

Administración intradérmica de vacunas antisarampionosas¹

José Cassio de Moraes,² María Elena León,³
Vanda A. U. F. Souza,⁴ Claudio Panmuti,⁴
Cinzia Trivisanello,⁵ Neal A. Halsey³
y *Ciro A. de Quadros*⁶

El propósito de este estudio fue determinar si la lanceta bifurcada y el cilindro de multipunción son instrumentos adecuados para administrar vacunas antisarampionosas.

Niños de 9 a 11 meses de edad de São Paulo, Brasil, recibieron la vacuna antisarampionosa Biken-Cam 70 (5 000 DICT₅₀/0,5 ml) o la vacuna antisarampionosa Edmonston-Zagreb (7 000 DICT₅₀/0,5 ml) por vía intradérmica, mediante una lanceta bifurcada o un cilindro de multipunción. Estos instrumentos por lo general se usan para administrar la vacuna antivariólica o la BCG. El volumen de vacuna inoculado fue de aproximadamente 0,003 ml. Se determinaron los anticuerpos IgG contra el sarampión con la prueba de inmunosorción enzimática (ELISA) en el momento de la vacunación y 8 semanas después. Los participantes en el estudio fueron examinados 14 días después de la inoculación para detectar posibles reacciones adversas.

En el momento de la vacunación la edad de los niños fue de $9,5 \pm 0,66$ meses (media \pm desviación estándar). Ninguno de los 45 receptores de la vacuna Biken-Cam presentó respuesta serológica. En los 49 receptores de la vacuna Edmonston-Zagreb inmunizados con el cilindro de multipunción la tasa de respuesta serológica (35%) y la concentración media de anticuerpos contra el sarampión (323 mUI/ml) fueron algo mayores a las observadas en los 51 niños que recibieron la misma vacuna administrada con la lanceta bifurcada (26% y 291 mUI/ml, respectivamente). La tasa de síntomas informados después de la vacunación no difirió de manera significativa entre los grupos.

En conjunto, la baja tasa de respuesta serológica tras la inmunización intradérmica con los instrumentos ensayados en este estudio indica que esta vía de administración no es adecuada para la administración ordinaria de vacunas de concentraciones estándar.

La vacuna antisarampionosa comúnmente se administra por vía subcutánea a una dosis de 0,5 ml de concentración estándar, con jeringa y aguja. Se han usado vías no tradicionales de administración, como la inhalación de aerosoles y la aplicación intradérmica, para inmunizar a los niños (1-3). Durante el programa de erradicación de la vi-

ruela, en el Brasil y en varios países africanos se administraron vacunas contra el sarampión y la viruela por vía intradérmica, usando un inyector con una boquilla especialmente modificada para la inoculación intradérmica de vacunas (3, 4).

Otros posibles instrumentos para administrar la vacuna antisarampionosa por vía

¹ Se publica en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 28, No. 3, 1994, con el título "Intradermal administration of measles vaccines".

² Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de São Paulo, São Paulo, Brasil. Dirección postal: Centro de Estudos Augusto Leopoldo Ayrosa Galvão, Departamento de Medicina Social, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, Rua Cesário Motta 112, Pavilhão Conde Lara, 6º andar, CEP-01221, 020 São Paulo, SP, Brasil.

³ Departamento de Salud Internacional, Escuela de Higiene y Salud Pública Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, Estados Unidos de América.

⁴ Laboratorio de Virología, Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, Facultad de Medicina, Universidad de São Paulo.

⁵ Hospital de Funcionarios del Estado, São Paulo, Brasil.

⁶ Organización Panamericana de la Salud, Washington, DC, Estados Unidos de América.

intradérmica son la lanceta bifurcada o vacinostilo, que contribuyó al éxito del programa de erradicación de la viruela (3), y el dispositivo cilíndrico de inoculaciones múltiples o cilindro de multipunción, que se ha usado para administrar la vacuna BCG (5). Estos instrumentos sencillos serían fáciles de usar en las campañas nacionales de vacunación, ya que requirieran un adiestramiento mínimo y es fácil enseñar su manejo a voluntarios. Campañas nacionales de vacunación de ese tipo ya forman parte de las actividades de erradicación del sarampión en los países anglófonos del Caribe (6).

