

# Observaciones sobre la Vacuna de Virus 17D contra Fiebre Amarilla Aplicada por Escarificación Cutánea\*

HERNANDO GROOT<sup>1</sup> y AUGUSTO GAST-GALVIS<sup>2</sup>

*Se da cuenta de los resultados obtenidos, mediante ensayos en amplia escala, llevados a cabo en Colombia, de la vacunación contra la fiebre amarilla por el método de escarificación cutánea y con una vacuna de virus de la cepa 17D. Este método permite la vacunación de personas inaccesibles a los demás, y en consecuencia tiene un valor sanitario de gran alcance en este Hemisferio, donde tanto abundan las aldeas y poblados apartados de las rutas de transporte y de los centros tradicionales de vacunación.*

En la prevención de la fiebre amarilla, las vacunas para ser aplicadas por escarificación cutánea ocupan un lugar destacado cuando se trata de llevar la vacuna a lugares donde los procedimientos de vacunación por la vía subcutánea son difíciles de realizar. En Colombia se ha comprobado en repetidas ocasiones que, a pesar de intensas campañas de vacunación, con frecuencia ésta no llega a las personas que precisamente están más expuestas a la infección. Es deseable, pues, un procedimiento de vacunación lo más sencillo posible, tal como el de escarificación cutánea, que permite llevar la vacuna de casa en casa, hasta las personas que la necesiten más.

Entre los tipos de vacuna aplicable por escarificación se destacan los que emplean el virus 17D, de reconocida inocuidad. Hahn (1) fue el primero que utilizó este virus por escarificación cutánea y que mostró su eficacia.

Los estudios que sobre este tipo de vacuna resume recientemente Meers (2) indican que el desarrollo de los anticuerpos neutralizantes de fiebre amarilla se observan en una proporción que varía del 73 % al 95 % de los

vacunados, según los distintos grupos estudiados.

En el presente trabajo se muestran los resultados de los dos estudios principales hechos por el Instituto "Carlos Finlay" sobre la aplicación de vacuna de virus 17D por escarificación, y en algunos casos por multipuntura. El primero de los estudios abarcó 330 personas, de las cuales 314 eran menores de 16 años, de quienes se tomaron y examinaron muestras de sangre antes y después de la vacunación para hallar el título de anticuerpos. Estas personas, procedentes de las localidades de Agua de Dios, Sibaté y Villeta, cercanas de Bogotá, fueron vacunadas bajo la vigilancia inmediata de

---

\* Trabajo realizado en el antiguo Instituto "Carlos Finlay" de Bogotá, sostenido conjuntamente por el Ministerio de Salud Pública de Colombia y por la Organización Panamericana de la Salud. Este trabajo fue leído en el II Simposio Panamericano sobre Farmacología y Terapéutica, celebrado en Guadalajara, México, del 7 al 10 de agosto de 1963.

<sup>1</sup> Dirección actual: Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Dirección actual: Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia.

los médicos del Instituto. El segundo de los estudios fue un ensayo de aplicación de la vacuna en el campo, bajo condiciones "naturales", practicada por personas sin adiestramiento especial, en las regiones rurales y selváticas de los municipios de San Vicente de Chucurí y Barrancabermeja, Santander, en el valle del río Magdalena.

puntura se vacunaron 116 residentes de Agua de Dios, con vacuna de sobrenadante (Experimentos 1 y 2) y por escarificación, otras 214 personas. De éstas, 30 que residían en Sibaté, recibieron vacuna de sobrenadante (Experimento 3), y las restantes (91 de Sibaté y 93 de Villeta), vacuna de pulpa total.

## I. EXPERIMENTOS DE AGUA DE DIOS, SIBATÉ Y VILLETÁ

### Materiales y métodos

En el Cuadro 1 se detalla la manera cómo se vacunaron las 330 personas de estas tres localidades. En total se hicieron 6 experimentos en los que se emplearon dos métodos de vacunación, el de multipuntura y el de escarificación. Asimismo, se usaron dos tipos de vacuna, uno de "sobrenadante" y otro de "pulpa total", según se indica en el párrafo siguiente. En resumen, por multi-

### *Tipos de vacuna*

Se usaron dos tipos de vacuna de virus 17D cultivado en embrión de pollo. Uno de ellos fue la misma vacuna que se usa rutinariamente para aplicación subcutánea. A ésta, constituida por sobrenadante del triturado de embriones de pollo, obtenido después de centrifugación, nos referimos como a vacuna de "sobrenadante". El otro tipo, denominado de "pulpa", o de "pulpa total", corresponde a una vacuna experimental constituida por el triturado embri-

CUADRO 1 — Vacunaciones con 17D por multipuntura y por escarificación. Resultados de pruebas de post-vacunación de fiebre amarilla en personas sin anticuerpos NT de fiebre amarilla y sin anticuerpos HI de 17D en la muestra de pre-vacunación.

No. del experimento*	Localidad	Método de vacunación	Tipo de vacuna	LD <sub>50</sub> ratón por dosis de vacunación	Total de vacunaciones	Pruebas de pre-vacunación		Pruebas positivas de post-vacunación			
						No. casos sin anticuerpos de fiebre amarilla	NT Fiebre amarilla		HI Antígeno 17 D		
							No.	%	No.	%	
1	Agua de Dios	Multipuntura	Sobrenadante	19.800	64	51	46	90,2	45	88,4	
2	" " "	"	"	17.200	52	49	43	87,8	37	75,6	
Subtotal, 1 y 2...					116	100	89	89,0	82	82,0	
3	Sibaté	Escarificación	Sobrenadante	10.600	30	25	24	96,0	23	92,0	
4	"	"	Pulpa	20.100	49	47	47	100,0	43†	93,5	
5	"	"	"	42.000	42	38	36	94,7	35	92,1	
6	Villeta	"	"	24.000	93	88	86	97,7	82	93,2	
Subtotal, 3, 4, 5 y 6...					214	198	193	97,5	183†	93,0	
Gran total					330	298	282	94,6	265†	89,3	

\* Los experimentos 1 y 2 se hicieron en septiembre 20, 1957, respectivamente, con los lotes de vacuna ICF-156 e ICF-159 rehidratados en agua destilada. En el experimento 3, hecho en junio 10, 1958, se empleó el lote de vacuna ICF-184 rehidratado en solución salina buffer de pH 9,0 con 4% de goma arábiga. En los experimentos 4, 5 y 6, hechos respectivamente en abril 30, 1958, mayo 27, 1958 y junio 18, 1958, se usó el lote de vacuna B-8 rehidratada en solución salina normal.

† Número de positivos, respectivamente, sobre 46, 197 y 297 casos examinados.

nario total, esto es, sin centrifugar. Ambas vacunas, liofilizadas y conservadas a 4°C., se rehidrataron en el momento de usarse con los líquidos que se especifican en el Cuadro 1. Se utilizaron tres lotes de vacuna de sobrenadante (ICF-156, ICF-159 e ICF-180) y uno de pulpa total (B-58) preparados todos en el Instituto "Carlos Finlay" con un mismo lote de virus semilla secundaria proveniente del lote de virus semilla primaria No. 1290 que fue suministrado por los laboratorios de la Fundación Rockefeller, de Nueva York, en enero de 1943. Este lote No. 1290 correspondía al segundo pase en embrión de pollo después de 225 pases en cultivo de tejidos *in vitro*. La cantidad de vacuna administrada a cada individuo fue de una gota de vacuna rehidratada, y se aplicó mediante pipetas calibradas para dar 0,017 ml. ( $\frac{1}{60}$  de ml.) por gota. Para calcular la dosis que recibió cada persona, al terminar cada serie de vacunaciones se hicieron titulaciones de la porción sobrante de la vacuna utilizada, mediante diluciones seriadas de 10 en 10 e inoculando cada dilución a un grupo de 12 ratones. Los títulos se calcularon por el método de Reed y Muench.

