

Vacunación Simultánea con BCG y Vacuna Antivariólica en Recién Nacidos*

H. T. LIN

En este estudio, llevado a cabo en Taiwan en 696 niños recién nacidos, se trata de determinar si la vacuna antivariólica y la BCG se pueden administrar a la vez a los recién nacidos, con el fin de economizar personal, tiempo y dinero, sobre todo en los países en vías de desarrollo.

A medida que, los procesos patológicos se han ido conociendo, ha resultado evidente que cierto número de enfermedades infecciosas pueden evitarse mediante la inmunización en la tierna infancia. Ejemplos de esto son la viruela, la tuberculosis, tos ferina, difteria, tétanos y poliomielitis. Así, pues, los niños se vacunan ahora contra varias enfermedades durante un lapso relativamente corto a partir del nacimiento, y las autoridades de salud pública vienen prestando atención constante a estos programas de vacunación. A ello se debe la apremiante necesidad de coordinar las diversas clases de vacunación, a fin de acortar el tiempo de administrarla, así como el número de comparecencias en los centros de salud.

Desde hace tiempo, se tiene la impresión de que algunas de estas vacunaciones pueden hacerse al mismo tiempo y de este modo economizar personal, tiempo y dinero. En los países en vía de desarrollo, donde los medios, incluso el personal y fondos de servicios de salud, son más bien limitados, tal procedimiento es muy conveniente. La coordinación de las vacunaciones antivariólica y BCG será un paso en este sentido, ya que la mejor época para administrar ambas son los primeros meses de vida. Si esta coordinación fuera posible, la vacunación BCG se aprovecharía de la popularidad de la antivariólica,

establecida desde hace muchos decenios en la gran mayoría de los países.

De un análisis extenso de las publicaciones al respecto, Moller (1) dedujo que "hay opiniones contradictorias en cuanto al efecto de la vacunación simultánea con BCG y vacuna antivariólica. En general, y sobre una base teórica, la opinión es contraria a este procedimiento, mientras que los pocos especialistas que han investigado el asunto en la práctica dicen haber obtenido resultados satisfactorios, sin complicación alguna". No obstante, admiten que "se sabe poco en cuanto a los efectos de la vacunación simultánea o combinada de las vacunas BCG y antivariólica", y ponen de relieve que "dentro del propósito experimental de los estudios efectuados hasta ahora, no se han tenido en cuenta los principios estadísticos esenciales, por ejemplo: no hubo grupo de control adecuado, ni exclusión sistemática de criterios tendenciosos en la lectura e interpretación de los resultados".

Recientemente, Kawasaki (2) y Huang (3) hicieron experimentos con animales e, independientemente, llegaron a la conclusión de que la vacunación simultánea con BCG y vacuna antivariólica de los cobayos, da resultados inmunológicos similares a los obtenidos mediante la vacunación con BCG o vacuna antivariólica por separado, y que

Director, Centro de Control Antituberculoso de Taipei, Taiwan.

* Se publica en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*.

no produce neutralización de los antígenos ni un incremento de complicaciones.

Shimokawa (4) efectuó un estudio de un número relativamente reducido de lactantes menores de año y medio, en el cual utilizó vacunas BCG antivariólica desecadas; y llegó a la conclusión de que, bien las vacunas fuesen administradas simultáneamente en combinación o por separado, los resultados no diferían de los obtenidos cuando se efectuaba cada vacunación en forma independiente con las mismas clases de vacuna.

Moodie y Cheng (5) estudiaron los efectos de la vacunación simultánea con BCG y vacuna antivariólica, que ambos habían estado administrando desde 1952, a más de 300.000 recién nacidos en Hong Kong, sin que se registrara contratiempo alguno, y concluyeron que "la vacuna BCG no causa ningún efecto en la reacción o índice de preñamiento de la vacuna local antivariólica y, por otra parte, la conversión de Mantoux y las complicaciones de la BCG se comparan en forma no desfavorable con los resultados obtenidos en otras partes del mundo donde la situación económica es menos adversa".

Debido a que los estudios mencionados ofrecían ciertas desventajas desde el punto de vista estadístico, la investigación actual se hizo con arreglo a directrices bastante distintas, pues se concedió atención especial a la evaluación de la alergia tuberculínica postvacunal, a las reacciones a la revacunación antivariólica y a la posible interacción de la vacunación con BCG y la vacunación primaria antivariólica.

Materiales y métodos

Población objeto de estudio

La población objeto de estudio consistió en niños recién nacidos en las siguientes salas de maternidad u hospitales de la ciudad de Taipei, Taiwan, entre el 25 de abril y el 28 de julio de 1962:

1) Hospital Provincial de Maternidad y Ginecología de Taipei.

2) Sala de maternidad del Hospital de la Universidad Nacional de Taiwan.

3) Sala de Maternidad del Hospital Militar 801.

Los lactantes con un peso corporal inferior a 2.500 g., los que padecían de eczema o los que tenían una temperatura superior a los 37,5° C. no fueron vacunados. La vacuna se administró con el consentimiento de las madres, y a las 24 horas, como mínimo, después del nacimiento.

Propósito experimental

La población objeto de estudio se dividió en los tres grupos siguientes:

- a) vacunación simultánea con BCG y vacuna antivariólica;
- b) vacunación antivariólica nada más; y
- c) vacunación con BCG exclusiva

El plan de vacunación se dispuso de modo que la misma clase de vacunación se llevó a cabo a la vez en cada uno de los hospitales durante una semana (dos visitas semanales por hospital y vacunación), a fin de que fuese equitativa la distribución de los tres métodos de vacunación en las tres instituciones participantes.

Técnica de vacunación y vacunas empleadas

Vacunación con BCG. Se administró, por vía intradérmica en la región deltoidea del brazo izquierdo, 0,1 ml. de vacuna líquida de BCG al 0,5 mg./ml. preparada recientemente (que no tuviera más de dos semanas). Se utilizaron seis lotes de BCG. El recuento viable de estos lotes dio los siguientes valores: 28,5; 23,3; 22,9; 26,1; 4,8 y 6,3 $\times 10^6$.

Vacunación antivariólica. Durante todo el período del estudio se empleó vacuna líquida, lote No. 292B, que fue producida el 12 de marzo de 1962 y se mantuvo refrigerada a menos de 8°C. El mismo lote se utilizó también en la revacunación de observación ulterior a las 12 semanas. La vacuna se administró por el método de escarificación en la inserción deltoidea del brazo derecho. Después

de depositar dos gotas de vacuna sobre la piel, se hacían dos escarificaciones lineales, de 3 mm. de longitud y separadas por un espacio de 2 cm., con una aguja de costura. La revacunación de efectuó mediante la misma técnica, salvo que el punto elegido fue en la cara exterior del muslo izquierdo.

Prueba de tuberculina. Se administraron, por inyección intradérmica, 5 UT de PPD RT 23 con "Tween 80". Se hizo la lectura después de 72 horas, y se midió y registró la extensión de la reacción.

Plan de observación ulterior

La observación ulterior consistió en el examen de lesiones de vacuna antivariólica pasados 7 días y de lesiones de vacuna de BCG pasadas 4 y 12 semanas, prueba de tuberculina y revacunación (o vacunación) antivariólica a las 12 semanas, con la consiguiente lectura de reacciones a la tuberculina, una vez transcurridas 72 horas, y observación de la reacción a la revacunación antivariólica (o vacunación) a los 3 y a los 7 días. En cada visita, se palpó la región axilar del lado vacunado, en busca de posibles dilataciones de la glándula linfática, y se prestó asimismo atención a las posibles complicaciones.

