

VACUNACION COMBINADA CONTRA SARAMPION Y VIRUELA

Dres. C. Ristori,¹ H. Boccardo,² J. M. Borgoño² y R. Greiber;² y E. Heras,² B. Carrillo,² A. Ramírez,³ y E. Guzmán⁴

Los experimentos realizados confirman que la vacunación combinada contra el sarampión y la viruela, aplicada con inyector a presión, es un procedimiento del más alto valor tanto por los resultados obtenidos como por las ventajas administrativas que representa en los países en vías de desarrollo.

El avance de la microbiología en los últimos 30 años ha hecho que aumente cada vez más el número de vacunas que los niños deben recibir durante los primeros años de vida para prevenir diferentes enfermedades transmisibles. Esta circunstancia ha llevado a los investigadores y epidemiólogos a estudiar la posible administración simultánea de dos o más vacunas y, así, se viene aplicando, desde hace tiempo, la vacuna triple contra la tos ferina, difteria y tétanos, a la cual se agrega en algunos países la administración simultánea de la vacuna oral contra la poliomielitis. Hasta ahora se había estimado conveniente, sin embargo, no combinar en forma rutinaria antígenos vivos y, de hecho, la mayor parte de las combinaciones en uso son de antígenos muertos, de toxoides con sólo un antígeno vivo o de ambos.

La introducción de la vacuna antisarampionosa a base de virus vivo y atenuado en los esquemas de vacunación, a partir de 1964, y el éxito obtenido con ella han hecho pensar a algunos investigadores, como M. Hilleman y colaboradores, en la posibilidad de estudiar los resultados del uso combinado, en una sola dosis, del antígeno sarampionoso atenuado con la vacuna anti-

variólica. Dada la importancia de estas dos enfermedades, especialmente en los países en vías de desarrollo, en que la mortalidad por el sarampión es elevada y la viruela aún constituye un peligro real o potencial, y en atención a las grandes ventajas administrativas que derivan de su combinación y de la conveniencia de vacunar a los niños casi a la misma edad contra estas dos enfermedades, se decidió realizar una experiencia⁵ que permitiera confirmar los excelentes resultados obtenidos por Hilleman en un grupo reducido de niños en Filadelfia, en 1965, y luego en uno mucho más numeroso en la república del Alto Volta, en 1966.

Interesaba encontrar una respuesta a los siguientes interrogantes: 1) ¿Qué reacciones locales y generales provoca la vacuna combinada y cuál es su intensidad comparada con la que producen estas vacunas administradas aisladamente? 2) ¿Es la respuesta serológica satisfactoria para los dos antígenos o se presenta algún fenómeno de interferencia?

Material y métodos

La experiencia se realizó en la ciudad de Santiago, Chile, usando vacuna liofilizada contra sarampión y viruela.

El título para la vacuna contra sarampión

¹ Jefe del Departamento Técnico de la Dirección General del Servicio Nacional de Salud de Chile.

² Miembro del Subdepartamento de Protección de la Salud del Servicio Nacional de Salud de Chile.

³ Enfermera Jefe del Hospital de Infecciosos, Santiago, Chile.

⁴ Enfermera de Terreno del Area de Puente Alto, Santiago, Chile.

⁵ Además de los autores del trabajo colaboraron en esta experiencia las enfermeras Mercedes Pino, del Area Central, y Elisa Parodi, del Area Sur, Santiago, Chile.

de la cepa Edmonston B es de $10^{2.6}$ TCID₅₀/0.1 ml y para el virus vaccinal de $10^{5.6}$ P.F.U. x/0.1 ml. La vacuna fue inoculada con el inyector a presión, utilizando un dispositivo especial que permite la inoculación de 0.1 ml intradérmica y 0.4 ml subcutánea. El dispositivo consiste en un anillo de material plástico de 0.2 cm de longitud que se adapta a la boquilla del inyector usado para la inoculación subcutánea.

La vacuna antivariólica usada por el método de multipresión tiene una potencia de $10^{8.4}$.

Se planearon con este objeto tres investigaciones:

Experiencia A

Consistía en la vacunación de 150 niños, inscritos en los consultorios maternoinfantiles del Servicio Nacional de Salud de Santiago, todos ellos de bajo nivel socio-económico. Previamente a la vacunación se investigó el antecedente de sarampión o de vacunación antisarampionosa, así como el de vacuna antivariólica, eliminándose todos los casos con historia positiva o dudosa. La distribución de este grupo por sexo y edad puede verse en el cuadro 1.

