

EVALUACION DE LA VACUNA COMBINADA ATTENUVAX-VIRUELA EN CHILE

Dres. José Manuel Borgoño¹ y Rosa Greiber,² y E. Heras,³ B. Carrillo,³ G. Solari³ y F. Concha³

Se describen cinco experiencias realizadas en niños chilenos con miras a evaluar la vacuna combinada attenuvax-viruela, mediante la observación de las reacciones clínicas y dérmicas y las respuestas serológicas a dicha vacuna y a otras administradas por separado.

Introducción

La investigación virológica e inmunológica en el campo de las vacunas contra el sarampión ha llevado a la elaboración de nuevas vacunas vivas más atenuadas, que provocan menos reacciones clínicas, conservando su excelente poder inmunogénico. Simultáneamente, se han logrado importantes avances en la combinación de estas vacunas con el virus vaccinal (vacuna antivariólica). Todos estos logros son de especial interés práctico para los servicios de salud de Chile ya que deben mantener programas de vacunación contra ambas enfermedades dada la situación epidemiológica del país.

Se llevó a cabo un estudio de las reacciones clínicas provocadas por la vacuna combinada attenuvax-viruela, comparándolas con las provocadas por cada vacuna usada independientemente, y se midió la frecuencia con que se producen los diferentes tipos de reacciones dérmicas al componente antivariólico de la vacuna, en niños susceptibles y en niños vacunados anteriormente con vacuna antivariólica y que presentaban cicatriz. Además, se midió la frecuencia y tipo de reacciones dérmicas al revacunar con va-

cuna antivariólica mediante la técnica de multipuntura a niños que habían recibido dos meses antes la vacuna combinada. Se estudió asimismo la respuesta serológica producida por la vacuna combinada y por cada una de las vacunas administradas separadamente mediante la reacción de inhibición de la hemaglutinación.

Material

Se usaron la vacuna combinada liofilizada y premezclada attenuvax-viruela (lote 285 de los Laboratorios Merck) y la vacuna antivariólica liofilizada "dryvax" (lote 286-106 de los laboratorios Wyeth).

La potencia de la vacuna antivariólica usada por vía intradérmica con inyector a presión es menor que la que se usa para la técnica de multipuntura; el contenido de virus vaccinal de la vacuna combinada es $10^{5.6}$ P.F.U.

Los niños vacunados tenían entre uno y cinco años de edad y estaban controlados en los consultorios materno-infantiles del Servicio Nacional de Salud (S.N.S.) de Santiago. La edad media de los niños fue de 1.6 años.

Método

La vacuna combinada se administró con un inyector a presión provisto de una boquilla que provee un espacio de 4 mm entre la piel y el orificio del inyector. Se inyecta cada vez 0.5 ml, de cuya cantidad 0.1 ml se

¹ Jefe de la Sección de Epidemiología del Servicio Nacional de Salud (S.N.S.) de Chile y profesor de medicina preventiva de la Universidad de Chile.

² Epidemiólogo de la Sección de Epidemiología del S.N.S.

³ Enfermera de la Sección de Epidemiología del S.N.S.

deposita intradérmicamente, formándose una pápula, y 0.4 ml penetra a mayor profundidad. La vacuna antisarampionosa sola se administró en forma subcutánea. La vacuna antivariólica sola se inoculó mediante la técnica de multipuntura. Ambas vacunas se diluyeron inmediatamente antes de su uso en agua destilada.

Se observaron diariamente todos los niños vacunados durante 15 días en sus domicilios, mediante enfermeras universitarias que controlaban la evolución del brote de la vacuna antivariólica y las reacciones generales y locales de la vacuna antisarampionosa, midiendo, además, la temperatura rectal diariamente. El estudio se dividió en cinco experimentos, de acuerdo con los diferentes objetivos fijados (anexo I).

Para el estudio serológico se tomaron muestras de sangre antes de la vacunación y 30 días después.

Los criterios de clasificación usados para el brote de la vacuna antivariólica fueron los siguientes:

1) Primovacunación: evolución de la lesión vaccinal por un período de 8 a 14 días con eritema extenso de 2.5 a 5 cm de diámetro y que mantiene entre 10 y 12 días formación de vesícula y pústula con desarrollo de costra.

2) Vaccinoide: alcanza su máxima evolución entre cinco y seis días después de la vacunación y se acompaña de vesícula; el eritema no es tan extenso como en el brote

de primovacunación y decrece rápidamente a partir del sexto día.