La observación a los 7 días y a las 4 semanas se hizo en visitas a domicilio, mientras que la observación a las 12 semanas se hizo en la clínica, la que se solicitó por escrito de los padres que llevasen a sus hijos a la consulta. Sólo se visitó a domicilio a los que no comparecieron.

Personal

En lo posible, todas las vacunaciones se hicieron inmediatamente después del nacimiento y por la misma enfermera que, después, llevó a cabo la prueba de tuberculina y la revacunación (o vacunación) antivariólica, hizo la lectura de las reacciones a la tuberculina y observó la reacción local a la revacunación antivariólica a las 12 semanas. Las observaciones a los 7 días y a las 4 semanas

estuvieron a cargo de otra enfermera. Un médico supervisó la totalidad del estudio y, a petición de las enfermeras, examinó a los niños en cuanto a posibles complicaciones.

En el momento de la lectura de la reacción a la tuberculina, la enfermera ignoraba el método de vacunación seguido, con lo cual se excluyó cualquier parcialidad involuntaria en dicha lectura.

Análisis de material

Durante el trimestre comprendido entre el 25 de abril y el 28 de julio de 1962, nacieron 1.394 niños en los tres hospitales elegidos. De dichos niños no fueron vacunados 293, bien porque la madre se opusiera o por tener insuficiencia de peso; los 1.101 restantes fueron objeto de vacunación de uno de los tres tipos. En el Cuadro 1 figura la distribución de niños por hospital y tipo de vacunación.

En el Cuadro 2 se indica el número de niños vacunados, por residencia y elección para visitas domiciliarias. Todos los niños que vivían en la ciudad de Taipei habían de ser objeto de observación ulterior, mientras que, de los que residían fuera de la ciudad, tan sólo los de los pueblos vecinos eran objeto de visitas domiciliarias. Así, pues, de los 1.101 niños vacunados, 317 no eran elegibles para visita a domicilio y, de los 784 restantes, 88 no pudieron ser localizados, por lo cual, la observación ulterior se efectuó en un 88,8 % de los niños. Los 696 restantes fueron visitados satisfactoriamente pasada una semana y constituyeron los principales sujetos de la presente investigación.

En el Cuadro 3 se hallan los datos en el momento de la vacunación a partir del nacimiento. Sólo 9 niños fueron vacunados antes de que transcurrieran 24 horas de su nacimiento; la gran mayoría (83,9 %) fueron vacunados entre las 24 y las 96 horas de nacer. No hay diferencia significativa alguna entre los tres grupos de vacunación en cuanto a la distribución de niños por el lapso de tiempo transcurrido después del nacimiento.

CUADRO 1 — Número de niños nacidos y vacunados en cada uno de los 3 hospitales, por clase de vacunación.

Hospital	No. de nacidos	No. de vacunados				No. de no vacunados
		Total	BCG y anti-variólica simultáneas	Antivariólica	BCG	
Universidad Nacional de Taiwan	479	395	140	104	151	84
Militar 801	483	432	157	154	121	51
De maternidad	432	274	77	82	115	158
Total	1.394	1.101	374	340	387	293

CUADRO 2 — Número de niños vacunados, por residencia y elección para visita a domicilio.

Residencia	No. de vacunados	Número de elegidos para visita a domicilio			No. de no elegidos para visitas a domicilio
		Total	Localizados	No localizados	
Ciudad de Taipei	631	629	554	75	2
Alrededores de la ciudad.	470	155	142	13	315
Total	1.101	784	696	88	317

CUADRO 3 — Número y porcentaje de niños vacunados, por lapso de tiempo pasado desde el nacimiento, y clase de vacunación.

Momento de la vacunación	Total		Simultánea		Antivariólica		BCG	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Dentro de las 24 hrs.	9	1,3	5	2,0	2	1,0	2	0,8
De 24 a 48 hrs.	254	36,5	99	39,4	68	34,0	87	35,5
De 49 a 96 hrs.	329	47,4	111	44,3	96	48,0	122	49,8
Pasadas 96 hrs.	104	14,8	36	14,3	34	17,0	34	13,9
Total	696	100,0	251	100,0	200	100,0	245	100,0

La edad y paridad de las madres no acusó diferencias de importancia entre los tres grupos de vacunación.

Por una razón u otra, fue inevitable la pérdida de contacto con una pequeña proporción de niños, entre las distintas fases de la observación ulterior. En el Cuadro 4 figuran los niños que fueron objeto de observación ulterior a intervalos diversos, con respecto a los tres grupos de vacunación. Llegado el momento de efectuar dicha observación a las 12 semanas, se había perdido el contacto con 82 niños. En el Cuadro 5 constan las razones de dicha pérdida.

Resultados

Vacunación antivariólica

En el Cuadro 6 se indica el número y porcentaje de niños cuya vesiculación ocurrió a la semana y, con respecto a los que tenían vesículas, figura también el número de lesiones en los grupos simultáneo y antivariólico. Se observa que 61 niños, de los 251 (24,3%) del grupo simultáneo, y 43, de los 200 (21,5%) del antivariólico, no acusaron prendimiento alguno, mientras que alrededor de un tercio de ambos grupos tuvo una lesión, y el resto dos.

En el Cuadro 7 aparece la distribución, por tamaño, de las lesiones de vacunación antivariólica positivas al cabo de una semana. Puede observarse que los grupos simultáneo y antivariólico acusan una distribución casi idéntica, con un tamaño medio de 7,38 y 7,09 mm., respectivamente, y una diferencia in-

significante desde el punto de vista estadístico.

Vacunación con BCG

Como puede verse en el Cuadro 8, los grupos simultáneo y BCG muestran la misma pauta de distribución en cuanto al tamaño de la lesión producida por la vacunación BCG, y su media de extensión es de 4,95 y 5,19 mm., respectivamente, cuya diferencia carece de importancia estadística. Excepción hecha de los casos en que la vacuna antivariólica inicial no prendió en el grupo simultáneo, los de prendimiento previo tampoco son distintos en grado significativo del grupo BCG, en la distribución, por tamaño, de las lesiones de BCG y en la media de extensión de las mismas. En ambos grupos, la mayoría de las lesiones se encontraban en la fase de induración, y algunas de ellas tenían una pequeña pústula.

En el Cuadro 9 se halla la distribución de las lesiones de BCG por tamaño, a las 12 semanas, para ambos grupos. Se advierte fácilmente que la distribución es similar y que las medias respectivas no difieren en exceso. Comparado con los resultados a las 4 semanas, el tamaño medio de las lesiones de BCG se redujo poco más o menos en 1,1 mm. en ambos grupos y casi todas las lesiones han llegado a la fase de cicatrización.

Prueba de la tuberculina

En el Cuadro 10 y en la gráfica se indica la distribución de frecuencia de la reacción a la tuberculina, a las 12 semanas, de los tres

CUADRO 4 — Número de niños objeto de observación ulterior a los 7 días, 4 semanas y 12 semanas, por clase de vacunación.

Momento de la observación	Simultánea	Antivariólica	BCG
7 días	251	200	—
4 semanas	242	—	245
12 semanas	225	175	214

CUADRO 5 — Número de niños con los cuales se perdió el contacto en la observación ulterior a las 12 semanas, por razones y clases de vacunación.