Enfermeras universitarias controlaron a 150 niños vacunados, en sus domicilios, con el objeto de observar las reacciones locales y generales; se visitaron 98 niños al 5°, 10° y 15° día; y 52, diariamente. A los 150 niños se les extrajo sangre antes de la vacunación y 30 días después para medir la respuesta serológica.

CUADRO 1—Distribución por sexo y edad de los vacunados. Vacunación combinada contra sarampión y viruela con inyector a presión, Chile, 1966-1967.

| Edad (en años) | Hombres | Mujeres | Total |
|----------------|---------|---------|-------|
| menos de 1 | 30 | 32 | 62 |
| 1 | 20 | 19 | 39 |
| 2 | 9 | 8 | 17 |
| 3 | 5 | 5 | 10 |
| 4 | 4 | 3 | 7 |
| 5 | 8 | 7 | 15 |
| Total | 76 | 74 | 150 |

Experiencia B

Se revacunó a 53 niños, inicialmente susceptibles a sarampión y viruela y que recibieron la vacuna combinada, con vacuna antivariólica sola por el método de la multipresión para conocer la respuesta dérmica a esta revacunación.

Experiencia C

Esta tercera experiencia consistió en la vacunación de aproximadamente 55,000 niños con la vacuna combinada, administrada con inyector a presión, para conocer las ventajas de su aplicación en gran escala y adiestrar al personal en la nueva técnica y en el conocimiento de las reacciones clínicas observadas. A los niños vacunados los controla todos el Servicio Nacional de Salud, que es un servicio único en Chile; estos acuden periódicamente a los consultorios del Servicio a cumplir con sus visitas obligadas a médico y enfermera, según una pauta de acuerdo con la edad, de modo que se reconoce y registra inmediatamente cualquier patología que se presente en estos niños.

Resultados

En lo que se refiere a la experiencia A, el control clínico diario de niños durante 15 días demostró que las reacciones locales y generales producidas eran muy similares a las observadas con cada una de las vacunas administradas separadamente en experiencias anteriores.

El aumento de temperatura se presentó entre 6 y 8 días después de la vacunación, siendo su duración media de 3 días y medio. En una experiencia anterior en Chile⁶ con vacuna contra el sarampión sola, la iniciación de la fiebre se produjo a los 5 días y medio y su duración media fue de 3 días y medio.

⁶ C. Ristori et al. "Investigación controlada de vacuna de virus vivo contra el sarampión en Chile". *Bol Ofic Sanit Panamer* 59(6):526-532, 1965.

CUADRO 2—Temperatura rectal máxima (en grados centígrados) registrada durante 15 días de observación. Vacunación combinada contra sarampión y viruela aplicada con inyector a presión, Chile, 1966-1967.

| | Total | Menos de 37° | | 37°-37.9° | | 38°-38.9° | | 39°-39.9° | |
|-------------------------------|-------|--------------|------|-----------|------|-----------|------|-----------|------|
| | | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Vacuna combinada | 52 | 3 | 5.8 | 13 | 25.0 | 24 | 46.1 | 12 | 23.0 |
| Vacuna sarampión ^a | 109 | 22 | 20.2 | 17 | 15.6 | 42 | 38.5 | 28 | 25.7 |
| Controles | 20 | 15 | 75.0 | 3 | 15.0 | 1 | 5.0 | 1 | 5.0 |

^a Grupo de la experiencia referida en "Investigación controlada de vacuna de virus vivo contra el sarampión en Chile". *Bol. Ofic. Sanit. Panamer* 59(6): 526-532, 1965.

Se observó un exantema discreto atribuible a la vacuna contra el sarampión por sus características clínicas en el 18% de los niños vacunados; en la experiencia aludida con esta vacuna sola se observó exantema en el 26.6% de los niños vacunados. Los 98 niños restantes presentaron reacciones semejantes; pero debido a que no se les controló la temperatura diariamente no se incluyeron en el cuadro 2. En este figuran 20 controles que son niños no vacunados de la misma edad y condición socioeconómica.

Seroconversión para sarampión

De los 150 niños vacunados solamente 71 mostraron susceptibilidad serológica inicial al sarampión, a pesar de la encuesta previa cuidadosa de antecedentes que se hizo en cada caso, por lo tanto el estudio de conversión serológica sólo se realizó en ellos.