3) Reacción de inmunidad: se desarrolla entre el primero y tercer días después de la vacunación; consiste en una pequeña zona de enrojecimiento o induración en el sitio de la vacuna y desaparece rápidamente.

Resultados

Experimento A

Se administró la vacuna combinada, mediante el inyector a presión, a 161 niños con antecedentes negativos de sarampión, vacuna antisarampionosa y vacuna antivariólica; 44 de estos niños se revacunaron dos meses después con vacuna antivariólica sola por la técnica de la multipuntura.

Las reacciones clínicas señalan que la mayoría de los niños vacunados con *attenuvax-viruela* no tuvieron fiebre y que el 47.8% presentó alza febril, que fue superior a 38° C en sólo 1.2% de los casos. Con la vacuna *attenuvax* sola se obtuvieron resultados similares (cuadro 1).

El análisis de los síntomas clínicos no señala diferencia importante entre lo ocurrido en los niños que recibieron vacuna combinada y los que recibieron solamente vacuna *attenuvax*, aun cuando el único caso de neumonía atribuible a una reacción vaccinal se produjo en el grupo de niños vacunados con vacuna combinada (cuadro 2).

Los resultados serológicos indican que

CUADRO 1—Temperaturas rectales máximas observadas en 161 niños vacunados con *attenuvax-viruela* y en 61 vacunados con *attenuvax*, Santiago de Chile, 1969.

Vacuna	No. de niños	Temperatura máxima (°C)	De 5 a 15 días después de la vacunación	
			No. de niños	%
<i>Attenuvax-viruela</i>	161	Menos de 37°	84	52.2
		37-37.9°	75	46.6
		38-38.9°	2	1.2
<i>Attenuvax</i>	61	Menos de 37°	22	36.1
		37-37.9°	35	57.4
		38-38.9°	4	6.5

CUADRO 2—Reacciones clínicas observadas en 161 niños que recibieron vacuna combinada y en 61 que recibieron attenuvax, Santiago de Chile, 1969.

Vacuna	Síntomas respiratorios		Neumonía		Conjuntivitis		Síntomas gastrointestinales		Erupción		Total
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Attenuvax-viruela	33	20.5	1	0.62	1	0.6	4	2.5	10	6.2	161
Attenuvax	11	18.0	—	—	1	1.6	—	—	1	1.6	61

hubo 97.1% de conversión para el virus vacuna en los 139 niños inicialmente susceptibles y 97.2% para sarampión en los 141 inicialmente susceptibles (cuadro 3).

La reacción dérmica positiva se produjo en el 96.9% (156 niños); en 154 hubo brote de primovacuna, y en dos, reacción de inmunidad (cuadro 4).

Los títulos de la reacción de inhibición de la hemaglutinación muestran que, para virus vacuna, la mayoría de los niños presentaron títulos entre 1/32 y 1/64 y, para la vacuna antisarampionosa, entre 1/64 y 1/128, siendo las medias geométricas de los vacunados 33.0 y 53.6, respectivamente.

De esos niños, 44 se revacunaron con vacuna antivariólica por multipuntura dos meses después; las reacciones dérmicas fueron positivas en el 88.6% (cuadro 5). Las

dos reacciones de primovacuna se observaron en niños en los que no hubo brote al recibir la vacuna combinada dos meses antes.

Experimento B

Se vacunaron con attenuvax por vía subcutánea con jeringa 62 niños con historia negativa de sarampión y de vacunación antisarampionosa.

Las reacciones febriles y clínicas se resumen en los cuadros 1 y 2, comparándolas con las provocadas por la vacuna combinada. La respuesta serológica de los 51 niños inicialmente seronegativos fue de 100% (cuadro 3). El título más frecuente fue 1/64 (68% de los casos) y la media geométrica del título de los anticuerpos fue 69.4.

CUADRO 3—Conversión serológica obtenida en niños susceptibles 30 días después de administrarles vacuna combinada, vacuna attenuvax y antivariólica, Santiago de Chile, 1969.

Tipo de vacuna	No. de niños	Conversión		
		No.	%	
Vacuna combinada	a) Sarampión	141	137	97.2
	b) Virus vacuna	139	135	97.1
Attenuvax	51	51	100.0	
Antivariólica	54	50	92.6	

CUADRO 4—Reacción dérmica producida por la vacuna combinada y por la antivariólica sola, Santiago de Chile, 1969.