Razón	Total	Simultánea	Antivariólica	BCG
Defunción	2	1	1	—
Traslado de familia	8	4	2	2
Fueron objeto de vacunación antivariólica o BCG durante el período intermedio	16	3	7	6
Negativa de los padres a la revacunación antivariólica	4	1	3	—
Enfermedades no relacionadas con la vacunación	6	3	1	2
Ausentes de Taipei	3	1	1	1
No localizados	43	13	14	16
Total	82	26	29	27

CUADRO 6 — Resultados de la vacunación antivariólica al cabo de una semana.

Grupo	Total de niños		Con vesiculación				Sin vesiculación	
			Una lesión		Dos lesiones			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Simultáneo	251	100,0	78	31,1	112	44,6	61	24,3
Antivariólico	200	100,0	75	37,5	82	41,0	43	21,5

$$\chi^2 = 2,35; 0,368 > P > 0,223.$$

CUADRO 7 — Distribución de las lesiones de vacunación antivariólica positivas, por tamaño, al cabo de una semana.

Tamaño de la lesión (diámetro en mm.)	Total de lesiones		Una lesión	Dos lesiones	
	No.	%		Lesión I	Lesión II
A. Vacunación simultánea					
0-1	0	0	0	0	0
2-3	3	1,0	0	1	2
4-5	41	13,6	11	13	17
6-7	123	40,7	40	42	41
8-9	103	34,1	24	43	36
10-11	21	7,0	3	8	10
12-13	9	3,0	0	4	5
14-15	1	0,3	0	1	0
16-17	1	0,3	0	0	1
Total.	302	100,0	78	112	112

Media: 7,39; desviación estándar: 2,00; error estándar de la media: 0,12.

B. Vacunación antivariólica					
0-1	0	0	0	0	0
2-3	1	0,4	0	1	0
4-5	43	18,0	12	17	14
6-7	97	40,6	34	28	35
8-9	81	33,9	26	31	24
10-11	16	6,7	3	5	8
12-13	1	0,4	0	0	1
Total.	239	100,0	75	82	82

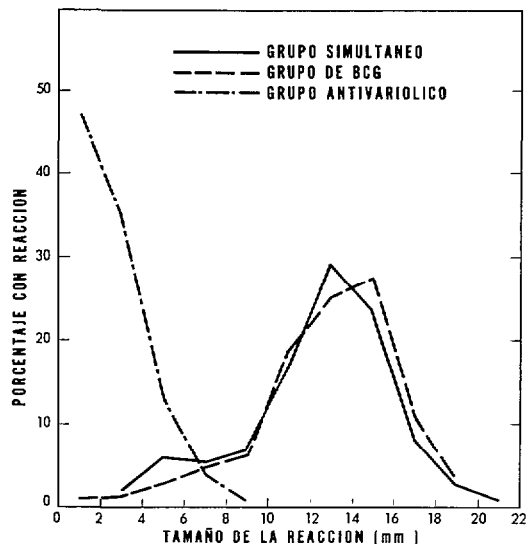
Media: 7,09; desviación estándar: 1,74; error estándar de la media: 0,11.

$$t (A \text{ y } B) = 1,86; 0,10 > P > 0,05.$$

grupos de vacunación. Hay una diferencia manifiesta entre la pauta de distribución de los dos grupos en que se empleó la vacuna BCG y la del grupo antivariólico; mientras que el simultáneo y el BCG indicaron una normal distribución unimodal casi idéntica; todas las reacciones en el grupo antivariólico fueron de magnitud inferior a 10 mm., variando la gran mayoría entre 0-1 y 2-3. La media de la extensión de las reacciones a la tuberculina fue de 11,94 y 12,19 mm. para los grupos simultáneo y BCG, respectivamente.

Excepción hecha de los casos del grupo

Distribución de las reacciones a la tuberculina, por tamaño, a las doce semanas.



simultáneo sin prendimiento previo, los que prendieron en la vacunación antivariólica inicial tampoco acusaron diferencia significativa con respecto al grupo BCG, lo mismo en cuanto a la distribución de reacciones por tamaño que en cuanto a tamaño medio (Cuadro 10).

Reacción local a la revacunación antivariólica

Como se dijo ya, todos los lactantes del grupo simultáneo, y del antivariólico fueron revacunados contra la viruela a las 12 semanas, al mismo tiempo que se les hizo la prueba de la tuberculina. Sin embargo, para la evaluación del resultado de la revacunación antivariólica se dividieron en dos categorías: los que respondieron satisfactoriamente a la vacunación inicial inmediata al nacimiento, y los que no tuvieron lesión primaria en dicha ocasión.

Casos de prendimiento previo satisfactorio

En el Cuadro 11 figuran el número y porcentaje de niños en quienes se produjo vesiculación y, con respecto a éstos, el número de lesiones, a los 7 días, de la respuesta a la

CUADRO 8 — Distribución de las lesiones BCG, por tamaño, a las 4 semanas.

Tamaño de la lesión (diámetro en mm.)	Grupo simultáneo				Grupo BCG (3)	
	Total (1)		Casos de prendimiento de la vacunación antivariólica inicial (2)			
	No.	%	No.	%	No.	%
0-1	0	0	0	0	1	0,4
2-3	48	19,8	36	19,7	44	18,0
4-5	138	57,2	108	59,1	134	54,7
6-7	32	13,2	22	12,0	31	12,6
8-9	9	3,7	5	2,7	17	6,9
10-11	10	4,1	7	3,8	10	4,1
12-13	3	1,2	3	1,6	6	2,5
14-15	2	0,8	2	1,1	1	0,4
16-17	0	0	0	0	0	0
18-19	0	0	0	0	1	0,4
Total	242	100,0	183	100,0	245	100,0
Media	4,95		4,93		5,19	
Desviación estándar	2,20		2,25		2,48	
Error estándar de la media	0,14		0,17		0,16	

$$t(1 \text{ y } 3) = 1,17; 0,30 > P > 0,20.$$

$$t(2 \text{ y } 3) = 1,16; 0,30 > P > 0,20.$$

CUADRO 9 — Distribución de las lesiones BCG, por tamaño, a las 12 semanas.

Tamaño de la lesión (diámetro en mm.)	Grupo simultáneo (1)		Grupo BCG (2)	
	No.	%	No.	%
0-1	0	0	0	0
2-3	58	32,6	54	31,4
4-5	110	61,8	107	62,2
6-7	10	5,6	11	6,4
Total	178	100,0	172	100,0
Media	3,96		4,00	
Desviación estándar	1,11		1,13	
Error estándar de la media	0,08		0,09	

$$t(1 \text{ y } 2) = 0,33; 0,80 > P > 0,70.$$

más niños con vesiculación y un considerable número de los mismos con eritema, a los 3 días. En el Cuadro 12 se indica la distribución de las reacciones por tamaño, es decir, vesiculación y eritema, a los 3 y a los 7 días, del grupo simultáneo y del antivariólico por separado. Puede observarse que alrededor de la mitad de la vesiculación y casi todo el eritema habían desaparecido al séptimo día, y que la distribución de vesiculación y eritema, por tamaño, a los 3 y a los 7 días, de ambos grupos, indica casi la misma pauta; en los casos en que la vesiculación persistió entre los días tercero y séptimo incluso, aumentó de tamaño.