#### *Métodos de vacunación*

Para la vacunación por multipuntura, se limpió la piel de la cara externa del brazo con alcohol etílico, y aproximadamente cinco minutos después, cuando se estimó que el alcohol se habría evaporado por completo, se aplicó la gota sobre la piel y a través de ésta, con un alfiler esterilizado al autoclave, se hicieron presiones sobre la piel en número de 15 a 20. A continuación se dejó el brazo desnudo hasta que la pequeña cantidad de líquido aplicada se evaporó por completo o casi por completo.

Para la vacunación por escarificación, se limpió la piel de la cara externa del brazo con agua destilada estéril, la cual se enjugó luego con un algodón seco. Se aplicó luego la gota de vacuna y a través de ella se hizo, con una aguja estéril de costurera, una

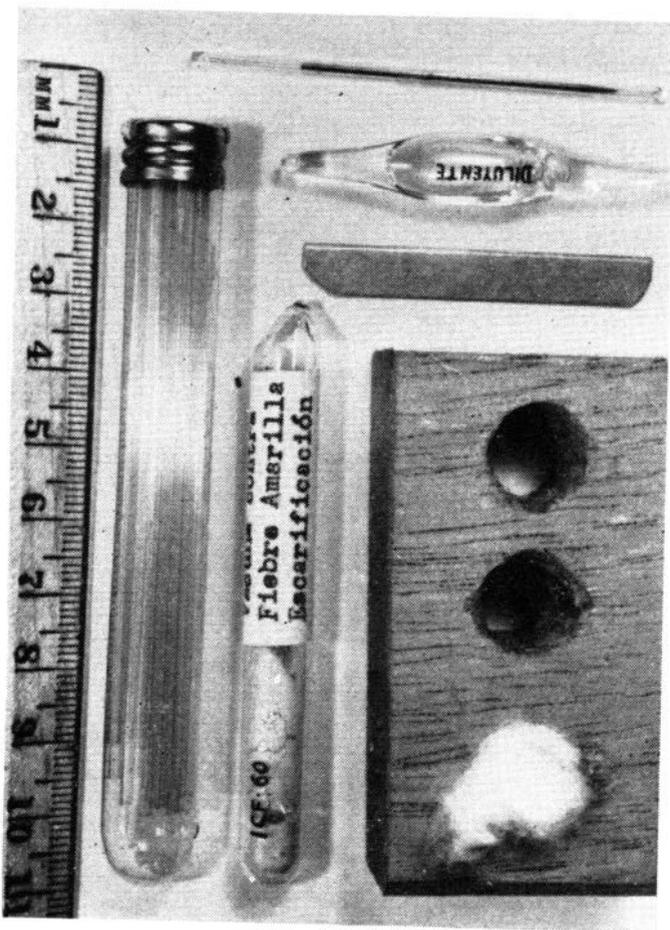
escarificación en doble cruz procurando que la longitud de cada línea de escarificación fuera de 7 a 8 mm. y que el corte fuera lo suficientemente profundo como para producir una muy ligera hemorragia. En esta forma se puede estimar que las soluciones de continuidad producidas en la epidermis tenían una longitud total de 28-32 mm. Se vigiló en seguida que los vacunados mantuvieran el brazo al aire hasta que la vacuna se secara por completo.

#### *Personas vacunadas y localidad*

De los 116 individuos de Agua de Dios 16 tenían de 6 a 9 años; 93, de 10 a 15, y 7, de 16 a 20. El promedio de edad del grupo era de 12,2 años. En cuanto al sexo, 40 eran mujeres y 76 hombres. Agua de Dios es una ciudad-leprosario situada a 552 m. de altura sobre el nivel del mar, de clima tropical y sin bosque primitivo en sus alrededores. El movimiento de sus habitantes hacia otros lugares es nulo. Hasta febrero de 1952, época en que se inició la campaña de erradicación del mosquito, abundaban *Aedes aegypti* en la localidad. Una encuesta serológica hecha seis meses antes de los experimentos de vacunación, mostró que el 18,4% de 163 residentes de Agua de Dios tenía anticuerpos neutralizantes de dengue 2 (cepa Tr 1751) y que la prevalencia de anticuerpos aumentaba con la edad. Se trata, pues, de una comunidad donde, por lo menos, un agente del grupo B de Casals se había mostrado activo en épocas anteriores. De los 116 vacunados, 64 padecían de lepra.

De los 121 individuos de Sibaté, 93 eran niños de 3 a 9 años, y 28, de 10 a 11. El promedio de edad del grupo era de 8 años. En cuanto al sexo, 57 eran hombres y 64 mujeres. Todos los niños vivían en un orfanato situado a 2.640 m. de altura sobre el nivel del mar, con una temperatura media de 15°C., y en un lugar donde aparentemente no hay virus transmitidos por artrópodos. Los niños llevaban un tiempo variable de residencia en el asilo, a donde habían llegado procedentes de diversas regiones, sobre todo

FIGURA 1 — Equipo de vacunación por escarificación contra la fiebre amarilla: Tubos capilares para aplicar la vacuna, vacuna desecada, bloque de madera para sostener el algodón y la vacuna rehidratada, segueta, ampolla de diluyente y aguja estéril dentro de un tubo capilar.

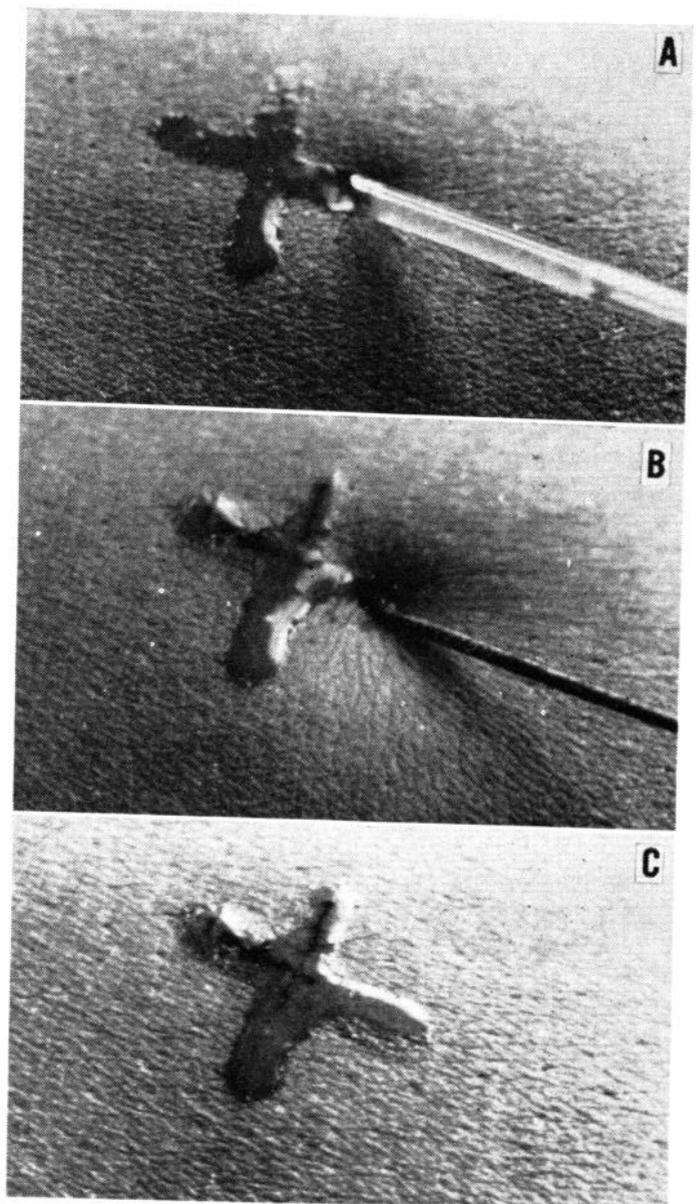


de Bogotá (altura: 2.640 m. sobre el nivel del mar), donde al parecer tampoco existen virus transmitidos por artrópodos. Durante todo el experimento, los niños permanecieron en Sibaté.