Como puede verse en el cuadro 3, el porcentaje de conversión para el grupo total fue 76; si se separan los susceptibles iniciales al sarampión, según la edad, en menores y mayores de 1 año, estos porcentajes varían

CUADRO 3—Seroconversión para sarampión (r de inhibición de la hemaglutinación). Vacunación combinada contra sarampión y viruela, Chile, 1966-1967.

| Edad (en años) | Susceptibles iniciales | Conversión | | Falla de conversión | |
|----------------|------------------------|------------|-------|---------------------|------|
| | | No. | % | No. | % |
| menos de 1 | 48 | 31 | 64.5 | 17 | 35.5 |
| 1 y más | 23 | 23 | 100.0 | 0 | 0.0 |
| Total | 71 | 54 | 76.0 | 17 | 23.9 |

apreciablemente observándose que en los menores de un año hubo una conversión de 64.5% y en los mayores de un año de 100 por ciento.

Seroconversión para viruela

De los 150 niños de la experiencia solamente 55 resultaron serológicamente susceptibles a viruela antes de la vacunación; de estos, 47 (85.4%) presentaron conversión serológica para viruela, medida por la inhibición de la hemaglutinación. Los títulos de las reacciones pueden verse en el cuadro 4.

En cuanto a la experiencia B, de acuerdo al criterio de la OMS, de los 53 niños revacunados, 2 (3.77%) tuvieron reacción dérmica de primovacunación, o sea reacción mayor, y 51 (96.23%) reacciones equívocas.

Con respecto a la experiencia C, la vacunación de los 55,000 niños, realizada en diferentes lugares del país, especialmente en las ciudades capital de provincia, demostró la buena acogida que tuvo este procedimiento entre los pediatras y los familiares, aunque en algunos casos de aplicación de la vacuna con el inyector este hacía sangrar muy levemente el sitio inoculado. La vacunación no produjo aumento de las consultas por reacciones intensas y permitió familiarizar y adiestrar al personal con el nuevo método.

El control periódico a que están sometidos los niños inscritos en el Servicio Nacional de Salud permiten asegurar que no se presentaron complicaciones mayores, ni se regis-

CUADRO 4—Título de la reacción de inhibición de la hemaglutinación para sarampión y viruela, 30 días después de la vacunación. Vacunación combinada contra sarampión y viruela, Chile 1966-1967.

| Enfermedad | Total | Título de la reacción | | | | | | | | | | | | | |
|------------|-------|-----------------------|------|-----|------|-----|-----|-----|------|-----|------|-----|------|-----|------|
| | | (—) | | 4 | | 8 | | 16 | | 32 | | 64 | | 128 | |
| | | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % | No. | % |
| Sarampión | 71 | 17 | 23.9 | 1 | 1.4 | 1 | 1.4 | 3 | 4.2 | 15 | 21.1 | 12 | 16.9 | 22 | 31.0 |
| Viruela | 55 | 8 | 14.5 | 7 | 12.7 | 4 | 7.3 | 11 | 20.0 | 9 | 16.4 | 3 | 5.4 | 13 | 23.6 |

traron casos de encefalitis en relación con la vacunación.

Discusión

Los resultados presentados indican que vacunas vivas contra sarampión y viruela premezcladas y liofilizadas pueden ser administradas con excelentes resultados clínicos y serológicos mediante el inyector a presión. Las reacciones locales y generales producidas por la administración combinada de las dos vacunas son semejantes a las producidas habitualmente por cada vacuna administrada en forma separada.

Hubo respuestas serológicas a los dos antígenos, no observándose interferencia. Sin embargo, la conversión serológica para sarampión fue sólo de 76%, cifra más baja que la observada por Hilleman y colaboradores con esta misma vacuna e inferior a la observada con vacuna atenuada contra sarampión utilizada sola.⁷ Estos resultados serológicos varían considerablemente si se analizan por grupos de edad y así es como en los mayores de un año la conversión fue de 100% y en los niños entre 8 y 12 meses sólo de 64.5%, lo que demuestra la conveniencia de utilizar esta vacuna sólo en niños mayores de 1 año.

La combinación sarampión-viruela está indicada no sólo para el lactante, sino también en escolares, especialmente en zonas rurales y aisladas de países que no incluyen la vacunación contra sarampión entre sus programas rutinarios y en que la enfermedad significa un problema grave, dando lugar a

brotos epidémicos distanciados en el tiempo; se destacan además las ventajas administrativas de colocar dos o más vacunas simultáneamente, lo que permite una utilización más racional de los recursos disponibles, especialmente en países en vías de desarrollo que carecen o tienen infraestructuras de salud insuficientes.