Vacuna	No. de niños	Reacción de primovacuna	Vaccinoide	Reacción de inmunidad	Sin reacción	% de reacciones positivas
Attenuvax-viruela	161	154	0	2	5	96.9
Antivariólica	60	58	2	0	0	100.0

CUADRO 5—Reacción dérmica en 44 niños revacunados con la vacuna antivariólica dos meses después de recibir la combinada y en 41 niños dos meses después de recibir la vacuna antivariólica, Santiago de Chile, 1969.

Resultado de la revacunación antivariólica						
Vacunación inicial	Reacción de primovacuna- ción	Vaccinoide	Reacción de inmunidad	Falla	% de reacción positiva	No. de niños
Attenuvax-viruela	2	5	32	5	88.6	44
Antivariólica	2	0	39	0	100.0	41

Experimento C

Se vacunaron con vacuna antivariólica desecada por la técnica de multipuntura 60 niños sin antecedentes de vacuna antivariólica. La respuesta serológica de los 54 niños inicialmente susceptibles fue positiva en un 92.6% (cuadro 3). Todos los vacunados presentaron reacción dérmica; 58 tuvieron reacción de primovacuna-
ción y dos de vaccinoide, o sea, hubo un 100% de brote (cuadro 4).

En 41 de estos niños se repitió la vacunación antivariólica por la técnica de multipuntura 60 días después y la reacción dérmica fue la siguiente: en 39 hubo reacción de inmunidad y en dos de primovacuna-
ción y viraje serológico en la primera vacunación (cuadro 5).

Experimento D

Se vacunó con vacuna combinada a 59 niños con cicatriz de vacuna antivariólica y se observaron la reacción dérmica y la febril.

De los 59 vacunados, dos presentaron reacción de primovacuna-
ción; 36 de vaccinoide; 21, de inmunidad; o sea, hubo un 100% de reacciones positivas. Sólo 6.8% de los niños tuvieron temperaturas superiores a 37.1° C, siendo esta alza febril siempre inferior a 38.1° C.

En 20 de estos niños inicialmente positivos serológicamente para sarampión y virus vacuna, se tituló la media geométrica de los títulos de la reacción de inhibición de la hemaglutinación, antes y después de la aplicación de la vacuna combinada, para

conocer la respuesta serológica de refuerzo. Se obtuvo el siguiente resultado:

	Media geométrica	
	Prevaccinal	Posvaccinal
Virus vacuna	11.7	21.1
Virus sarampión	50.2	55.7

Como se puede apreciar, todos tienen el efecto esperado de dosis de refuerzo.

Experimento E

Se vacunó con vacuna antivariólica mediante la técnica de multipuntura a 30 niños sin antecedentes de vacunación contra la viruela; los resultados del brote dérmico se compararon con las reacciones de los grupos que fueron revacunados con la antivariólica en el mismo período.

En el 100% de los 30 vacunados se observó reacción positiva; en 28, de primovacuna-
ción; y en dos, de vaccinoide.

Como se dijo antes, en los 44 niños del grupo A y en los 41 del grupo C en el que se hizo la vacunación por la técnica de multipuntura después de dos meses de recibir la vacuna combinada, un alto porcentaje presentó reacciones dérmicas de inmunidad (88.6% en los niños del grupo A y 100% en los del grupo C).

Resumen

Se realizó un estudio de las reacciones de la vacuna combinada attenuvax-viruela, y se compararon con las provocadas por cada vacuna, independientemente, en niños de uno a cinco años, controlados por consultorios maternoinfantiles del Servicio Nacio-

nal de Salud de Santiago de Chile. Se usaron vacuna combinada liofilizada y premezclada attenuvax-viruela, y vacuna antivariólica liofilizada "dryvax". La vacuna combinada se administró con inyector a presión; la antisarampionosa, en forma subcutánea, y la antivariólica, mediante la técnica de multipuntura.

La nueva vacuna premezclada y combinada attenuvax-viruela administrada con inyector a presión produce reacciones clínicas generales semejantes o más atenuadas que las provocadas por cada vacuna administrada separadamente.

El brote dérmico se produjo en el 96.9% de los vacunados con la vacuna combinada, lo que es un excelente resultado.

No hubo señal de interferencia entre los antígenos a juzgar por las alzas de títulos de las reacciones serológicas para ambos virus en los casos vacunados. El porcentaje de conversión para cada virus fue muy semejante al obtenido al administrar cada vacuna aisladamente y la media geométrica de

los títulos de inhibición de la hemaglutinación también fue muy similar para la vacuna combinada y para cada vacuna administrada aisladamente.

