALVA¹

LAS EPIDEMIAS de influenza tienen algunas características especiales. Entre otras podrían mencionarse las siguientes:

Su rápida difusión, que ocasiona que en poco tiempo puedan invadir países

muy lejanos entre sí, circunstancia favorecida por la rapidez actual de las comunicaciones en el mundo; la variedad de tipos y subtipos que las pueden originar y la frecuente superposición de los brotes producidos por uno u otro tipo de virus.

Las características mencionadas han orientado las investigaciones epidemio-

¹ Académico numerario. Departamento de Medicina Preventiva, Instituto Mexicano del Seguro Social