Los vacunados en Villeta fueron seis niñas de 8 a 9 años, 79 niñas de 9 a 14 y ocho mujeres, de las cuales cinco tenían 15 a 19, una 23, una 25 y otra 32 años. El promedio de edad de todo el grupo era de 12 años. Villeta es una población situada a 842 m. de altura sobre el nivel del mar, su temperatura media es de 24°C., su clima es tropical, sin bosque primitivo en sus alrededores, y hasta julio de 1952, cuando se erradicó el *Aedes aegypti*, era común el dengue. Una encuesta serológica, practicada en 1958, mostró que el 19,8% de 172 habitantes de la localidad tenía anticuerpos neutralizantes de dengue 2. La prevalencia de anticuerpos era mayor en la zona urbana

que en la rural, y en la primera aumentaban con la edad de los individuos. En dicha encuesta, de 21 mujeres de 5 a 14 años, se encontraron anticuerpos neutralizantes de dengue en 2 (9,5%). Las personas vacunadas tenían períodos variables de residencia en el lugar y, aparentemente, durante el período del experimento, permanecieron todo el tiempo en Villeta.

FIGURA 2 — Vacunación por escarificación contra la fiebre amarilla. A. Aplicación de la vacuna por medio de un tubo capilar de vidrio. B. Escarificación en cruz con una aguja. C. Operación terminada: hay ligera hemorragia a lo largo de la escarificación, y el líquido comienza a evaporarse.



#### Pruebas serológicas

De todos los vacunados se obtuvo muestra de suero antes de la vacunación y entre 30 y

34 días después de ella, con excepción de los niños del experimento No. 5, a quienes se les tomó a los 44 días.

Todos los sueros pre y post-vacunación fueron sometidos a pruebas de neutralización (NT) con virus de fiebre amarilla (cepa neurotrópica francesa) y a pruebas de inhibición de hemaglutinación (HI) con antígenos 17D, Ilheus y Dengue 2 (Cepa Tr 1751). Además, los sueros pre y post-vacunación correspondientes a los experimentos Nos. 3 a 6 se probaron por HI con antígeno JSS de fiebre amarilla y con antígeno de virus St. Louis. En cada prueba se probaron simultáneamente el suero previo a la vacunación con el correspondiente posterior a ella. Se hicieron igualmente pruebas de neutralización con virus Dengue 2 e Ilheus en la siguiente forma: con ambos virus todos los sueros pre y post-vacunación de los experimentos 1 y 2, y solamente los sueros post-vacunación de los experimentos 3 a 6. En estos experimentos 3 a 6, cuando algún suero de post-vacunación dio resultado positivo o inconcluyente, se probó de nuevo, al mismo tiempo que el correspondiente de pre-vacunación.

Las pruebas de neutralización correspondientes a fiebre amarilla se hicieron siguiendo la técnica descrita por el Comité de Expertos de Vacuna de Fiebre Amarilla de la Organización Mundial de la Salud (3). En los experimentos 1 y 2 los sueros se probaron inicialmente sin emplear "factor accesorio"; todos los sueros (tanto pre como post vacunación) que en esta primera prueba dieron resultado negativo o inconcluyente, se probaron de nuevo, usando la misma técnica, si bien con la modificación de suspender el virus en suero fresco de cobayo normal, para así proporcionar el llamado factor accesorio.

Las pruebas de neutralización para dengue 2 y para Ilheus se hicieron mediante la técnica de Smithburn *et al.* (4) con las modificaciones siguientes: en todos los casos se usó factor accesorio y en las pruebas con dengue, los sueros se inactivaron a 56°C. por

30 minutos y las mezclas de virus y suero se incubaron durante dos horas a 37°C. Los resultados de las pruebas NT se interpretaron de acuerdo con las normas de Sawyer y Lloyd (5).

Las pruebas HI se hicieron siguiendo la técnica de Clarke y Casals (6), con 8 unidades de antígeno y removiendo los inhibidores inespecíficos con caolín. Los sueros se probaron en diluciones seriadas al doble, siendo la dilución inicial 1:10. El título de un suero se consideró como la más alta dilución que inhibía completamente la hemaglutinación y se registró como el exponente de la potencia de 2, la que multiplicada por 5 daba el denominador de la dilución. En esta forma 1 corresponde al título 1:10, 2 al título 1:20, 3 al título 1:40, y así sucesivamente.

#### Resultados

##### *Pruebas de anticuerpos de fiebre amarilla en los sueros tomados antes de la vacunación*

De las 330 personas vacunadas, en 298 no se demostraron anticuerpos neutralizantes de fiebre amarilla ni anticuerpos HI para el antígeno de 17D y, por lo tanto, las consideramos como sin anticuerpos de fiebre amarilla; en 6, las pruebas dieron resultado no satisfactorio, y, finalmente, en 26 se demostraron anticuerpos. De estos 26 sueros, en 6 se demostraron anticuerpos HI para virus 17D, y no anticuerpos neutralizantes; de los 20 restantes, 14 dieron resultado positivo y 6 inconcluyente en las pruebas de neutralización.

En este trabajo analizaremos especialmente los resultados post-vacunación de las 298 personas sin anticuerpos de fiebre amarilla.

##### *Pruebas de post-vacunación en 298 individuos sin anticuerpos de fiebre amarilla en la muestra de pre-vacunación*

En las pruebas de neutralización de fiebre amarilla, según se indica en el Cuadro 1, 282,

CUADRO 2 — Resultados de pruebas de neutralización de fiebre amarilla y de pruebas HI con antígeno 17D en sueros de post-vacunación de 298 individuos, vacunados con 17D por multipuntura o por escarificación.

Método de vacunación			NT, Fiebre amarilla			Total
			Positivo	Inconcluyente	Negativo	
Multipuntura	HI, 17D	Positivo	80	1	1	82
		Negativo	9	0	9	18
		Total	89	1	10	100
Escarificación	HI, 17D	Positivo	182	0	1	183
		Negativo	10	0	4	14
		No hecha	1	0	0	1
		Total	193	0	5	198

o sea un 94,6% dieron resultado positivo. Se registró además un resultado inconcluyente entre los residentes de Agua de Dios (Experimento No. 2). En los 15 restantes no se observó conversión alguna. Al considerar separadamente los vacunados por multipuntura y por escarificación, se advierte, sin embargo, que el porcentaje de conversiones entre los primeros fue del 89,0, mientras que entre los últimos alcanzó a un 97,5, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Las pruebas HI de 17D dieron un resultado análogo: conversión del 82% entre los vacunados por multipuntura, y del 93% entre los vacunados por escarificación.

La correlación de las pruebas NT de fiebre amarilla y HI de antígeno de 17D se presentan en el Cuadro 2. Es de notar que en 2 personas se registró conversión por HI pero no por NT; en estos dos individuos no se encontraron anticuerpos de fiebre amarilla ni de Ilheus y dengue en la muestra de pre-vacunación. Asimismo, fue positivo respecto del HI el suero que dio resultado inconcluyente en la prueba NT.

*Presencia de anticuerpos de otros virus del grupo B de Casals en la muestra de pre-vacunación*

Según se observa en el Cuadro 3, de los 100 vacunados en Agua de Dios por multipuntura y sin anticuerpos de fiebre amarilla en la muestra de pre-vacunación, en 79 tam-

CUADRO 3 — Resultados de las pruebas NT de fiebre amarilla en sueros obtenidos después de la vacunación, analizados según mostraran o no anticuerpos de virus del grupo B en la muestra de pre-vacunación, y según el método de vacunación empleado.