Casos sin prendimiento previo

revacunación a las 12 semanas, en el grupo simultáneo y en el antivariólico. Se advierte fácilmente que sólo 6 niños del primer grupo y 3 del segundo tuvieron vesiculación a los 7 días. No obstante, en ambos grupos hubo

Si bien las lesiones de niños en esta categoría se consideran también como de revacunación, las producidas en tales circunstancias representan, en realidad, un prendimiento primario. En el Cuadro 13 se indican el nú-

CUADRO 10 — Distribución de las reacciones a la tuberculina, por tamaño, a las 12 semanas.*

Tamaño de la reacción (diámetro en mm.)	Grupo simultáneo				Grupo antivariólico		Grupo BCG (3)	
	Total (1)		Casos de prendimiento de la vacuna anti- variólica inicial (2)					
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0-1	0	0	0	0	83	47,4	2	0,9
2-3	3	1,5	3	1,8	62	35,4	3	1,4
4-5	13	5,8	11	6,5	22	12,6	6	2,8
6-7	12	5,3	9	5,3	7	4,0	11	5,1
8-9	15	6,7	11	6,5	1	0,6	14	6,5
10-11	40	17,8	27	15,9	0	0	39	18,2
12-13	65	28,9	52	30,6	0	0	54	25,3
14-15	52	23,1	38	22,3	0	0	58	27,2
16-17	18	8,0	12	7,0	0	0	21	9,8
18-19	6	2,7	6	3,5	0	0	6	2,8
20-21	1	0,4	1	0,6	0	0	0	0
Total	225	100,0	170	100,0	175	100,0	214	100,0
Media	11,94		11,90				12,19	
Desviación estándar	3,45		3,59				3,43	
Error estándar de la media	0,23		0,27				0,23	

$$t(1 \text{ y } 3) = 0,76; 0,50 > P > 0,40; t(2 \text{ y } 3) = 0,82; 0,50 > P > 0,40.$$

* La lectura se hizo a las 72 horas de la prueba.

CUADRO 11 — Resultado de la revacunación antivariólica a los 7 días, de niños con prendimiento previo.

Grupo	Total		Con vesiculación				Sin vesiculación	
			Una lesión		Dos lesiones			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Simultáneo	170	100,0	6	3,5	0	0	164	96,5
Antivariólico	141	100,0	3	2,1	0	0	138	97,9

$$\chi^2 = 0,42; P > 0,637.$$

mero y porcentaje de niños con vesiculación, junto con el número de lesiones al cabo de 7 días, correspondientes al grupo simultáneo y al antivariólico. Dieciocho niños del primero de estos grupos y 8 del segundo, o sea, el 32,7% y el 23,5%, respectivamente, tampoco mostraron indicio alguno de prendimiento primario al séptimo día. Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos carece de importancia estadística. Como puede observarse en el Cuadro 14, la distribución, por tamaño, de la vesiculación a los 3 y a los 7

días, es sin duda distinta de la indicada en el Cuadro 12; al séptimo día, no sólo había aumentado el número de vesiculaciones, sino también su tamaño, y esto se produjo en ambos grupos. El eritema, de haberlo habido, había desaparecido a los 7 días en ambos grupos.

Vacunación antivariólica inicial del grupo BCG

Todos los niños del grupo BCG fueron objeto de su primera vacunación antivariólica

CUADRO 12 — Distribución de lesiones de revacunación antivariólica, por tamaño, a los 3 y a los 7 días, en niños con prendimiento previo satisfactorio.

Tamaño de la lesión (diámetro en mm.)	Vesiculación				Eritema			
	3 días		7 días		3 días		7 días	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
A. Grupo simultáneo								
0-1	0	0	0	0	1	1,1	0	0
2-3	6	46,2	0	0	43	48,9	1	50,0
4-5	6	46,2	1	16,7	42	47,7	0	0
6-7	1	7,6	3	50,0	2	2,3	1	50,0
8-9	0	0	2	33,3	0	0	0	0
10-11	0	0	0	0	0	0	0	0
12-13	0	0	0	0	0	0	0	0
14-15	0	0	0	0	0	0	0	0
16-17	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	13	100,0	6	100,0	88	100,0	2	100,0
B. Grupo antivariólico								
0-1	0	0	0	0	0	0	0	0
2-3	3	50,0	0	0	42	60,0	1	50,0
4-5	3	50,0	1	33,3	25	35,7	1	50,0
6-7	0	0	2	66,7	3	4,3	0	0
8-9	0	0	0	0	0	0	0	0
10-11	0	0	0	0	0	0	0	0
12-13	0	0	0	0	0	0	0	0
14-15	0	0	0	0	0	0	0	0
16-17	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	6	100,0	3	100,0	70	100,0	2	100,0

CUADRO 13 — Resultados de la revacunación antivariólica, a los 7 días, de niños sin prendimiento previo.

Grupo	Número total de niños		Con vesiculación				Sin vesiculación	
			Una lesión		Dos lesiones			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Simultáneo	55	100,0	21	38,2	16	29,1	18	32,7
Antivariólico	34	100,0	16	47,1	10	29,4	8	23,5

$$\chi^2 = 1,01; 0,607 > P > 0,368.$$

a las 12 semanas, y los resultados se observaron a los 7 días de la vacunación. Como se advierte en el Cuadro 15, el índice de no prendimiento fue, en esta ocasión, del 30,8%, un tanto superior a los correspondientes a los otros dos grupos, en la vacunación inicial

inmediata al nacimiento, que fueron 24,3% y 21,5%, respectivamente.

En el Cuadro 16 se indica la distribución, por tamaño, de las lesiones de vacunación positiva de este grupo; la pauta es bastante similar a la de los dos grupos que habían sido

CUADRO 14 — Distribución de lesiones de revacunación antivariólica, por tamaño, a los 3 y a los 7 días, de niños sin preindimiento previo.

Tamaño de la lesión (diámetro en mm.)	Vesiculación				Eritema			
	3 días		7 días		3 días		7 días	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
A. Grupo simultáneo								
0-1	1	3,4	0	0	0	0	0	0
2-3	13	44,8	0	0	5	55,6	0	0
4-5	14	48,4	0	0	4	44,4	0	0
6-7	1	3,4	6	16,2	0	0	0	0
8-9	0	0	15	40,6	0	0	0	0
10-11	0	0	9	24,3	0	0	0	0
12-13	0	0	3	8,1	0	0	0	0
14-15	0	0	3	8,1	0	0	0	0
16-17	0	0	1	2,7	0	0	0	0
Total	29	100,0	37	100,0	9	100,0	0	0

Media: 9,69; desviación estándar: 2,51; error estándar de la media: 0,41.

B. Grupo antivariólico								
0-1	0	0	0	0	0	0	0	0
2-3	11	50,0	0	0	4	80,0	0	0
4-5	10	45,5	2	7,7	1	20,0	0	0
6-7	1	4,5	7	26,9	0	0	0	0
8-9	0	0	13	50,0	0	0	0	0
10-11	0	0	3	11,5	0	0	0	0
12-13	0	0	1	3,9	0	0	0	0
14-15	0	0	0	0	0	0	0	0
16-17	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	22	100,0	26	100,0	5	100,0	0	0

Media: 8,04; desviación estándar: 1,82; error estándar de la media: 0,36.

$$t(A \text{ y } B) = 3,02; 0,01 > P > 0,001.$$

objeto de vacunación antivariólica poco después del nacimiento (Cuadro 7). Sin embargo, el tamaño medio de 8,63 mm. es ligeramente mayor que el de los otros dos grupos, que fue de 7,39 y 7,09 mm. respectivamente.

Dilatación glandular

En el Cuadro 17 figura la distribución, por tamaño, de las glándulas linfáticas de la región axilar derecha al cabo de una semana, correspondiente al grupo simultáneo y al antivariólico. En estos dos grupos hubo, respectivamente, 20 y 14 niños con dilata-

CUADRO 15 — Resultados de la vacunación antivariólica, al cabo de una semana, del grupo BCG.