El propósito de este estudio efectuado en São Paulo, Brasil, fue determinar si la administración intradérmica de la vacuna antisarampionosa con lanceta bifurcada o cilindro de multipunción es una opción alternativa aceptable frente a la inoculación subcutánea con jeringa y aguja.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Entre junio y agosto de 1991, niños de 9 a 11 meses de edad se asignaron al azar a recibir vacuna antisarampionosa Biken-Cam o vacuna Edmonston-Zagreb, administradas intradérmicamente con una lanceta bifurcada. En agosto de 1991, un tercer grupo de niños de esa misma edad recibieron la vacuna antisarampionosa Edmonston-Zagreb administrada con un cilindro de multipunción (Japan BCG Laboratory, Japón, 5). En el momento de la vacunación la edad de los niños fue de $9,5 \pm 0,66$ meses (media \pm desviación estándar).

Población del estudio

Una vez obtenido el consentimiento de los padres, se incluyó en el ensayo a lactantes sanos traídos a clínicas para niños sanos en São Paulo. No se consideró elegibles para participar a los niños previamente inmunizados contra el sarampión, a los que no con-

taban con cartilla de inmunización, tenían antecedentes de una infección sarampionosa, sufrían malnutrición indicada por un peso para la edad inferior a 60% de la mediana de referencia (criterios de Gómez, 7) o habían tenido fiebre (temperatura axilar $37,5^\circ\text{C}$) en las 24 horas anteriores a la visita.

Vacunas

La vacuna antisarampionosa de la cepa Edmonston-Zagreb (7 000 DICT₅₀/0,5 ml)⁷ fue producida en el Instituto Zagreb de Zagreb, Croacia. La vacuna Biken-Cam 70 (5 000 DICT₅₀/0,5 ml) provenía del Instituto Oswaldo Cruz (Fiocruz) de Rio de Janeiro, Brasil.

Inmediatamente antes de la administración se reconstituyeron las vacunas con diluyente proporcionado por los fabricantes. No se usó ningún frasco de vacuna más de 3 horas después de la reconstitución. Se administraron las vacunas en la región deltoidea del brazo izquierdo. Después de limpiar la piel con acetona, a los sujetos inoculados con la lanceta se les aplicaron 15 punciones superficiales rápidas con una lanceta bifurcada bañada en la vacuna antisarampionosa reconstituida; los inoculados con el cilindro de multipunción recibieron un solo "toque". Después de la inoculación, se dejó secar la gota de vacuna sobre la piel durante 30 segundos.

Recogida de sangre

Un técnico de laboratorio extrajo 7 ml de sangre de la vena antecubital en el momento de la inclusión de los niños en el estudio y 8 semanas después de la inmunización, con el fin de determinar las concentraciones de anticuerpos antisarampionosos. Como incentivo para que permitieran que sus hijos participaran en el estudio, se entregaron a los padres hemogramas completos y la clasificación del grupo sanguíneo del niño.

⁷ La DICT₅₀ es la dosis infectiva de cultivo tisular 50, en inglés TCID₅₀ (según las siglas de *tissue culture infective dose*).

Serología

Se determinaron las concentraciones de anticuerpos IgG antisarampionosa mediante una prueba de inmunosorción enzimática (ELISA), usando células Vero infectadas con la cepa Toyoshima del virus sarampionoso como fuente del antígeno (8). Los resultados serológicos se estandarizaron, se convirtieron a unidades internacionales y se expresaron en miliunidades internacionales por mililitro (mUI/ml) empleando sueros de referencia internacional proporcionados por el Instituto Nacional de Normalización y Control de Sustancias Biológicas, Hertfordshire, Inglaterra (9). Se derivaron curvas estándar a partir de diluciones seriadas de sueros de referencia con 20, 10, 5, 2 y 1 mUI/ml y se incluyeron en cada tanda de pruebas. Al final del estudio, todos los niños, cualquiera que fuera la seroconversión observada, recibieron una segunda dosis de la vacuna antisarampionosa Biken-Cam (5 000 DICT₅₀/0,5 ml), como la utilizada por el Departamento de Salud del Estado en su calendario ordinario de vacunación subcutánea.