La utilización del inyector a presión se justifica en la vacunación simultánea de un importante número de niños. Para la vacunación aislada o de pequeños grupos, se estima de interés estudiar la posibilidad de administrar la vacuna combinada con jeringa y aguja, haciendo una pápula intradérmica y profundizando luego la aguja para colocar el resto de la vacuna subcutáneamente.

Es de importancia destacar que para el uso de estas técnicas se requiere personal adiestrado y con experiencia de campo.

Resumen

Se presenta una serie de tres experiencias destinadas a estudiar la conveniencia de hacer la vacunación simultánea contra la viruela y el sarampión mediante el empleo de antígenos liofilizados (cepa Edmonston B, viva y atenuada en concentración de $10^{2.6}$ TCID₅₀/01 ml para el sarampión, y virus vaccinal en concentración de $10^{5.6}$ P.F.U. × 0.1 ml para la viruela).

La primera experiencia consistió en vacunar a 150 niños, sin antecedentes de sarampión. Los resultados fueron reacciones no más intensas que las provocadas por cada una de estas vacunas colocadas separadamente y una seroconversión para sarampión

⁷ *Ibidem.*

de 64.5% en los menores de 1 año y 100% en los mayores de esta edad. Para virus vacinal, hubo una seroconversión de 85.4 por ciento.

La segunda experiencia consistió en revacunar con vacuna variólica por el método de multipresión a 53 niños inicialmente susceptibles a sarampión y viruela y que habían recibido la vacuna combinada. De estos, 51 tuvieron reacción equívoca y 2 reacción de primovacunación.

La tercera experiencia consistió en la vacunación de aproximadamente 55,000

niños con la vacuna combinada, con inyector a presión. Se obtuvo buena acogida de los pediatras porque no produjo reacciones intensas y permitió además familiarizar al personal con el nuevo método.

Se concluye que la vacunación combinada contra estas dos enfermedades por el método expuesto es un procedimiento del más alto valor, tanto por los resultados obtenidos como por las ventajas administrativas que ella representa en los países en vías de desarrollo, dada la sencillez del procedimiento, el bajo costo y el alto rendimiento. □

BIBLIOGRAFIA

Meyer, H. M., Jr.; Hostetler, D. D., Jr.; Bernheim, B. C.; Rogers, N. G.; Lambin, P.; Chassary, A.; Labusquiere, R., y Smadel, J. E. "Response of Volta Children to Jet Inoculation of Combined Live Measles, Smallpox and Yellow Fever Vaccines". *Bull WHO* 30: 783-794, 1964.

Meyer, H. M., Jr.; Hostetler, D. D., Jr.; Bernheim, B. C.; Rogers, N. G.; Lambdin, P.; Chassary, A.,

y Smadel, J. E. "Response of Volta Children to Live Attenuated Measles Virus Vaccine". *Bull WHO* 30: 769-781, 1964.

Weibel, R. E.; Stokes, J., Jr.; Buynak, E. B.; Hilleman, M. R., y Grunmeier, P. W. "Clinical Laboratory Experiences with Combined Dried Live Measles-Smallpox Vaccine". *Pediatrics* 37: 913-920, 1966.

Combined Measles-Smallpox Vaccination (Summary)

The paper discusses three experiments made to determine the advisability of performing the simultaneous vaccination against smallpox and measles by using lyophilized antigens (attenuated live strain Edmonston B at a concentration of $10^{2.6}$ TCID 50/01 ml for measles and virus vaccine at a concentration of $10^{5.6}$ P.F.U. $\times 0.1$ ml for smallpox).

The first experiment consisted in vaccinating 150 children who had no history of measles or any prior vaccination against either smallpox or measles. The reactions were no more intense than either of these vaccines applied separately would have produced; the serum conversion for measles vaccine was 64.1 per cent in the under 1 year age group, and 100 per cent in those above that age; for the smallpox virus it was 85.4 per cent.

The second experiment consisted in revaccinating 53 children who were initially suscepti-

ble to measles and smallpox and had received the combined vaccine with smallpox vaccine by the multipressure method. Of these, 51 had an equivocal reaction, and 2 a primovaccination reaction.

The third experiment consisted in vaccinating approximately 55,000 children with the combined vaccine, using the jet injector. The procedure was well received by pediatricians because it produced no intense reactions and afforded the personnel the opportunity to become familiarized with the new method.