Número total de niños		Con vesiculación				Sin vesiculación	
		Una lesión		Dos lesiones			
No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
214	100,0	75	35,1	73	34,1	66	30,8

ción de 10 mm., como mínimo, de las glándulas linfáticas de la región axilar derecha, es decir, del lado en que se administró la vacuna antivariólica; pero, en general, la distribu-

CUADRO 16 — Distribución de lesiones de vacunación antivariólica por tamaño, al cabo de una semana, del grupo BCG.

Tamaño de la lesión (diámetro en mm.)	Número total de niños		Una lesión	Dos lesiones	
	No.	%		Lesión I	Lesión II
0-1	0	0	0	0	0
2-3	1	0,5	1	0	0
4-5	20	9,1	12	6	2
6-7	65	29,4	28	12	25
8-9	58	26,2	17	23	18
10-11	44	19,9	8	15	21
12-13	21	9,5	8	10	3
14-15	12	5,4	1	7	4
16-17	0	0	0	0	0
Total	221	100,0	75	73	73

Media: 8,63; desviación estándar: 2,63; error estándar de la media: 0,18.

CUADRO 17 — Distribución de glándulas linfáticas de la región axilar derecha, por tamaño, al cabo de una semana.

Tamaño de la glándula (diámetro en mm.)	Simultáneo		Antivariólico	
	No.	%	No.	%
0	169	66,8	148	74,0
1-9	62	25,1	38	19,0
10 ó más	20	8,1	14	7,0
Total	251	100,0	200	100,0

$$\chi^2 = 2,47; 0,368 > P > 0,223.$$

ción por tamaño fue casi idéntica en ambos grupos.

Como puede observarse en el Cuadro 18, tan sólo en un caso, del grupo simultáneo y en 4, del grupo BCG, hubo dilatación de 10 mm. o más, de las glándulas linfáticas de la región axilar izquierda, es decir, del lado en que se administró la vacuna BCG, a las 4 semanas; ninguna de las glándulas en cuestión supuró en fecha posterior. Una vez más, no hubo diferencia significativa alguna entre estos dos grupos de niños en cuanto a la distribución por tamaño de las glándulas linfáticas.

En la quinta visita, es decir, 7 días des-

CUADRO 18 — Distribución de glándulas linfáticas de la región axilar izquierda, por tamaño, a las cuatro semanas.

Tamaño de la glándula (diámetro en mm.)	Simultáneo		BCG	
	No.	%	No.	%
0	218	90,1	218	89,0
1-9	23	9,5	23	9,4
10 ó más	1	0,4	4	1,6
Total	242	100,0	245	100,0

$$\chi^2 = 1,77; 0,607 > P > 0,368.$$

pués de la aplicación de la prueba de tuberculina y de administración de vacuna antivariólica a todos los niños de los tres grupos, las glándulas linfáticas fueron examinadas por palpación. Como se indica en el Cuadro 19, ni en un solo niño de cualquiera de los tres grupos hubo dilatación de glándulas de la región axilar izquierda. Tan sólo un reducido número de niños del grupo simultáneo y del antivariólico indicaron dilatación en el lado derecho, mientras que, en el grupo BCG, un número relativamente mayor de niños presentaron dilataciones debidas a reciente vacunación antivariólica en el mismo lado.

Complicaciones

Durante este ensayo ocurrieron 3 casos sospechosos de vaccinia generalizada, 2 de lesiones graves debidas a vacunación antivariólica, y uno de vaccinia secundaria local.

De estos 3 casos, 2 correspondieron al grupo simultáneo y el otro al antivariólico. Uno de los niños varones del primer grupo acusó una reacción local bastante intensa, con lesiones de vacunación antivariólica extensas y profundas. Diez días después de la vacunación, aparecieron múltiples pústulas pequeñas alrededor de las lesiones de la vacunación antivariólica. Más adelante, tuvo una pequeña pústula en la frente y tres en la planta del pie derecho (de un tamaño de unos 2 x 2 mm.). Durante 2 días tuvo estado febril moderado. Las lesiones de vacunación

CUADRO 19 — Distribución de glándulas linfáticas axilares, por tamaño, a las 12 semanas.

Tamaño (diámetro en mm.)	Simultáneo				Antivariólico				BCG			
	Derecha		Izquierda		Derecha		Izquierda		Derecha		Izquierda	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0	206	91,6	225	100,0	162	92,6	175	100,0	166	77,6	214	100,0
1-9	16	7,1	0	0	11	6,3	0	0	40	18,7	0	0
10 ó más	3	1,3	0	0	2	1,1	0	0	8	3,7	0	0
Total	225	100,0	225	100,0	175	100,0	175	100,0	214	100,0	214	100,0

cicatrizaron en 3 semanas y las demás pústulas, en 2. El hermano gemelo de este niño, que había tenido una reacción similar, si bien tuvo tan sólo múltiples pústulas pequeñas alrededor de las lesiones de vacunación, fue considerado como un caso de vaccinia secundaria local. Las lesiones de BCG fueron normales en ambos hermanos gemelos y ninguno de los dos sufrió dilatación de las glándulas linfáticas axilares.

Otro niño del grupo simultáneo tuvo pústulas generalizadas a los 11 días de la vacunación y recibió una inyección en una clínica pediátrica particular. Cuando la enfermera lo visitó a domicilio, 3 semanas después de la vacunación, a causa de notificación del padre, encontró un cierto número de costras sobre la superficie del cuerpo del niño y en los puntos en que se dijo había habido pústulas. La lesión de BCG manifestó una induración de 3 mm. de diámetro. No se observó dilatación glandular alguna en la región axilar izquierda, pero, en la derecha, se descubrió una glándula de un tamaño de 10 mm., en las visitas hechas a la semana y a las 4 semanas.

El tercer caso sospechoso de vaccinia generalizada ocurrió en el grupo antivariólico. En la visita domiciliar realizada al cabo de una semana, las dos lesiones de vacunación antivariólica habían adoptado la forma de vesículas, ambas de 9 mm. de diámetro. En la región axilar derecha se observó una dilatación de glándula linfática menor de 10 mm. de diámetro. Cuando este niño fue llevado a la clínica, 16 días después de la vacunación,

su padre afirmó que habían aparecido en toda la superficie corporal del paciente pústulas múltiples y pequeñas. Con posterioridad, éstas se habían aglomerado hasta formar costras. En la cabeza del niño se observaron extensas aglomeraciones de costras. En hombros y brazos, las costras se habían desprendido, dejando cicatrices parecidas a las de las quemaduras. Pasados 3 días, cuando la enfermera visitó al niño a domicilio, descubrió alrededor de 15 nuevas vesículas (de un tamaño de 1 x 2 mm.) en ambos antebrazos.

Estos niños se recuperaron de sus complicaciones sin acontecimiento alguno digno de mención. Todos ellos habían sido vacunados al tercero o cuarto día después del nacimiento, y su peso al nacer había excedido de los 3 Kg.

Uno de los 2 casos de reacción local grave a la vacunación antivariólica ocurrió en el grupo simultáneo y el otro en el antivariólico. En el primero, se trataba de un niño cuyo peso al nacer fue de 3,9 Kg. y que fue vacunado a las 48 horas de nacer. Las dos lesiones de vacunación antivariólica indicaron, al cabo de una semana, vesiculaciones de 5 y 6 mm. de diámetro, respectivamente. En la región axilar derecha se había producido una dilatación de glándula linfática, de un tamaño ligeramente superior a los 10 mm. Debido a notificación por parte de los padres, se hizo una nueva visita al domicilio 3 semanas después de la vacunación. Se descubrió que ambas lesiones de vacunación se habían convertido en úlceras extensas y profundas,

de 10 y 14 mm. de diámetro, respectivamente, rodeadas de una gran zona de eritema. Las glándulas axilares del lado derecho conservaron más o menos el mismo tamaño. La lesión de BCG siguió un curso normal, con induración de 5 mm. de diámetro a las 4 semanas.