Vacunaciones		Anticuerpos del virus del Grupo B		Pruebas NT positivas de fiebre amarilla	
Método	No.	Pre-sencia	No.	No.	%
Multipuntura*	100	Sí	21	18	86,0
		No	79	71	90,0
Escarificación†	198	Sí	3	3	100,0
		No	195	190	97,5

\* Todos residentes de Agua de Dios.

† Residentes de Sibaty y Villeta.

poco se encontraron anticuerpos neutralizantes o anticuerpos HI de Ilheus y de Dengue 2 en la misma muestra antes de la vacunación. En cambio, en los 21 restantes sí se encontró alguna evidencia de anticuerpos de virus del grupo B (en 9, prueba NT positiva de dengue 2; en 9, prueba NT inconcluyente de Dengue 2, y en 3, anticuerpos HI de Ilheus solamente). Por lo que hace a las pruebas de neutralización de fiebre amarilla, hubo conversión en 18 (86%) de los sueros con anticuerpos B y en 71 (90%) de los sueros sin anticuerpos B. De los 198 vacunados por escarificación, sólo 3 acusaron anticuerpos de algún agente del grupo B, dengue 2 en este caso, en la muestra de pre-vacunación. En todos 3 hubo conversión

por NT para fiebre amarilla, así como en 190 de los 195 casos sin anticuerpos de virus del grupo B.

#### Títulos de los anticuerpos HI

En el Cuadro 4 se presentan los resultados de las pruebas HI de post-vacunación practicadas a 273 de las 274 personas que en la muestra pre-vacunación dieron resultado negativo en pruebas NT con virus de fiebre amarilla, Ilheus y dengue 2 y en prueba HI con antígenos de 17D, Ilheus y dengue 2. Además, los 194 sueros tomados antes de la vacunación por escarificación, cuando se probaron por HI con antígenos de fiebre amarilla, cepa JSS, y de virus St. Louis, también dieron resultado negativo. Dicho Cuadro 4 muestra, tanto la proporción de conversiones de los distintos antígenos como

el título promedio de los sueros que dieron reacción positiva.

Es evidente que entre los dos antígenos de fiebre amarilla usados, la proporción de conversiones es mucho más alta con el antígeno de 17D que con el antígeno JSS. Asimismo, los títulos son mayores con el primero. Se observa también que, en algunos casos, hubo aparición de anticuerpos heterólogos. Otra observación merece registrarse: con el antígeno 17D, los títulos son más altos en los vacunados con pulpa total.

*Resultados post-vacunación en seis individuos que en la muestra de pre-vacunación mostraron anticuerpos HI de 17D en ausencia de anticuerpos NT de fiebre amarilla*

Como estas 6 personas, vacunadas por multipuntura y residentes en Agua de Dios,

CUADRO 4 — Resultados de pruebas HI post-vacunación en personas que en la muestra de pre-vacunación no presentaron anticuerpos de virus del Grupo B de Casals.

Método de vacunación		Multipuntura	Escarificación			Total
Tipo de vacuna		Sobrenadante	Sobrenadante	Pulpa	Pulpa	
Localidad		Agua de Dios	Sibaté	Sibaté	Villeta	
Experimento No.		1 y 2	3	4 y 5	6	
Antígeno	No. de examinados	79	25	84	85	273
Fiebre amarilla, 17D	No. de positivos	64	23	78	79	244
	% de positivos	80	92	92	94	92,8
	Título promedio $\pm$ ES†	$2,3 \pm 0,22$	$2,3 \pm 0,29$	$3,4 \pm 0,12$	$3,6 \pm 0,15$	3,1
	Desviación estándar del título $\pm$ ES	$1,7 \pm 0,15$	$1,3 \pm 0,20$	$1,0 \pm 0,08$	$1,3 \pm 0,11$	—
Fiebre amarilla, JSS	No. de positivos	—	3	27	32	62*
	% de positivos	—	12	32	38	31,9
	Título promedio	—	2,0	1,4	1,8	1,5
Ilheus	No. de positivos	12	1	5	10	28
	% de positivos	15	4	6	12	10,3
	Título promedio	4,2	5,0	2,6	1,9	3,1
Dengue 2 (Tr. 1751)	No. de positivos	7	2	4	4	17
	% de positivos	9	8	5	5	6,2
	Título promedio	4,0	3,0	2,5	4,0	3,5
St. Louis	No. de positivos	—	2	4	15	21
	% de positivos	—	8	5	18	10,8
	Título promedio	—	3,5	2,5	2,6	2,7

\* Sobre un total de 194 sueros examinados.

† Error estándar.

presentaban también anticuerpos NT y HI de dengue 2 en la muestra de pre-vacunación, cabe presumir que los anticuerpos de 17D se deban a una reacción heteróloga. Sin embargo, se excluyeron de la valoración de la vacuna. En este grupo hubo conversión por NT de fiebre amarilla en 5 casos, en 4 de los cuales se registró también aumento del título de los anticuerpos HI de 17D, dengue 2 e Ilheus.

*Resultados post-vacunación en seis personas que en la muestra de pre-vacunación dieron resultado inconcluyente en pruebas NT de fiebre amarilla*

En la muestra de post-vacunación, en todos los 6 casos, la prueba NT de fiebre amarilla dio resultado positivo. Por lo que hace a la prueba HI para 17D, en 2 individuos que en la muestra de pre-vacunación tenían títulos de 3 y 4, éstos subieron a 5 y 6, respectivamente. En todos los 4 restantes, sin anticuerpos HI demostrables en la muestra de pre-vacunación, éstos se encontraron en la muestra de post-vacunación con un título promedio de 4,0.

*Resultados post-vacunación en 14 personas que en la muestra de pre-vacunación dieron resultado positivo en pruebas NT de fiebre amarilla*

También la prueba NT de fiebre amarilla de post-vacunación dio resultado positivo. En cuanto a las pruebas HI de 17D en la muestra de pre-vacunación, 8 fueron positivas y 6 negativas. De los 8 casos positivos, en 4 los títulos de las pruebas de post-vacunación subieron por lo menos en dos diluciones. De los 6 negativos, en 5 aparecieron anticuerpos en las pruebas de post-vacunación con un título promedio de 3,6.

*Resultados de las pruebas NT post-vacunación de Ilheus y de Dengue 2*

De las 79 personas vacunadas por multipuntura en Agua de Dios y que no mostraron anticuerpos de virus del grupo B en la

muestra de pre-vacunación, fue posible probar los sueros de 71 con dengue 2 por NT y de 78 con Ilheus por NT. Entre los probados con dengue, 3, o sea un 4,2%, dieron resultado inconcluyente; los restantes, negativo. Entre los probados con Ilheus, también 3, o sea un 3,8%, dieron resultado inconcluyente, y los restantes dieron resultado negativo. En pruebas NT simultáneas, los sueros de pre-vacunación correspondientes a estas muestras inconcluyentes dieron resultado negativo con Ilheus y con dengue.

De los 195 sueros de vacunados por escarificación en Sibaté y Villeta que no mostraron anticuerpos de virus del grupo B en la muestra de pre-vacunación, se examinaron 193 (87 de Villeta y 106 de Sibaté) por NT con dengue 2 y con Ilheus. De los 87 casos de Villeta, en 3 (3,5%) se comprobó conversión de negativo a inconcluyente de dengue; no se observaron conversiones de Ilheus. En los casos de Sibaté no se registró conversión alguna.

En pruebas NT de dengue, dos casos de Agua de Dios que en la muestra de pre-vacunación dieron resultado inconcluyente, mostraron conversión a positivo en la muestra de post-vacunación.