Reacciones adversas

Se programó que los niños participantes fueran traídos a la clínica justo a los 14 días de la inmunización, para averiguar si había habido fiebre, rinitis, tos, exantema o diarrea durante las 2 semanas anteriores. Los niños que no concurrieron a la clínica en la fecha señalada fueron visitados por un médico.

Análisis

Se compararon las características demográficas, la frecuencia de los síntomas posvacunación y la frecuencia de respuestas serológicas ≥ 200 mUI/ml de la población del estudio mediante la prueba de ji cuadrado (χ^2) con corrección de continuidad. Se compararon también las medias de edad, peso y estatura de los niños de cada grupo de inmunización en el momento de la aplicación de la vacuna, junto con sus concentraciones me-

dias de anticuerpos antisarampionosos en mUI/ml antes y después de la vacunación, usando el análisis de varianza unidireccional (ANOVA) o el estadístico *H* de Kruskal-Wallis.

RESULTADOS

Tal como muestra el cuadro 1, recibieron la vacuna antisarampionosa por vía intradérmica un total de 181 niños. En 145 de los niños, se obtuvieron datos completos para el estudio y muestras de sangre recogidas 8 semanas después de la inmunización. La distribución de estos niños según sexo y las medias de edad, peso y estatura fueron similares en los tres grupos de vacunación.

Ninguno de los que recibieron la vacuna Biken-Cam mostró una respuesta inmunológica positiva (cuadro 2). Hubo respuestas positivas entre los niños que recibieron la vacuna Edmonston-Zagreb y, si bien la diferencia no fue significativa, los inoculados con el cilindro de multipunción presentaron una tasa de respuestas serológicas algo más alta que los inoculados con la lanceta bifurcada. Los niños inoculados con el cilindro de multipunción también presentaron mayores concentraciones medias (323 mUI/ml) que los que recibieron la misma vacuna con la lanceta bifurcada (291 mUI/ml) ($P = 0,02$). Sin embargo, en conjunto, de los que recibieron la vacuna con el cilindro de multipunción y la lanceta bifurcada solo 35 y 25%, respectivamente, presentaron posteriormente concentraciones protectoras de anticuerpos (≥ 200 mUI/ml). Las respuestas en niños y niñas fueron similares.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de vacunación respecto a tasas de síntomas informados en la visita a la clínica 14 días después de la inoculación (cuadro 3).

DISCUSIÓN

La administración intradérmica de vacunas antisarampionosas con la lanceta bifurcada y el cilindro de multipunción indujo tasas de respuestas serológicas más bajas que

CUADRO 1. Características de los niños participantes en el estudio, agrupados según la cepa de vacuna recibida y el instrumento usado para la inoculación (DE = desviación estándar)

	Administración intradérmica de		
	Vacuna Edmonston-Zagreb con		Vacuna Biken-Cam con lanceta bifurcada
	Lanceta bifurcada	Cilindro de multipunción	
No. de vacunados	61	61	59
No. incluido	51	49	45
% varones	52,9	44,9	53,3
Media (DE) de edad (meses)	9,5 (0,7)	9,4 (0,7)	9,6 (0,8)
Media (DE) de pesos (kg)	9,3 (1,7)*	8,6 (2,9)	8,7 (2,5)
Media (DE) de estatura (cm)	68,2 (14,6)	66,0 (17,3)	65,1 (29,2)

* Solo corresponde a 50 niños.

CUADRO 2. Respuestas serológicas de los niños participantes en el estudio, agrupados según la cepa de vacuna recibida y el instrumento usado para la inoculación (entre paréntesis, intervalo de confianza del 95%)

	Administración intradérmica de		
	Vacuna Edmonston-Zagreb con		Vacuna Biken-Cam con lanceta bifurcada
	Lanceta bifurcada	Cilindro de multipunción	
No. incluido	51	49	45
Concentraciones posvacunación de anticuerpos (ELISA)			
% ≥ 100 mUI/ml	33	55	0
% ≥ 200 mUI/ml	26	35	0
Media de concentración de anticuerpos antes de la vacunación	1,8 (0,2 a 3,4)	1,6 (0,2 a 3,0)	4,0 (2,5 a 5,5)
Concentración media después de la vacunación	291,2 (93,4 a 489,0)	323,1 (155,8 a 488,4)	0,44 (0,0 a 1,3)