En el segundo caso se trataba de un niño al cual sólo se administró vacuna antivariólica, a los 3 días de haber nacido. Su peso al nacer fue de 3,35 Kg. En la visita efectuada al cabo de una semana, las dos lesiones locales se hallaban en el mismo estado de vesiculación, ambas de 10 mm. de diámetro, y había una dilatación de glándula linfática de 10 mm. en la región axilar derecha. A los 16 días de la vacunación, el niño fue llevado a la clínica con úlceras extensas y profundas, de 25 y 17 mm. de diámetro, respectivamente. Se afirmó que 10 días después de la vacunación habían aparecido pequeñas zonas de eritema por todo el cuerpo que, a poco, fueron cediendo con rapidez. Durante 5 días, se aplicó eritromicina en polvo, con carácter local, y las lesiones quedaron limpias y cicatrizaron gradualmente.

Dos niños fallecieron durante el ensayo. Uno del grupo simultáneo y el otro del antivariólico. Ambos eran niños prematuros, cuyo peso al nacer fue de 2,60 y 2,64 Kg., respectivamente. Uno de los niños falleció a los 7 días de haber nacido, y el otro a los 10, es decir, a los 5 y 8 días de su respectiva vacunación. Según los médicos que los atendieron, ambos tenían poca fuerza para mamar, y quedaron aún más débiles después de la vacunación y, si bien fueron colocados en la incubadora, su estado no mejoró. Ambos contrajeron lesiones de vacunación de tamaño normal. A juicio de los médicos a cargo de ellos, el fallecimiento se debió a la falta de vitalidad de los niños, consecuencia de su nacimiento prematuro.

Análisis

Desde que Møller propugnó (1) el estudio controlado de las reacciones alérgicas y de las

respuestas locales a la administración simultánea de las vacunas antivariólica y BCG, en comparación con la vacunación independiente con ambas, han sido notificados 4 estudios de esa naturaleza en Asia oriental: dos del Japón, uno de Hong Kong y otro de Taiwan. De estos 4 estudios, 2 se hicieron con animales, mientras que en los otros 2, se trataba de seres humanos.

Shimokawa (4) ha notificado que "los resultados de la vacunación simultánea de lactantes, menores de año y medio, no difieren de los obtenidos en vacunaciones únicas, en cuanto a índice de prendimiento, tamaño de las vesículas de la vacunación antivariólica, así como en cuanto a la reacción a la tuberculina y a la lesión local de vacunación con BCG". No se observó, asimismo, diferencia notable entre la vacunación simultánea y la vacunación combinada en lo que respecta a estas particularidades.

Sin embargo, la vacunación única con vacuna antivariólica, que es testigo con respecto a vacunación simultánea o combinada, no se llevó a cabo al mismo tiempo y, a falta de grupo testigo, Shimokawa comparó el grado de alergia a la tuberculina obtenido en sus grupos de estudio, con el notificado por el Consejo de Investigaciones de BCG, del Japón, unos cinco años antes.

Si bien la población objeto de análisis y el propósito de los experimentos del estudio realizado en Hong Kong por Moodie y Cheng (5) eran bastante similares a los del estudio que nos ocupa, hubo diferencia en cuanto a la cronología de la vacunación y a los planes de observación ulterior. El método de vacunación con BCG también fue distinto, pues si bien en el estudio de Hong Kong se siguió el método de punción múltiple, en el nuestro la vacunación fue intradérmica, método este último normal en los programas de BCG hechos con la colaboración de UNICEF/OMS. La diferencia más significativa de principio entre ambos estudios fue que en el actual se tuvo en cuenta la revacunación antivariólica, a fin de evaluar el grado de inmunidad debido a la vacuna-

CUADRO 20 — Respuesta de prendimiento de vacunas antivariólicas, por mes y clase de vacunación.

Mes	Vacunación	Porcentaje de distribución por número de lesiones, a los 7 días			
		Total	Ninguna	1	2
A. Vacunación al nacer					
Mayo	Simultánea	100,0	14,3	34,5	51,2
	Antivariólica	100,0	16,9	35,2	47,9
Junio	Simultánea	100,0	15,3	22,2	62,5
	Antivariólica	100,0	15,9	40,6	43,5
Julio	Simultánea	100,0	40,0	34,7	25,3
	Antivariólica	100,0	33,3	36,7	30,0
B. Vacunación a los 12 meses					
Julio	BCG	100,0	35,6	42,4	22,0
Agosto	BCG	100,0	40,6	28,1	31,3
Septiembre	BCG	100,0	18,2	33,8	48,0

ción primaria, mientras que en el estudio de Hong Kong no se hizo revacunación alguna.

Si se comparan los resultados de ambos estudios, se advierte una ligera diferencia en el índice de prendimiento de los grupos vacunados contra la viruela y el nivel de alergia tuberculínica postvacunal en los grupos vacunados con BCG. No obstante, la diferencia entre el grupo simultáneo y los grupos de vacunación única no es grande en ninguno de los dos estudios.

El índice de no prendimiento es relativamente elevado en el estudio actual: 24,3 y 21,5 % en el grupo de vacunación simultánea y el antivariólico, respectivamente, en comparación con 8,0 y 6,4% correspondientes al estudio de Hong Kong. Al objeto de evitar variaciones de potencia de la vacuna antivariólica de un lote a otro, durante todo el presente estudio se utilizó vacuna del Lote No. 292-B. Los tubos capilares que contenían la vacuna se mantuvieron en un refrigerador a 8°C., como máximo, y se sacaban únicamente para utilizarlos antes de empezar el trabajo de la mañana. Como se sospechaba que la potencia podía disminuir durante el almacenamiento, los tubos capilares no utilizados se devolvieron al laboratorio al terminar el estudio, es decir, alrededor de 6 meses después de haber sido llenados. El resultado

de una prueba de potencia en conejos no mostró disminución alguna de potencia.

Sin embargo, en la distribución, por mes de vacunación, del índice de no prendimiento, se observa que éste resulta especialmente elevado en julio, en comparación con mayo y junio (véase el Cuadro 20). Además, en la distribución por mes del índice de no prendimiento correspondiente a lactantes del grupo BCG, vacunados por primera vez a las 12 semanas, se advierte que el valor máximo de dicho índice correspondió a agosto, y el mínimo a septiembre. Semejante cambio del índice de no prendimiento sugiere la posibilidad de que la potencia de la vacuna antivariólica disminuyera durante los meses más calurosos en Taiwan, o sea, julio y agosto, debido a que, en las horas de trabajo, la vacuna quedaba expuesta a una temperatura ambiente superior, de ordinario, a los 32°C.

En indagaciones relativas a la historia de vacunación antivariólica de las madres, se puso de manifiesto que ninguna de ellas había sido revacunada durante el embarazo, por lo cual resulta improbable que la inmunidad transmitida por la madre como resultado de tal vacunación, fuera la causa de la deficiencia del índice de prendimiento en estos grupos. Además, como la totalidad de las vacunaciones llevadas a cabo durante

el estudio estuvo a cargo de la misma enfermera, no es verosímil que hubiera variaciones de técnica.