#### Comentarios generales

Es evidente que la vacunación con 17D por multipuntura o por escarificación, determina, en una alta proporción de los casos, la aparición de anticuerpos neutralizantes de la fiebre amarilla. Aunque el porcentaje de conversiones (97,5) en los vacunados por escarificación es significativamente mayor que en los vacunados por multipuntura (89,0), los datos no son estrictamente comparables, porque en los primeros se utilizaron vacunas tanto de sobrenadante como de pulpa, mientras que los vacunados por multipuntura sólo recibieron vacuna de pulpa.

Parece también que hay francas diferencias entre las personas vacunadas por uno u otro procedimiento en lo relacionado con exposición previa a agentes virales del grupo

B. En el grupo de individuos que en la muestra de pre-vacunación no mostraron anticuerpos neutralizantes de fiebre amarilla ni anticuerpos HI de 17D, se comprobó que había algunas personas con anticuerpos de otros virus del grupo B de Casals, especialmente dengue. Estos individuos, con anticuerpos de virus distintos de fiebre amarilla, ascendieron al 21 % entre los vacunados por multipuntura y al 1,5 % entre los vacunados por escarificación. Se menciona este hecho, porque, en repetidas ocasiones, se ha insistido que la presencia de anticuerpos contra virus del grupo B interfiere con la producción de anticuerpos de fiebre amarilla en las personas vacunadas contra esta última enfermedad. Akinyele y MacNamara (7), por ejemplo, han mostrado en Africa que el 96,2 % de 151 vacunados contra fiebre amarilla sin anticuerpos previos para otros agentes del grupo B, adquirieron anticuerpos neutralizantes homólogos. En cambio, el porcentaje de conversiones fue del 84,5 entre 109 personas que presentaban anticuerpos de uno o más de los siguientes virus: Zika, West Nile y dengue 2. En nuestros vacunados por multipuntura en Agua de Dios, no se hallaron diferencias significativas en la tasa de conversiones, según tuvieran o no anticuerpos de otros agentes del grupo B. Sin embargo, el número de observaciones es muy reducido.

Otro factor que se debe tener en cuenta al comparar los resultados de los dos métodos, fue el uso del alcohol para limpiar el brazo de los vacunados por multipuntura. De haber quedado residuos de alcohol en el momento de aplicar la vacuna, es posible que aquél hubiera interferido con el virus 17D.

En los vacunados por escarificación, aunque el porcentaje de conversión es sensiblemente igual, tanto en los que recibieron pulpa como en los que recibieron sobrenadante, en estos últimos el título HI de 17D fue sensiblemente menor, lo cual tal vez indique que la vacuna de pulpa es un estímulo antigénico mayor que la de sobrenadante.

Estos datos indican que, aparentemente, los resultados no fueron influidos por el uso de uno u otro lote del mismo tipo de vacuna. Debe advertirse, sin embargo, que el título de los lotes de pulpa bien puede no indicar el número correcto de dosis aplicadas, puesto que se trata de un producto con muchas partículas sólidas relativamente grandes, en las que el virus puede estar distribuido en forma variable. Es pues un material difícil de titular adecuadamente.

Nuestros resultados confirman una vez más la superioridad de las pruebas HI con antígenos 17D sobre las hechas con antígenos JSS.

En cuanto a reacciones HI con antígenos heterólogos (Ilheus, dengue 2 y St. Louis), vemos que se presentan en una proporción que oscila en los varios experimentos del 4 al 18 %. En líneas generales, se obtuvieron más reacciones heterólogas con antígenos de St. Louis y de Ilheus que con antígenos de dengue 2. A pesar de esto, las pocas reacciones observadas con dengue solían tener títulos promedio superiores a los de las reacciones con Ilheus y con St. Louis. La proporción de reacciones heterólogas observada en los casos de Villeta y de Agua de Dios es mayor que en los de Sibaté. En los dos primeros lugares, el dengue 2 fue endémico hasta 1952. En Sibaté, en cambio, parece que ningún arborvirus ha manifestado su actividad. Debe repetirse que estos resultados corresponden todos a personas que aparentemente no habían tenido contacto previo con agentes B, a juzgar por las pruebas negativas de pre-vacunación con varios virus y antígenos. Sin embargo, no hay prueba absoluta de esta falta de contacto, porque los donantes bien pudieran haber tenido contacto con algún agente B lejanamente relacionado con los virus usados en las pruebas o podían haber tenido una cantidad de anticuerpos muy baja, que no revelaron las pruebas. De todos modos, es interesante el hecho de que las reacciones heterólogas fueron menores en los donantes de Sibaté, donde nunca se ha comprobado actividad de arborvirus.

Las reacciones HI con antígenos heterólogos concuerdan en cierto modo con los resultados de las pruebas de neutralización de dengue, los cuales mostraron conversiones de negativo a inconcluyente en 3 de los vacunados en Villeta y en ninguno de los vacunados en Sibaté.

La conversión de inconcluyente a positivo en pruebas NT de fiebre amarilla, lo mismo que el aumento post-vacunación de los títulos HI de 17D en algunas personas con anticuerpos NT de fiebre amarilla, parecen indicar que el virus 17D, al ser inoculado por escarificación o por multipuntura a individuos con anticuerpos de fiebre amarilla, puede estimular el aumento de éstos. Es necesario, sin embargo, ampliar estos estudios a un número mayor de casos y definir si el estímulo es causado únicamente por la masa de virus inoculado o por la multiplicación de éste, a pesar de tener la persona anticuerpos de fiebre amarilla en circulación. Nuestros resultados están de acuerdo con los de Wisseman y Sweet (8), quienes han comprobado un aumento de los anticuerpos neutralizantes de fiebre amarilla después de la revacunación con 17D.

Al comparar los resultados de estos estudios con otros análogos, debe tenerse en cuenta que en las pruebas de neutralización de fiebre amarilla, usamos una técnica por lo general más sensible que la que no emplea factor accesorio.

## II. ENSAYO DE APLICACION DE LA VACUNA EN EL CAMPO

Los resultados de los experimentos de Agua de Dios, Villeta y Sibaté fueron considerados lo suficientemente satisfactorios para intentar un ensayo de vacunación por escarificación en el campo, bajo condiciones naturales.

### Materiales y métodos

#### *Localidad*

San Vicente de Chucurí, longitud 73° 25' 20" W, latitud 6° 53' 45" N, es la capital del

municipio del mismo nombre, situado en las estribaciones occidentales de la Cordillera Oriental de los Andes, en Colombia. El municipio comprende dos áreas topográficamente diferentes: una, la de las estribaciones, con altitudes de 500 a 1.000 m. sobre el nivel del mar y, la otra, la del fondo del valle, con altitudes de 150 a 500 m., que se extiende desde las estribaciones ya mencionadas hasta el propio río Magdalena. En trabajos anteriores de Groot, Kerr, Sanmartín y Vidales (9), y de Groot, Morales y Vidales (10), se ha hecho una descripción completa de San Vicente de Chucurí y se ha informado sobre diversos estudios epidemiológicos que revelan una variada actividad viral. En la localidad se han presentado repetidos casos de fiebre amarilla y se ha registrado también marcada actividad de otros virus, tanto del grupo B (Ilheus y Bussuquara) como de otros grupos (Encefalitis Equina Venezolana, Una y Guaroa). Es importante mencionar que también en este lugar se han hecho campañas intensivas de vacunación con vacuna de 17D por vía subcutánea. En una encuesta serológica practicada en 1956 y 1957, se encontró que el 73,6% de 1.189 residentes de la zona de las estribaciones y el 76,0% de 96 residentes del fondo del valle dieron resultado positivo en pruebas de neutralización de fiebre amarilla. En dicha encuesta, aunque no se obtuvo información absolutamente precisa sobre si los donantes habían sido vacunados o no contra la fiebre amarilla, se registraron las respuestas que dieron las personas cuando, al tomarles muestras de sangre, se les preguntó si habían sido vacunadas contra la fiebre amarilla. Setecientos catorce individuos (60% de los que se tomó muestra) contestaron afirmativamente; 314 (26,4%) contestaron negativamente y de los restantes 161 no se obtuvo respuesta alguna. Entre las 714 personas que manifestaron haber sido vacunadas, 619 (86,8%) dieron resultado positivo, y entre las 314 que dijeron que no lo habían sido, sólo 134 fueron positivas (42,7%).