The conclusion is that the application of combined vaccines against both diseases by the described method constitutes a most useful tool in developing countries owing not only to the good results and administrative advantages obtained, but also to the simplicity of procedure, low cost, and high yield.

Vacina Combinada contra Sarampo e Varíola (Resumo)

Os autores descrevem três experiências sobre a vacinação simultânea contra a varíola e o sarampo com antígenos liofilizados (raça Edmonston B, viva e atenuada na concentração de

$10^{2.6}$ TCID 50/01 ml para o sarampo a vírus vacínico na concentração de $10^{5.6}$ P.F.U. $\times 0.1$ ml para a varíola).

Na primeira experiência, foram vacinadas

150 crianças sem antecedentes de sarampo nem vacinação contra esse doença. A reação observada não foi mais intensa do que a de qualquer uma das vacinações em separado. A soroconversão para o sarampo foi de 64.5% nos menores de 1 ano e 100% nos maiores de 1 ano; e para a varíola, 85.4%.

Na segunda experiência, foram revacinadas contra a varíola, por multipuntura, 53 crianças anteriormente vacinadas, em estado de susceptibilidade, pelo método de vacinação combinada.

Foram observadas 51 reações duvidosas e 2 primovacinações positivas.

Na terceira experiência, foi feita a vacinação combinada, mediante injetor a pressão, de cerca de 55,000 crianças. A operação foi bem recebida pelos pediatras, pois não se observaram reações intensas e o pessoal pôde familiarizar-se com o novo método.

Os autores chegam à conclusão de que a vacinação combinada constitui, no presente caso, método dos mais indicados, por simples, barato, rápido e eficaz.

Vaccination simultanée contre la rougeole et la variole (Résumé)

Les auteurs présentent une série d'expériences destinées à étudier les avantages de la vaccination simultanée contre la variole et la rougeole en utilisant des antigènes lyophilisés (souche Edmonton B, vivante et atténuée en concentration de $10^{2.6}$ TCID 50/01 ml pour la rougeole, et virus vaccinal en concentration de $10^{5.6}$ P.F.U. \times 0.1 ml pour la variole).

La première expérience a comporté la vaccination de 150 enfants sans antécédents de rougeole ni de vaccination antivariolique ou antirougeoleuse. Les résultats ont été des réactions qui n'étaient pas plus intenses que celles provoquées par chacun de ces vaccins administrés séparément et une séroconversion pour la rougeole de 64.5% chez les enfants de moins d'un an et 100% chez les enfants âgés de plus d'un an. En ce qui concerne le virus vaccinal la séroconversion a été de 85.4 pour cent.

La deuxième expérience consistait en une revaccination avec le vaccin variolique, par la

méthode à pression multiple, de 53 enfants initialement susceptibles à la rougeole et à la variole, et auxquels on avait administré le vaccin mixte. Parmi ces enfants, 51 ont eu une réaction incertaine et 2 une réaction de primo-vaccination.

La troisième expérience a consisté en la vaccination de 55,000 enfants environ au moyen du vaccin mixte, avec un injecteur à pression. Elle a été bien accueillie par les pédiatres parce qu'elle n'a pas produit de réactions intenses et qu'elle a permis en outre au personnel de se familiariser avec la nouvelle méthode.

Les auteurs concluent que la vaccination mixte contre ces deux maladies par la méthode exposée présente une utilité certaine, tant en raison des résultats enregistrés que des avantages qu'elle présente sur le plan administratif dans les pays en voie de développement, étant donné la simplicité de la méthode, le faible coût et le rendement élevé.

EL ADMINISTRADOR DE SALUD PÚBLICA Y LA VIVIENDA

El administrador de salud pública deberá sostener vigorosamente el principio de que la evaluación y el mejoramiento de la vivienda y del medio residencial son actividades fundamentales del saneamiento del medio y merecedoras de prioridad. El no tiene por qué limitarse a intervenir en el programa desde el punto de vista sanitario sino que, gracias a la experiencia adquirida en otros estudios estadísticos, podrá y deberá participar en la confección de los formularios, la redacción de las instrucciones, la compilación, la ordenación y el análisis de los datos y la formulación de las conclusiones. ["Evaluación de la salubridad de la vivienda y del medio urbano". *Org Mund Salud Ser Inf Técn* 353:33, 1967; y *Crónica de la OMS* 22(1):11, 1968.]