Si bien el prendimiento no fue bueno y, en general, fluctuó mensualmente, la diferencia entre el grupo simultáneo y el antivariólico en ningún momento fue lo bastante grande para poder concluir que la vacunación con BCG, aplicada en forma simultánea, ejerce efecto alguno en los resultados de la vacunación antivariólica.

En el presente análisis, los resultados de la respuesta de revacunación en lactantes con prendimiento previo satisfactorio se han separado de los correspondientes a los casos sin prendimiento previo (Cuadros 11 a 14). Aunque se hicieron observaciones, una a los 3 días y la otra a los 7, resultó muy difícil expresar los porcentajes de reacciones vaccinoides, inmediatas y primarias; por lo tanto, éstos se han expresado simplemente por el número de reacciones locales de diversa clase a los 3 y a los 7 días. Como se advierte en los Cuadros 11 y 12, muy pocos niños tuvieron vesiculación, y la gran mayoría tuvieron reacción local con eritema o ninguna reacción en absoluto. Desde el punto de vista estadístico, no hubo diferencia significativa alguna entre ambos grupos en cuanto a distribución de porcentajes de las diversas clases de reacción. De lo cual se deduce que el grado de inmunidad conferido por la vacunación primaria al nacer, fue casi idéntico, bien se hubiéramos aplicado o no simultáneamente la vacunación con BCG.

En el Cuadro 13 se indica que 18 niños de los 55 (32,7%) del grupo simultáneo y 8 de los 34 (23,5%) del grupo antivariólico que no tuvieron respuesta de prendimiento a la primovacuna, tampoco la tuvieron a la revacunación efectuada a las 12 semanas. Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no es significativa desde el punto de vista estadístico. El tamaño de la vesiculación a los 7 días es comparable con el observado en los niños con prendimiento satisfactorio a raíz de la primovacuna al nacer.

El índice de no prendimiento en los niños

del grupo BCG, que fueron objeto de vacunación primaria a las 12 semanas, fue del 30,8%, que es un poco mayor que el correspondiente a niños de ambos grupos que habían sido primovacunados al nacer, y cuyos índices fueron del 24,3 y 21,5% respectivamente. Moodie y Cheng (3) observaron, asimismo, un aumento estadísticamente significativo del porcentaje de no reactores cuando la vacunación antivariólica se hizo 3 semanas después del nacimiento y la vacunación con BCG, al nacer (Grupo Y, 17,1%).

Los autores manifestaron que esto podía deberse, simplemente, a haberse hecho la vacunación antivariólica a las 3 semanas de vida. Por otra parte, es posible que la previa vacunación con BCG ejerciera algún efecto sobre las reacciones antivariólicas. A falta de un grupo cuyos niños no sean objeto de vacunación alguna al nacer y se vacunen contra la viruela más adelante, al mismo tiempo que los del grupo de sólo BCG, nadie puede explicar la causa de tal aumento del índice de no reactores. Sin embargo, no se puede pasar por alto las posibles variaciones de potencia de los lotes de vacuna antivariólica.

En la actualidad, se carece de medios directos de medir el grado de resistencia a la tuberculosis conferida a los seres humanos por la vacunación con BCG. No obstante, como Møller ha indicado (1), "la alergia postvacunal puede aceptarse como la mejor prueba indirecta conocida de inmunidad. Los estudios efectuados hasta la fecha demuestran que no puede esperarse una diferencia muy grande en la tasa de complicaciones o conversiones". Señaló acertadamente que, "no basta con saber que la vacunación produjo tantos y cuantos porcentajes 'positivos', sino que se desea conocer la distribución total del tamaño de las reacciones, su media y su variación." Además, subrayó la importancia del criterio relativo a la dosis y técnica utilizadas, y de la lectura "a ciegas" de las reacciones. La concepción y base analítica del presente estudio cumplen con todos estos requisitos.

Antes de llevar a cabo este estudio, se

hicieron dos estudios preliminares, a fin de resolver las dos cuestiones siguientes:

1) ¿Cuál es la dosis óptima de PPD RT 23 con "Tween 80" para la prueba tuberculínica postvacunal en los recién nacidos?

2) La vacunación o revacunación antivariólicas aplicadas al mismo tiempo que la prueba de tuberculina ¿afectan el desarrollo de sensibilidad a la tuberculina?

En cuanto a la primera cuestión, consideramos que 1 UT de PPD RT23 con "Tween 80" no es suficiente para la prueba tuberculínica postoperatoria, si bien no se ha tropezado con muchas dificultades en la prueba de niños no vacunados. Como el estudio actual se refiere principalmente a la diferencia de nivel de alergia tuberculínica entre los tres grupos de vacunación, se decidió emplear una de este particular lote de PPD, lo bastante intensa para poner de relieve hasta la más ligera diferencia de nivel de alergia tuberculínica entre los distintos grupos. Por consiguiente, se hizo un estudio preliminar (6) en niños, 12 semanas después de su vacunación con BCG al nacer. Los resultados obtenidos pueden resumirse en la forma siguiente:

Intensidad	Número de niños	Tamaño medio (mm.)	Desviación estándar (mm.)	Observaciones
1 UT	36	7,3	3,2	Cada dosis se inyectó en distinto brazo del niño.
5 UT	36	8,7	3,6	

Se juzgó que había un grado de correlación aceptable entre el nivel de sensibilidad tuberculínica y la intensidad de PPD, y que la dosis de 5 UT de PPD RT23 con "Tween 80" parecía ser la mejor de las dos para la prueba tuberculínica postvacunal de niños de pecho. Por tanto, se decidió utilizar en el estudio 5 UT, en lugar de 1 UT, que es la dosis normal en la actividad sobre el terreno.

Al objeto de resolver la segunda cuestión, se solicitó la colaboración del Centro de Demostración y Enseñanza de Salud Pública, de Taipei, y se hizo un estudio (7)

entre escolares de tercer grado de una escuela primaria de dicha ciudad. Se dividieron al azar 503 alumnos, en dos grupos: los de uno de estos fueron sometidos a sólo una prueba de tuberculina, mientras que a los del otro grupo se les aplicó la prueba tuberculínica al mismo tiempo que la vacuna antivariólica. Se vio que la tasa "positiva" de los grupos era de 60,2% y 56,5%, respectivamente, y el tamaño medio de la induración, de 11,9 y 11,2 mm. La distribución de reacciones, por tamaño, fue bastante similar. Por tanto, se sacó en conclusión que la vacunación antivariólica no tiene un efecto significativo en los resultados de la prueba de tuberculina que se administra simultáneamente. Así, pues, se decidió vacunar o revacunar a los niños lactantes de los tres grupos contra la viruela al mismo tiempo que se los sometía a la prueba tuberculínica, a la edad de 12 semanas. Esto, no sólo facilitó la observación ulterior, en el presente estudio, sino que facilitará la aplicación futura de la vacunación simultánea, porque si la prueba de tuberculina puede efectuarse al mismo tiempo que la vacunación antivariólica, los lactantes y con ellos sus madres respectivas no necesitan hacer nuevas visitas.

Los resultados de las pruebas tuberculínicas (véanse el Cuadro 10 y la gráfica) en el grupo simultáneo y en el BCG obedecen a pautas muy similares. Ambas indican una distribución normal, sin diferencia estadística alguna de importancia en cuanto al tamaño medio de la induración. Por otra parte, el grupo antivariólico acusa una distribución por entero distinta, con un máximo en 0 mm. y una disminución hacia los tamaños mayores. Este es el estado natural de la sensibilidad tuberculínica entre niños de esa edad en Taiwan. Al parecer, la vacunación con BCG es la causa de la diferencia entre los primeros dos grupos y el último; además, la vacunación antivariólica al nacer no afecta al desarrollo de sensibilidad a la tuberculina a consecuencia de la vacunación simultánea con BCG.