La revacunación antivariólica en niños vacunados dos meses antes con vacuna combinada produjo reacciones dérmicas de inmunidad o de vaccinoide en concordancia con la presencia previa de anticuerpos; se observaron reacciones dérmicas semejantes en niños revacunados con la antivariólica dos meses después de la primovacuna con la misma vacuna. De los experimentos realizados se desprende que la vacuna combinada attenuvax-viruela puede administrarse sin riesgos mediante el inyector a presión, produciendo reacciones clínicas mínimas, excelente respuesta serológica y con considerables ventajas administrativas. Todos estos hechos significan un importante avance en el control de estas enfermedades transmisibles muy especialmente en los países en vías de desarrollo. □

BIBLIOGRAFIA

- Kalabus, F. et al. "Standardization and mass application of combined live measles-smallpox vaccine in Upper Volta". *Amer J Epidem* 86(1), 1966.
- Ristori, C. et al. "Vacunación combinada contra sarampión y viruela". *Bol Ofic Sanit Panamer* 67(4):322-327, 1969.
- Ristori, C. et al. "Estudios clínicos y serológicos con vacuna antisarampionosa viva más atenuada (Moraten) en Chile". *Revista Médica de Chile* (en prensa).
- Weibel, R. E. et al. "Clinical-laboratory experiences with combined dried live measles-smallpox vaccine". *Pediatrics* 37:913-920, 1966.
- Weibel, R. E. et al. "Clinical-laboratory experiences with a more attenuated Ender's measles virus vaccine (Moraten) combined with smallpox vaccine". *Pediatrics* 43(4), 1969.

Evaluation of combined attenuvax-smallpox vaccine in Chile (Summary)

Reactions to combined attenuvax-smallpox vaccine were studied, and were compared with those produced by each type of vaccine separately, in children from one to five years of age, controlled by maternal-child care centers under the National Health Service in Santiago, Chile. Combined freeze-dried and preblended attenuvax-smallpox vaccine and freeze-dried "Dryvax" smallpox vaccine were used. The combined vaccine was jet-injected, while the measles vaccine was administered in the form of subcutaneous injections, and the smallpox vaccine by the multipuncture technique.

The new preblended and combined attenuvax-smallpox vaccine administered by jet injection produces general clinical reactions similar to or milder than those caused by each vaccine when administered separately.

"Takes" were recorded in 96.9 per cent of the children inoculated with the combined vaccine, which is an excellent result.

To judge from the rise in titers in serological tests counts for both viruses in the cases inoculated, there was no evidence of interference between antigens. The conversion rate for each virus closely resembled that ob-

tained when each vaccine was administered separately, and the geometric mean of the hemoagglutination inhibition titers was also very similar for the combined vaccine and for each vaccine administered separately.

Revaccination against smallpox in children inoculated two months earlier with the combined vaccine produced skin reactions of immunity or vaccinoid, consistent with the previous presence of antibodies; similar skin reactions were noted in children revaccinated with

smallpox vaccine two months after the original vaccination with the same vaccine. From the experiments conducted it can be inferred that the combined attenuvax-smallpox vaccine can be administered by jet injection without risk, producing minimum clinical reactions and an excellent serological response, while the administrative advantages are considerable. All these facts imply significant progress in the control of these communicable diseases, especially in developing countries.

Avaliação da vacina combinada attenuvax-varíola no Chile (*Resumo*)

Realizou-se um estudo das reações da vacina combinada attenuvax-varíola e compararam-se suas reações com as de cada uma separadamente, em crianças de 1 a 5 anos, controladas por consultórios materno-infantis do Serviço Nacional de Saúde de Santiago do Chile. Empregaram-se vacina combinada liofilizada e pré-misturada attenuvax-varíola e vacina antivariólica liofilizada "dryvax". A vacina combinada foi administrada com injetor a pressão; a vacina contra o sarampo, por via subcutânea; e a antivariólica, por multipuntura.

A nova vacina pré-misturada e combinada attenuvax-varíola administrada com injetor a pressão produz reações clínicas gerais semelhantes ou mais atenuadas que as provocadas por essas mesmas vacinas administradas separadamente.

A reação dérmica foi observada em 96,9% dos vacinados com a vacina combinada, o que constitui excelente resultado.

Não houve evidência de interferência entre os antígenos a julgar pelas elevações de títulos das reações serológicas para ambos os vírus nos casos vacinados. A percentagem de

conversão para cada vírus foi muito semelhante à obtida com a administração de cada vacina isoladamente e a média geométrica dos títulos de inibição da hemaglutinação foi também muito semelhante para a vacina combinada e para cada vacina administrada isoladamente.