Teniendo en cuenta estos antecedentes y

el difícil acceso a los habitantes del fondo del valle, a cuyas casas, en la generalidad de los casos, solamente se puede llegar a caballo o a pie por caminos tortuosos, se decidió hacer el ensayo de la vacunación por escarificación en esta parte del municipio de San Vicente de Chucurí y en las zonas colindantes, de iguales características, del contiguo municipio de Barrancabermeja.

#### *Vacuna usada*

Se usaron cuatro lotes de vacuna experimental, constituida por pulpa total de embriones de pollo triturados, sin centrifugar. Los cuatro lotes, identificados como B-58A, B-59, B-59A y B-60, se prepararon con embriones inoculados y triturados en las mismas fechas. Los embriones recibieron el mismo inóculo de semilla secundaria de 17D, derivada de la primaria No. 1290 mencionada en la parte I. Los embriones se trituraron en tres homogeneizadores distintos, y el producto de dos de ellos constituyó respectivamente los lotes B-58A y B-60; el producto del tercer homogeneizador se repartió en dos frascos, para constituir los dos lotes B-59 y B-59A. Los triturados envasados en frascos, se colocaron a  $-60^{\circ}\text{C}$ . y, más tarde, se descongelaron para su distribución en ampollas en la siguiente forma: el B-58A, a los 14 días de preparado, el B-59, a los 60, el B-59A, a los 62, y el B-60, a los 154. En cada ampolla se envasaron 0,2 ml. Las ampollas se liofilizaron y se almacenaron a  $4^{\circ}\text{C}$ ., hasta su empleo en el campo. De cada lote se titularon dos "pools" cada uno constituido por 2 ampollas, y se obtuvieron los siguientes títulos (log.) por 0,03 ml.: Lote B-58A, 4,0 y 3,8; Lote B-59, 3,5 y 3,2; Lote B-59A, 5,0 y 4,5; Lote B-60, 4,8 y 4,8.

#### *Método de vacunación*

Dos empleados, no médicos, del Instituto "Carlos Finlay", se encargaron de la vacunación. Uno de ellos, tenía cierta experiencia en vacunación por vía subcutánea; el otro tenía

muy poca. Mantuvieron la vacuna refrigerada a  $4^{\circ}\text{C}$ ., en la población de San Vicente o en la de Barrancabermeja, hasta el momento de salir al campo. Para hacer las vacunaciones en el campo, tomaban las ampollas de vacuna que esperaban utilizar durante una semana y las llevaban consigo, sin refrigeración, en un pequeño morral, juntamente con los demás elementos necesarios para la vacunación. Fueron a caballo o a pie, de casa en casa, y en cada una vacunaron a las personas que lo permitieron. Las ampollas cuyo contenido no se usaba totalmente en una misma casa, se destruían. Es decir, no se llevó una ampolla abierta de una casa a otra.

La vacuna se aplicó por escarificación, según la técnica ya descrita, y la piel se limpió con un algodón humedecido en agua.

La vacuna se rehidrató con una dilución al 4% de goma arábiga en agua destilada, envasada en ampolletas con pico en cada extremo. Después de abrir la ampolla que contiene la vacuna desecada y de romper uno de los picos de la ampolla con el líquido rehidratante, se introduce el extremo abierto de esta última dentro de la ampolla de la vacuna; se rompe entonces el pico opuesto de la ampolleta del líquido, y éste, por gravedad, desciende y rehidrata la vacuna. Esta se aplicó sobre la piel, mediante un tubo capilar esterilizado de vidrio, y se usó uno para cada persona.

Las escarificaciones se hicieron con una aguja estéril envasada en un tubo capilar sellado por ambos extremos. Con cada aguja se vacunó exclusivamente a una sola persona.

Las vacunaciones, que llegaron a 2.938, se hicieron entre abril 30 y julio 18 de 1959.

#### *Registro de información*

En cada casa, el vacunador anotó la dirección, nombre, edad y sexo de cada uno de los habitantes, presentes o no, en el momento de la visita. También anotó si la persona fue vacunada y el lote de vacuna usado, o si rehusó la vacunación. Además, se

le preguntó a cada individuo si había sido ya vacunado contra la fiebre amarilla.

### *Pruebas serológicas*

No se tomaron muestras de sangre antes de la vacunación. Entre febrero 23 de 1960 y mayo 24 de 1960 se tomaron muestras de sangre a 387 personas del grupo de los vacunados entre 7 y 13 meses antes, que manifestaron, en el momento de la escarificación, no haber sido previamente vacunados contra la fiebre amarilla. Los sueros fueron objeto de la prueba de NT de fiebre amarilla en la siguiente forma: la mitad, con "factor accesorio" y el resto, sin este factor. Entre estos últimos, los que dieron resultado negativo o inconcluyente se probaron de nuevo, empleando esta vez el factor accesorio. Además, casi la totalidad de los sueros fueron sometidos a pruebas HI con antígenos de 17D y con antígenos de Ilheus o de St. Louis.

Finalmente numerosos sueros fueron sometidos a pruebas NT con otros cuatro virus del grupo B: Ilheus, St. Louis, Dengue Tr 1751 y Bussuquara, cepa 41922.

Los resultados de las pruebas de neutralización se interpretaron, tanto en este estudio como en los de Agua de Dios, Sibaté y Villeta, de acuerdo con las normas de Sawyer y Lloyd (5).

### **Resultados y comentarios**

Los dos vacunadores, trabajando por separado, visitaron 413 casas donde censaron 3.397 personas, de las cuales vacunaron 2.938; rehusaron la vacunación 149 y las 310 restantes estaban ausentes en el momento de la visita. En esta labor se emplearon 46 días-hombre. El promedio diario de casas visitadas fue de 9, y el de personas vacunadas, de 64. El máximo de vacunaciones hechas en un solo día fue 113 y el mínimo 11. En los 44 días restantes se vacunaron por día de 31 a 102 personas.

De los 3.397 individuos, sólo 452, o sea el

13%, afirmaron haber sido vacunados previamente contra la fiebre amarilla, 2.486 manifestaron que nunca lo habían sido, y de los restantes (los que rehusaron la vacuna y los ausentes), no hay datos al respecto. Estos datos contrastan, pues, con los obtenidos tres años atrás de los residentes de las estribaciones del mismo municipio, pues indicaban que el 60% de las personas entrevistadas habían sido vacunadas previamente.

### *Resultados serológicos sobre fiebre amarilla*

En este estudio nos falta la información básica que dan las muestras de sangre previas a la vacunación.

Sin embargo, se prescindió de investigación tan importante porque se deseaba hacer la evaluación de una vacunación hecha en condiciones de pura rutina. Frecuentemente la toma de muestras antes de la vacunación convierte estos estudios en experimentales, los cuales deben interpretarse con la precaución del caso. El solo hecho de tomar una muestra de sangre antes de la vacunación informa al vacunador que eventualmente su trabajo ha de ser controlado, y en consecuencia bien puede esmerarse en vacunar con mucho más cuidado que el común y corriente. De los 387 sueros obtenidos después de la vacunación, 363 dieron resultado positivo de fiebre amarilla, o sea un 94%; 8 dieron resultado inconcluyente y 16, resultado negativo. Las pruebas de los 8 sueros inconcluyentes se repitieron, y el resultado fue el mismo que antes. Dos de los sueros que dieron resultados inconcluyentes mostraron en muchas pruebas un SR de 4/6 con un AST superior a 8,7. El SR muestra el número de ratones que sobrevivieron en la prueba con relación a aquellos vivos al cuarto día de inoculación. (El AST es el promedio de supervivencia, en días, del grupo de ratones.)