En el estudio realizado en Hong Kong (5),

la prueba de Mantoux fue aplicada a los grupos X e Y (Grupo X: vacunación antivariólica y con BCG dentro de los tres días del nacimiento; Grupo Y: vacunación con BCG dentro de los tres primeros días de vida y vacunación antivariólica a las tres semanas). Como resultado, se obtuvieron tasas de conversión del 94,8 y 96,5 % (considerándose como positiva una zona de induración de 5 mm. como mínimo) y tamaños medios de 8,76 y 8,51 mm., respectivamente. Sin embargo, el Grupo Z (sólo antivariólico) no fue objeto de la prueba tuberculínica, y por tanto no hay testigo alguno con que comparar los resultados de pruebas tuberculínicas en los grupos vacunados con BCG y en el no vacunado con BCG.

Según nuestra experiencia, la dilatación de las glándulas linfáticas axilares locales, a consecuencia de la vacunación con BCG de recién nacidos, es insignificante si la vacunación se efectuó cuidadosamente y se administró la dosis habitual mediante la técnica corriente. En el presente estudio, ningún sujeto presentó dilataciones de 10 mm. o más de la glándula axilar izquierda, a las 12 semanas; ni hubo tampoco dilataciones graves de la glándula linfática axilar izquierda, a consecuencia de vacunación antivariólica, si bien hubo dilataciones leves de grado diverso.

Si bien no hubo ninguna complicación después de la vacunación con BCG, se produjeron algunas en los grupos vacunados contra la viruela.

Ocurrieron 3 casos sospechosos de vaccinia generalizada, 2 casos de extensas lesiones locales de vacunación antivariólica y un caso de vaccinia local secundaria. Debe observarse que un hermano gemelo del lactante que contrajo lesiones secundarias de vacunación locales, tuvo asimismo unas cuantas pústulas en la frente y pie derecho, y está comprendido entre los 3 casos sospechosos de vaccinia generalizada. En general, se considera que los mellizos tienen una estructura constitucional bastante similar y esto puede afectar algo al significado de las ob-

servaciones. De los 3 casos sospechosos de vaccinia generalizada, 2 correspondieron al grupo simultáneo y uno al antivariólico. Como se ha expuesto, ninguno de los 3 casos era muy grave, y en todos ellos se logró la cicatrización completa en unas cuantas semanas. En un caso, en cada uno de ambos grupos, hubo lesiones extensas de vacunación antivariólica.

En la serie que nos ocupa, no se observó caso alguno de encefalitis postvacunal, pero esta complicación es tan rara que puede muy bien no ocurrir en un estudio limitado.

Ni Shimokawa (4) ni Moodie y Cheng (5) notificaron un solo caso de complicaciones. Sin embargo, el alcance con que las complicaciones se descubren está necesariamente relacionado con la intensidad de la observación ulterior y la viveza de los investigadores. Se considera que la frecuencia de complicaciones en este estudio no debe utilizarse como argumento en contra de la aplicación, sobre el terreno, de la vacunación simultánea.

Resumen

El presente estudio, efectuado en Taipei, tuvo por objeto analizar los resultados de la vacunación simultánea, con vacunas antivariólica y BCG, en niños de corta edad.

Se distribuyeron 696 recién nacidos en tres grupos: los del primero recibieron simultáneamente ambas vacunas; los del segundo, sólo la vacuna antivariólica, y los del tercero, sólo la vacuna BCG. En general, las vacunaciones se hicieron entre las horas vigésima cuarta y nonagésima sexta después del nacimiento. La evolución se verificó al séptimo día, a la cuarta y a la duodécima semanas. Durante este último examen se procedió a efectuar la prueba tuberculínica, la vacunación antivariólica de los niños del grupo tercero y la revacunación de los niños de los grupos primero y segundo.

La respuesta a la vacunación antivariólica ha sido poco más o menos la misma en los grupos primero y segundo, bien se trate

del porcentaje de reacciones positivas a las primovacunaciones, del grado de intensidad de las reacciones a las vacunas o de las subsiguientes a la revacunación.

En el momento del examen a la 4a. y a la 12a. semanas no se observó diferencia significativa alguna entre los resultados de la vacunación BCG correspondientes a los grupos primero y tercero. La prueba tuberculínica indicó la misma correspondencia. En el grupo vacunado sólo contra la viruela, la respuesta a la prueba ha sido muy débil y parecida a la de los niños de la misma edad en la región. La vacunación antivariólica no ejerció, pues, influencia alguna sobre el desarrollo de la alergia tuberculínica.

A continuación, el autor refiere la historia clínica de las complicaciones debidas a la vacunación antivariólica: tres casos de vacinia generalizada, dos de ellos en el primer grupo, dos casos de reacciones locales graves y un caso de lesiones secundarias de vacunación. Se atribuyeron 2 defunciones de recién nacidos a su prematuridad. La vacunación con BCG no causó complicación alguna.

A juicio del autor, estos resultados demuestran que en la administración simultánea de las vacunas antovariólica y BCG no se produce interferencia alguna y que, a pesar de las complicaciones observadas,

éstas no deben invocarse contra la aplicación de dicha vacunación doble.

Agradecimientos

El presente estudio fue posible gracias al apoyo económico de la Asociación Nacional Antituberculosa de la República de China. El autor agradece al Dr. I. C. Yuan, profesor visitante del Instituto de Salud Pública, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Taiwan, su asesoramiento en cuanto a la estructura del estudio. También expresa su reconocimiento por los consejos, observaciones y sugerencias recibidos de la sede de la Organización Mundial de la Salud, Ginebra, tanto antes de empezar el estudio como durante él. Asimismo, agradece al Dr. J. C. Tao, Asesor Regional de la OMS, en Tuberculosis, en la Región del Pacífico Occidental, Manila, por su asesoramiento técnico y aliento constante. La cooperación de las autoridades y personal de las salas cuna de los tres hospitales que participaron en el estudio es digna de profunda gratitud. El autor queda reconocido a la Srta. Grace H. C. Chu, Jefe del Departamento de Enfermería del Centro de Lucha Antituberculosa de Taipei, y al personal a sus órdenes, en especial a las Srtas. T. Liao y C. Huang, por sus infatigables esfuerzos durante el curso de este estudio. Merece, asimismo, agradecimiento la Srta. Y. H. Wu, Jefe de la Oficina de Estadística del Centro de Control Antituberculoso, de Taipei, por su colaboración en los aspectos estadísticos del presente estudio.

REFERENCIAS

- (1) Møller, H.: *Acta Tub. Scand.*, 33:143, 1957.
- (2) Kawasaki, J.: *Jap. Jour. Tub.*, 7:96, 1959.
- (3) Huang, C. T.: *Jour. Formosan Med. Assn.*, 61:445, 1962.
- (4) Shimokawa, C.: *Jap. Jour. Pub. Health*, 7:945, 1960.
- (5) Moodie, A. S., y Cheng, G. K. K.: *Tubercle* (Londres), 43:155, 1962.
- (6) Taiwan: Programa de lucha antituberculosa. *Informe Mensual*, abril, 1962 (inédito).
- (7) Lee, T. Y., y Hsu, T. C.: *Jour. Formosan Med. Assn.*, 61:805, 1962.