A revacinação antivariólica de crianças vacinadas dois meses antes com vacina combinada produziu reações dérmicas de imunidade ou vacinóides em concordância com a presença prévia de anticorpos; observaram-se reações dérmicas semelhantes em crianças revacinadas com vacina antivariólica dois meses depois da primovacinação com a mesma vacina. Das experiências realizadas, depreende-se que a vacina combinada attenuvax-varíola pode ser administrada sem risco com o injetor a pressão, produzindo reações clínicas mínimas, excelente resposta serológica e com vantagens administrativas consideráveis. Todos estes fatos significam um importante progresso no controle dessas doenças transmissíveis, muito especialmente nos países em vias de desenvolvimento.

Evaluation du vaccin mixte attenuvax-variole au Chili (*Résumé*)

Une étude a été effectuée sur les réactions du vaccin mixte attenuvax-variole en les comparant à celles que provoquent chaque vaccin indépendamment chez les enfants entre un et cinq ans, contrôlées par les services de consultations maternelles et infantiles du Service national de la Santé de Santiago (Chili). On a utilisé un vaccin mixte lyophilisé et mélangé au préalable d'attenuvax-variole, et un vaccin antivariolique lyophilisé "dryvax". Le vaccin mixte a été administré avec un injecteur à pression; le vaccin antirougeoleux sous forme sous-cutanée et le vaccin antivariolique par la méthode à pression multiple.

Le nouveau vaccin mixte attenuvax-variole

mélangé au préalable, administré à l'aide d'un injecteur à pression, produit des réactions cliniques générales analogues ou plus atténuées que celles provoquées par chaque vaccin administré séparément.

L'éruption cutanée se produit chez 96,9% des vaccinés avec le vaccin mixte, ce qui est un résultat excellent.

Il n'a pas été constaté d'interférence parmi les antigènes, à en juger d'après les élévations de titres des réactions sérologiques pour les deux virus dans les cas vaccinés. Les pourcentage de conversion pour chaque virus a été très proche de celui obtenu en administrant chaque vaccin séparément, et la moyenne géométrique

des titres d'inhibition de l'hémo-agglutination a été également très semblable pour chaque vaccin administré séparément.

La revaccination antivariolique chez les enfants vaccinés deux mois auparavant avec le vaccin mixte a produit des réactions cutanées d'immunité ou de vaccinoïde, d'accord avec la présence antérieure d'anticorps; on a enregistré des réactions cutanées analogues chez les enfants revaccinés deux mois après la primovaccination avec le même vaccin. Il ressort des

expériences réalisées que le vaccin mixte attenuvax-variole peut être administré sans risque au moyen de l'injecteur à pression; il produit des réactions cliniques minimales et une réponse sérologique excellente, et présente des avantages administratifs considérables. Tous ces faits constituent un progrès important dans la lutte contre ces maladies transmissibles, particulièrement dans les pays en voie de développement.

ANEXO I

Resumen de los experimentos efectuados para evaluar la vacuna combinada attenuvax-viruela, Santiago de Chile, 1969.

Experimento	No. de niños	0 días	0-15 días	28 días	56 días	
A Sin antecedentes de sarampión, vacunación anti-sarampionosa y antivariólica	161	Extraer 12 cc de sangre. Vacunar con vacuna attenuvax-viruela, 0,5 cc con inyector a presión (lote 285)	Observar lesión local y reacción general	Extraer 12 cc de sangre	Revacunar 40 niños con vacuna antivariólica por multipuntura	Observar reacción local
B Sin antecedentes de sarampión y vacunación antisarampionosa	62	Extraer 12 cc de sangre. Vacunar con attenuvax, 0,5 cc con jeringa (lote 283 A)	Observar reacción general	Extraer 12 cc de sangre		
C Sin antecedentes de vacunación antivariólica	60	Extraer 12 cc de sangre. Vacunar con vacuna antivariólica por multipuntura ("dryvax")	Observar lesión local	Extraer 12 cc de sangre	Revacunar 40 niños con vacuna antivariólica por multipuntura	Observar lesión local
D Con vacunación antivariólica anterior (presencia de cicatriz)	59	Extraer 12 cc de sangre. Vacunar con vacuna attenuvax-viruela, 0,5 cc con inyector a presión (lote 285)	Observar lesión local y reacción general	Extraer 12 cc de sangre		
E Sin antecedentes de vacunación antivariólica.	30				Vacunar 10 niños con vacuna antivariólica por multipuntura, coincidiendo con la revacunación en los experimentos A y C	Observar lesión local