Estos resultados indudablemente son satisfactorios. Si las pruebas NT positivas indican que las personas están inmunes para la fiebre amarilla, el método de vacunación

CUADRO 5 — Vacunados por escarificación con 17D en San Vicente de Chucurí. Análisis de los resultados de pruebas NT de fiebre amarilla, según el lote de vacuna y el tiempo que éste permaneció sin refrigeración.

Días sin refrigeración	Lote de vacuna usada	No. de examinados	Resultados por lote				Todos los lotes					
			Neg.	Inc.	Positivos		No. de examinados	Neg.	Inc.	Positivos		
					No.	%				No.	%	
1	B 58 A	10	0	1	9	90	79	0	2	77	98	
	B 59	12	0	0	12	100						
	B 59 A	45	0	0	45	100						
	B 60	12	0	1	11	92						
2	B 58 A	3	0	0	3	100	89	7	0	82	92	
	B 59	11	0	0	11	100						
	B 59 A	27	3	0	24	89						
	B 60	48	4	0	44	92						
3	B 58 A	9	2	0	7	78	90	3	4	83	92	
	B 59	11	0	0	11	100						
	B 59 A	27	0	1	26	96						
	B 60	43	1	3	39	91						
4	B 58 A	8	2	1	5	63	73	5	1	67	92	
	B 59	9	1	0	8	89						
	B 59 A	4	0	0	4	100						
	B 60	52	2	0	50	96						
5	B 58 A	5	0	0	5	100	53	0	1	52	98	
	B 59	8	0	0	8	100						
	B 60	40	0	1	39	98						
6	B 59	3	1	0	2	67	3	1	0	2	67	
Todos	B 58 A	35	4	2	29	83	387	16	8	363	94	
	B 59	54	2	0	52	96						
	B 59 A	103	3	1	99	96						
	B 60	195	7	5	183	94						

permite por lo menos proteger a un 94 % de la población que muy difícilmente podría protegerse de otra manera, dadas las grandes dificultades de llevar, de casa en casa, por lugares desprovistos de recursos y de vías de comunicación, la vacuna de uso subcutáneo, con la refrigeración del caso, y el equipo de jeringas, esterilizadores y demás materiales necesarios. El pequeño morral de los vacunadores por escarificación, apenas si pesa de 1 a 1,5 Kg., con material para ocho días de trabajo.

Los resultados de las pruebas NT se analizaron, en primer lugar, según el número de días durante los cuales permaneció la

CUADRO 6 — Vacunados por escarificación con 17D en San Vicente de Chucurí. Resultados de las pruebas NT de fiebre amarilla, analizados según los dos vacunadores.

Vacuna Lote No.	Vacunador N. B.			Vacunador J. M.		
	Vacunados			Vacunados		
	Total	Positivos		Total	Positivos	
		No.	%		No.	%
B 58 A.....	35	29	83			
B 59.....				54	52	96
B 59 A.....	39	36	92	64	63	98
B 60.....				195	183	94
Total.....	74	65	88	313	298	95

vacuna sin refrigeración y según el lote de la vacuna utilizada. Los resultados aparecen en el Cuadro 5, donde no se aprecian diferencias estadísticamente significativas. Parece pues, que las fallas de la vacuna, o sean los resultados negativos, no dependen de la mayor exposición del producto a la temperatura ambiente. En cuanto a los lotes usados, el B-58A parece dar una positividad menor; sin embargo, las diferencias entre este lote y los restantes, no son significativas.

Considerando la posibilidad de que probables diferencias en la técnica personal de los vacunadores fueran la causa de las

“fallas”, se estudiaron los resultados en forma independiente de cada uno de los vacunadores, tal como aparece en el Cuadro 6. Los resultados no mostraron diferencias apreciables.

En el Cuadro 7 se analizan los resultados por edad y por sexo de los vacunados. Tampoco se observan diferencias.

Según el Cuadro 10, la distribución de los 16 resultados negativos en los 46 días que duró la vacunación, es un tanto irregular. En efecto, 12 de los negativos se concentran en 5 días, de la siguiente manera: 2 días cada uno con 3 negativos, y 3 días cada uno

CUADRO 7 — Vacunados por escarificación con 17D en San Vicente de Chucurí. Resultados NT de fiebre amarilla, según la edad y el sexo.

Edad	Hombres				Mujeres				Total			
	No. de examinados	Inc.	Positivos		No. de examinados	Inc.	Positivos		No. de examinados	Inc.	Positivos	
			No.	%			No.	%			No.	%
0-4	11		11	100	8	1	7	88	19	1	18	95
5-9	38	1	34	89	38		37	97	76	1	71	93
10-14	22	1	19	87	45	1	42	93	67	2	61	91
15-19	20		19	95	18		18	100	38		37	97
20-29	18		15	83	50	2	48	96	68	2	63	93
30-39	27		25	93	34	2	30	88	61	2	55	90
40-49	15		15	100	13		13	100	28		28	100
50+	15		15	100	15		15	100	30		30	100
Total...	166	2	153	92	221	6	210	95	387	8	363	94

CUADRO 8 — Vacunados por escarificación con 17D en San Vicente de Chucurí. Análisis de los resultados de las pruebas NT de fiebre amarilla según que los vacunados tuvieran o no anticuerpos HI de Ilheus o de St. Louis.

		No.	Positivos de fiebre amarilla	
			No.	%
Resultados de pruebas HI con antígenos de Ilheus o St. Louis	Positivo con título 6	24	24	100
	“ “ “ 3-5	73	71	97
	“ “ “ 1-2	65	61	94
	Total de positivos	162	156	96
	Negativos	211	194	92
	No examinados	14	13	93
Gran total.....		387	363	94

CUADRO 9 — Vacunados por escarificación con 17D en San Vicente de Chucurí. Resultados de las pruebas de neutralización de fiebre amarilla según que los donantes tuvieran o no anticuerpos neutralizantes de otros virus del grupo B.

Resultados de pruebas NT de fiebre amarilla	Anticuerpos NT de uno o más de los siguientes virus: Ilheus, Dengue, St. Louis y Bussuquara	
	No	Sí
Examinados . . . . .	102	68
Negativos . . . . .	4	3
Inconcluyentes . . . . .	1	0
Positivos . . . . .	97	65
% de positividad	95	96

con 2 negativos. Los 4 casos negativos restantes se observaron cada uno en un día diferente. Esta observación, difícil de interpretar, hace pensar en la posibilidad de que algunos casos negativos se debieran a haber recibido vacuna de una misma ampolla defectuosa, o que, en especial en unos pocos días, por razones ignoradas, hubiera fallado la operación. Al revisar los registros de vacunación se pudo precisar, por lo menos, que 6 de los negativos correspondían a tres casas distintas, a razón de dos casos negativos por cada casa. Es casi seguro que en cada casa no se usó sino una ampolleta. Los tres pares de negativos, correspondían a tres casas donde se habían vacunado 10, 6 y 4 personas, respectivamente, y donde más tarde se examinaron 6, 4 y 3 personas, también en el orden respectivo. En estas casas, las demás personas examinadas, esto es 4, 2 y 1, en su orden, dieron resultado positivo, lo cual indicaría que si la ampolla era defectuosa, todavía contenía algo de vacuna activa. En resumen, no encontramos circunstancia especial alguna claramente relacionada con los pocos casos que dieron prueba NT negativa de fiebre amarilla.

En relación con las pruebas HI para antígeno 17D, de 373 sueros examinados, únicamente 307, o sea un 82%, dieron resultado positivo.