CUADRO 3. Posibles efectos secundarios notificados en los niños participantes en el estudio durante las dos primeras semanas después de la vacunación, agrupados según la cepa de vacuna recibida y el instrumento usado para la inoculación

	Administración intradérmica de		
	Vacuna Edmonston-Zagreb con		Vacuna Biken-Cam con lanceta bifurcada
	Lanceta bifurcada	Cilindro de multipunción	
No. de vacunados	61	61	59
No. incluido	51	49	45
% con fiebre	8	19	22
% con rinitis	24	26	31
% con tos	14	23	24
% con exantema	16	15	16
% con diarrea	6	8	4

las observadas en niños inmunizados por vía subcutánea con dosis estándar de las vacunas. Ninguno de los niños que recibieron la vacuna Biken-Cam respondió y solo 26–35% de los niños a quienes se administró la vacuna Edmonston-Zagreb intradérmicamente presentaron concentraciones protectoras de anticuerpos. En un estudio efectuado en Kenia (10), también se hallaron tasas bajas de seroconversión después de la administración con lanceta bifurcada de una vacuna antisarampionosa de la cepa Attenuvax.

La explicación más probable de las bajas tasas de respuesta a la administración intradérmica es la dosis pequeña (aproximadamente 0,003 ml) de vacuna administrada. Si bien niños sin vestigios de anticuerpos maternos han sido inmunizados con dosis bajas, incluso de 20 DICT₅₀ de vacuna antisarampionosa, la dosis comúnmente recomendada es de 3 000 DICT₅₀ (11). Estimamos que con la lanceta bifurcada administramos de 30 a 42 DICT₅₀ de vacuna.

Los niños incluidos en nuestro estudio tenían de 9 a 11 meses de edad y muy probablemente presentaban cierta concentración baja de anticuerpos maternos que interfería con la dosis mínima de vacuna. En estudios en países en desarrollo se ha comprobado que los anticuerpos maternos reducen o bloquean la respuesta de anticuerpos a las vacunas antisarampionosas hasta los 11 meses de edad (12). Si se aumentara de 10 a 1 000 veces la concentración de virus en la vacuna podrían ser eficaces la lanceta bifurcada o el cilindro de multipunción. (Con la lanceta se podrían inocular alrededor de 2 000 DICT₅₀ si se usara una vacuna con una concentración de $10^{5.4}$ DICT₅₀/0,5 ml. No obstante, habría que tener cuidado de que no se administrara involuntariamente una dosis estándar de 0,5 ml de una vacuna de este tipo, ya que las vacunas más concentradas pueden ser nocivas y se ha interrumpido su producción) (13, 14).

En cuanto a los síntomas a veces asociados con las reacciones adversas, las tasas similares de esos síntomas encontradas en los tres grupos del estudio probablemente reflejan la alta tasa inicial de otras enfermedades

en la población estudiada. Las tasas de respuestas serológicas y concentraciones medias geométricas de anticuerpos ligeramente más altas observadas en los niños inmunizados con el cilindro en comparación con los vacunados con la lanceta bifurcada pueden obedecer a que con el cilindro de multipunción se inocula un volumen mayor de vacuna.

La tasa más baja de respuestas posteriores a la inoculación con la vacuna Biken-Cam (en comparación con la Edmonston-Zagreb) no se puede atribuir a un problema de conservación (puesto que ambas vacunas habían sido mantenidas en el mismo refrigerador) o a la técnica de aplicación (ya que todos los niños fueron inoculados por uno de los autores). La razón podría relacionarse con las características de la cepa Edmonston-Zagreb que, según indicaron varios estudios, produce una respuesta superior a las provocadas por las cepas Biken-Cam (15) y Schwarz (15–18) en condiciones similares de aplicación (dosis, edad y forma de administración).

CONCLUSIÓN

Las bajas tasas de respuestas serológicas después de la inmunización intradérmica con los instrumentos ensayados en este estudio indican que esta vía de administración no es adecuada para la administración ordinaria de vacunas de concentraciones estándar.

REFERENCIAS

1. Sabin AB, Flores Arechiga A, Fernández de Castro J, et al. Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine: I. different results with undiluted human diploid cell and chick embryo fibroblast vaccines. *JAMA* 1983; 249:2651–62.
2. Sabin AB, Flores Arechiga A, Fernández de Castro J, et al. Successful immunization of children with and without maternal antibody by aerosolized measles vaccine: II, vaccine comparisons and evidence for multiple antibody response. *JAMA* 1984; 251:2363–71.
3. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jesek P, Ladnyi ID, eds. *Smallpox and its eradication*. Geneva: World Health Organization; 1988.

4. Millar JD, Roberto RR, Wulff H, et al. Smallpox vaccination by intradermal jet injection. I, introduction, background and results of pilot studies. *Bull World Health Organ* 1969; 41:749-760.
5. *International Symposium on BCG vaccine, Frankfurt (Main)*. Basel/Munchen/New York: Karger; 1971. (Symposium Series in Immunobiology Standards, vol. 17, pp 295-302).
6. Make measles history. *Expanded Program on Immunization (EPI) News*. 1991;13(3):2.
7. Gómez F, Galván RR, Frenk S, Muñoz J, Chávez R, Vázquez J. Mortality in second and third degree malnutrition. *J Trop Pediatr* 1956; 2:77-83.
8. Souza V, Pannuti CS, Sumita LM, Albrecht P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for measles antibody: A comparison with haemagglutination inhibition, immunofluorescence and plaque neutralization tests. *Rev Instit Med Trop São Paulo* 1991; 33:32-36.
9. Job JS, Halsey NA, Boulos R, et al. Successful immunization of infants at 6 months of age with high dose Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:303-11.
10. Kok PW, Kenya PR, Ensering H. Measles immunization with further attenuated heat-stable measles vaccine using five different methods of administration. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1983; 77:171-176.
11. Preblud SR, Katz SL. Measles vaccines. En: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders; 1988.
12. Halsey NA, Boulos R, Mode F, et al. Responses to measles vaccines in Haitian infants 6 to 12 months old. Influence of maternal antibodies, malnutrition, and concurrent illnesses. *N Engl J Med* 1985; 313:544-549.
13. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization: safety of high-titer measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67: 357-361.
14. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization: measles. *Wkly Epidemiol Rec* 1993; 15:14-15.
15. Berry S, Hernández H, Kanashiro R, et al. Comparison of high titer Edmonston-Zagreb, Biken-CAM and Schwarz measles vaccines in Peruvian infants. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11:822-827.
16. Markowitz LE, Bernier RH. Immunization of young infants with Edmonston-Zagreb measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:809-812.
17. Whittle HC, Mann G, Eccles M, et al. Effects of measles vaccination of infants aged 4-5 months. *Lancet* 1988;1:963-966.
18. Gendrel D, Garin D, Dutally C, et al. Immunization of young infants with high doses of Schwarz measles vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7: 523-525.

ABSTRACT

Intradermal Administration of Measles Vaccines

The aim of the study reported here was to determine if bifurcated needles or multiple puncture cylinders would prove suitable for administration of measles vaccines.

Children 9 to 11 months old in São Paulo, Brazil, were assigned to receive either Biken-Cam 70 (5 000 TCID₅₀/0.5 ml) or Edmonston-Zagreb (7 000 TCID₅₀/0.5 ml) measles vaccine intradermally with a bifurcated needle or a multiple puncture cylinder. These devices are usually used to administer smallpox or BCG vaccine. The volume of vaccine inoculated was approximately 0.003 ml. Measles IgG antibodies were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at the time of vaccination and 8

weeks later. The study participants were examined 14 days after inoculation for possible adverse reactions.

Overall, the children's average age was 9.5 ± 0.66 months at vaccination. None of the 45 recipients of Biken-Cam vaccine responded serologically. The 49 Edmonston-Zagreb vaccine recipients immunized with the multiple puncture cylinder had a somewhat higher serologic response rate (35%) and mean concentration of measles antibodies (323 mIU/ml) than those 51 who received the same vaccine administered with the bifurcated needle (26% and 291 mIU/ml, respectively). The rates of reported symptoms after vaccination did not differ significantly among the groups.

Overall, the low serologic response rates following intradermal immunization with the devices tested in this study indicate that this route of administration is not suitable for routine administration of standard-titer vaccines.