CUADRO 10 — Detalle de las vacunaciones hechas durante los 46 días de trabajo, con indicación de las personas correspondientes a cada día de las que se obtuvo muestras de sangre más tarde y de los resultados de las pruebas NT de fiebre amarilla.

Lote de vacuna usada	No. de días sin refrigeración	No. de casas visitadas	No. de personas vacunadas	No. de personas de las que se obtuvo muestra de sangre*	No. de personas Neg. NT, fiebre amarilla
B-58A	1	9	77	10	0
	2	12	58	3	0
	3	10	94	9	2
	4	12	113	8	2
	5	15	78	5	0
B-59	1	5	42	2	0
	1	5	53	6	0
	1	8	43	4	0
	2	7	52	4	0
	2	6	35	3	0
	2	10	43	4	0
	3	3	11	2	0
	3	9	61	4	0
	3	13	71	5	0
	4	9	38	4	1
	4	9	66	5	0
	5	7	43	4	0
5	9	43	4	0	
6	9	29	3	1	
B-59A	1	6	55	16	0
	1	12	80	15	0
	1	5	31	4	0
	1	9	71	7	0
	1	4	50	3	0
	2	3	34	9	3
	2	13	77	11	0
	2	5	25	5	0
	2	8	32	2	0
	3	15	84	22	0
	3	9	64	5	0
	4	3	25	4	0
	B-60	1	10	58	9
1		13	102	3	0
2		8	49	11	0
2		9	55	20	3
2		13	78	17	1
3		8	32	3	0
3		11	60	8	0
3		12	80	5	0
3		13	102	27	1
4		11	81	16	0
4		11	64	29	2
4		7	37	7	0
5		9	80	1	0
5	9	55	16	0	
5	10	75	23	0	

\* Todas fueron examinadas en pruebas NT de fiebre amarilla.

### Pruebas con otros antígenos del grupo B

Se examinaron 373 sueros por HI con antígeno de Ilheus o de St. Louis, con el fin de hacer una prueba que, de una manera rápida, nos informara, aunque fuera vagamente, sobre el estado de los anticuerpos de virus del grupo B, del grupo de los vacunados; 162 sueros, o sea el 42%, dieron resultado positivo. Estos datos son de importancia para valorar la inmunidad a la fiebre amarilla.

Además, se probaron 170 sueros por NT con los siguientes virus: Ilheus, dengue, St. Louis y Bussuquara. El análisis de estos resultados es motivo de otro trabajo. Baste por ahora indicar que 68 sueros mostraron anticuerpos para uno o más de los virus mencionados. Este resultado equivale a un 40%, y, como se ve, se asemeja mucho al de las pruebas HI con Ilheus o St. Louis. El cuadro serológico de las personas con anticuerpos NT de agentes del grupo B indica una marcada actividad de virus Bussuquara en la región, y también actividad, aunque menos patente, de Ilheus, lo cual está de acuerdo con los aislamientos que de estos virus se han hecho en el área (10). Hay también sospecha serológica de actividad de virus St. Louis.

En los Cuadros 8 y 9 hemos analizado los resultados de las pruebas NT de fiebre amarilla, de acuerdo con la presencia o ausencia de anticuerpos para otros agentes del grupo B en los vacunados. Dichos cuadros no muestran diferencia entre una y otra situación.

### Resumen

En el presente trabajo se muestran los resultados de la aplicación de vacunas de virus 17D por escarificación cutánea y, en algunos casos, por multipuntura, a dos grupos principales de personas. El primer grupo, compuesto casi del todo por niños, estaba formado por 100 individuos que fueron vacunados por multipuntura, y por 198 que lo fueron por escarificación. El porcentaje de conversión de negativo a positivo, en pruebas de neutralización, de fiebre amarilla, fue, respectivamente, 89 y 97,5.

El segundo grupo estaba constituido por 387 personas tomadas al azar de un grupo de 2.486 vacunadas de 7 a 13 meses antes por escarificación, en un programa de vacunación de casa en casa, en lugares difícilmente accesibles de San Vicente de Chucurí. Los resultados de las pruebas NT de fiebre amarilla fueron los siguientes: 94% de reacciones positivas, 2% inconcluyentes y 4% de negativas.

Los resultados de ambos grupos, experimental el primero, y el segundo destinado a evaluar la vacunación hecha bajo condiciones de pura rutina, se consideran lo suficientemente satisfactorias como para justificar y recomendar el método, que permite vacunar a personas poco menos que inaccesibles a la vacunación de tipo subcutáneo.

### Agradecimientos

Deseamos testimoniar nuestros sinceros agradecimientos al Dr. John Austin Kerr por su estímulo constante y por su invaluable guía.

### REFERENCIAS

- (1) Hahn, R. C.: A combined yellow fever-smallpox vaccine for cutaneous application, *Am. Jour. Hyg.*, 54:50-70, 1951.
- (2) Meers, P. D.: Yellow fever vaccination by scarification with the 17D strain: an appreciation of the present position, *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 51:338-345, 1957.
- (3) World Health Organization, Expert Committee on Yellow Fever Vaccine: *Wld. Hlth. Org. Tech. Rep. Ser.*, No. 136, 1957.
- (4) Smithburn, K. C.; Kerr, J. A., y Gatne, P. B.: Neutralizing antibodies against certain viruses in the sera of residents of India, *Jour. Immunol.*, 72:248-257, 1954.
- (5) Sawyer, W. A., y Lloyd, W.: The use of mice in tests of immunity against yellow fever, *Jour. Exp. Med.*, 54:533-555, 1931.

- (6) Clarke, D. H., y Casals, J.: Techniques for hemagglutination and hemagglutination inhibition with arthropod-borne viruses, *Am. Jour. Trop. Med. & Hyg.*, 7:561-573, 1958.
- (7) Akinyele F., y MacNamara, F. N.: The effect of heterologous antibodies on the serological conversion rate after 17D yellow fever vaccination, *Am. Trop. Med. & Hyg.*, 2:817-821, 1962.
- (8) Wisseman, C. L., y Sweet, B. H.: Immunological studies with Group B arthropod-borne viruses. III. Response of human subjects to revaccination with 17D strain yellow fever vaccine, *Am. Trop. Med. & Hyg.*, 11:570-575, 1962.
- (9) Groot, H.; Kerr, J. A.; Sanmartín, C., y Vidales, H.: Antibodies to yellow fever and other arthropod-borne viruses in human residents of San Vicente de Chucurí; Santander, Colombia, *Am. Jour. Trop. Med. & Hyg.*, 8:175-189, 1959.
- (10) Groot, H.; Morales, A., y Vidales, H.: Virus isolations from forest mosquitoes in San Vicente de Chucurí, Colombia, *Am. Jour. Trop. Med. & Hyg.*, 10:397-402, 1961.

---

### Observations on Yellow Fever 17D Virus Vaccine Administered by Cutaneous Scarification (Summary)

The article describes the results obtained in two different groups vaccinated with 17D vaccine by scarification and in some cases, by the multiple puncture technique. The first group was made up mostly of children; 100 were vaccinated by scarification and neutralization tests showed that the conversion rate was 89%; 198 were vaccinated by the multi puncture technique and in these NT tests showed a conversion rate of 97.5%.

The second group consisted of 387 persons selected at random from 2,486 persons who had been vaccinated between 7 and 13 months beforehand by scarification in the course of a house-to-

house vaccination campaign in parts of San Vicente de Chucurí to which access is difficult. The yellow fever NT tests gave the following results: positive, 94%; inconclusive, 2%; negative, 4%.

The results obtained in both groups, the first for experimental purposes and the second to evaluate a vaccination campaign carried out under routine conditions, are considered to be sufficiently satisfactory to justify recommendation of a method that can be used to vaccinate persons in whose case subcutaneous vaccination presents many difficulties.

---

7 de abril

### DIA MUNDIAL DE LA SALUD

Tema para 1965:

Viruela—Amenaza constante