

METODO QUIMIOPROFILACTICO ANTIVARIOLICO ¹

Dr. D. J. Bauer ²

El uso de la metisazona y la M y B 7714 ha reducido significativamente la incidencia de los casos de viruela. Su administración como medida preventiva al aplicar la vacuna es recomendable por cuanto la incidencia de casos contacto sería considerablemente reducida y permitiría un control rápido de cualquier brote de la enfermedad.

El empleo de tiosemicarbazonas como agentes profilácticos contra la viruela proviene de la primera observación realizada por Hamre, Bernstein y Donovick (1) de la acción antivírica de los derivados de tiosemicarbazona de benzaldehído en huevos fértiles y ratones infectados con virus de vaccinia. Thompson, Minton, Officer y Hitchings (2) hallaron también actividad antivírica en otros compuestos de la misma clase. Luego se concentró la atención en la 3-tiosemicarbazona de isatina, a la que se reconoció como un agente antivírico de extraordinaria actividad (3). En un examen de la relación entre la estructura y actividad de este producto contra el virus de vaccinia, Bauer y Sadler (4) encontraron que la actividad antivírica podía intensificarse mediante la alquilación en posición-1. De ahí que se seleccionara 1-metilisatina 3-tiosemicarbazona, cuya actividad es dos veces mayor que la de su compuesto madre, para ensayarla en el hombre. Este compuesto se conoce con el nombre de metisazona (*Marboran*).

Unos estudios en el mismo sentido, efec-

tuados por Buttimore, Jones, Slack y Wooldrige (5) condujeron al descubrimiento de la tiosemicarbazona de 3-metil-4-bromo-5-formilisotiazol (M y B 7714). Tanto la metisazona como la M y B 7714 han demostrado ejercer un efecto profiláctico en personas que han estado en contacto con la infección variólica.

Profilaxis de la metisazona

Variola major. En 1963 se publicaron los resultados preliminares de un ensayo de la metisazona llevado a cabo en Madrás (6). Posteriormente se amplió el estudio con el objeto de evaluar los efectos de las distintas dosis de metisazona. Los resultados finales han sido mencionados brevemente (7) y ahora se presentarán con más detalle.

Se efectuaron visitas domiciliarias a pacientes variolosos internados en el Hospital de Enfermedades Infecciosas de Madrás. Las personas que habían dormido en la misma habitación ocupada por el paciente se incluyeron en el estudio. Se registró el nombre, edad y estado de vacunación de esas personas y se les administró el tratamiento de metisazona de acuerdo con uno de los cuatro planes de posología. Un número aproximadamente igual de casos contacto similares formó parte también del estudio, pero sin que se les ofreciera tratamiento a los contactos de 14 a 16 días después y, en algunos casos, también en otras ocasiones. Durante la visita final, se registraron

¹ Trabajo presentado en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas contra las Enfermedades Producidas en el Hombre por Virus y Rickettsias, organizada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, y celebrada en Washington, D.C., del 7 al 11 de noviembre de 1966.

El texto original en inglés se ha incluido en la colección de trabajos de la Conferencia, titulada *Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases* (Publicación Científica de la OPS 147, págs. 588-594, 1967).

² Wellcome Laboratories of Tropical Medicine, Beckenham, Kent, Inglaterra.

los resultados de la vacunación o revacunación efectuadas después del contacto, así como los casos de viruela ocurridos en este período.

Los resultados se contienen en el cuadro 1. Entre los 2,610 contactos que recibieron metisazona, 18 (0.69%) contrajeron la viruela durante el período de observación y 4 fallecieron. Entre los 2,665 contactos no sometidos a tratamiento el número de casos de viruela ascendió a 105 (3.94%), con 18 defunciones. La reducción de la incidencia de casos relacionada con el tratamiento fue muy significativa ($p < 0.001$). Ocurrieron 6 casos (0.26%) y 2 defunciones entre los 2,287 contactos que recibieron todas las dosis de metisazona. La diferencia de la incidencia en comparación con los contactos no tratados fue también muy significativa ($p < 0.001$). Sin embargo, la incidencia entre los 323 contactos que no completaron el curso del tratamiento fue del 3.71% (12 casos y 2 defunciones), no significativamente menor que la del grupo no sometido a tratamiento.

Los datos de los grupos de contactos tratados y sin tratar se analizaron estadísticamente a fin de determinar si existía desequilibrio en cualquier factor, distinto del tratamiento de metisazona, que pudiera contribuir a reducir la incidencia de la viruela. No se observaron diferencias en la distribución de los grupos por sexo o por edad. El análisis de la distribución de categorías de vacunación indicó que dos de los cuatro grupos tratados contenían una proporción

mayor de personas no vacunadas, lo que, por consiguiente, podía considerarse como tendencia ligeramente adversa al éxito del tratamiento. Sin embargo, ya que una tendencia negativa puede pasarse por alto al decidir si la droga es activa o no, se llegó a la conclusión de que la reducción de la incidencia en el grupo tratado se debió al propio tratamiento.

La incidencia de casos contacto en los cuatro grupos tratados, tal como se presenta en el cuadro 2, fue como sigue: ningún caso de viruela entre los 74 contactos que recibieron diariamente dos dosis de 3 g durante 4 días; uno entre los 384 que ingirieron dos dosis diarias de 1.5 g durante 4 días; ninguno entre los 584 que tomaron dos dosis de 3 g cada 8 horas, y cinco entre los 1,137 que recibieron una sola dosis de 3 g. La droga se administró por vía oral; las dosis mencionadas se administraron a adultos; los niños y lactantes recibieron dosis proporcionalmente menores. El número de casos contacto fue demasiado para permitir una comparación de la eficacia de los distintos planes de dosificación, pero cabe llegar a la conclusión de que una sola dosis de 3 g confiere notable protección, que aumenta con la administración de dosis múltiples.

En un brote de viruela ocurrido en Port Elizabeth, Sudáfrica, Ferguson (8) observó 4 casos entre 43 contactos cuyo estado vacunal no estaba completamente especificado y a los que se había administrado metisazona. Este autor llegó a la conclusión de que los resultados de la quimioprofilaxis fueron des-

CUADRO 1—Efectos del tratamiento con metisazona en la incidencia de casos contacto de viruela.

Grupo	Tratamiento	Contactos	Casos	Defunciones	Incidencia de casos (%)
1	Tratados, todas las dosis	2,287	6	2	0.26
2	Sin completar	323	12	2	3.71
1+2	Total de tratados	2,610	18	4	0.69
3	No recibido	150	11	3	7.33
4	No ofrecido	2,665	105	18	3.94
3+4	Total sin tratar	2,815	116	21	4.12

CUADRO 2—Estado de tratamiento y de vacunación de los contactos.^a

Estado de la vacunación	Posología (casos/contacto)				Sin tratar (casos/contacto)	
	8×3 g	8×1½ g	2×3 g	1×3 g		
Sin vacunar antes del contacto	No se vacunó.....	0/2	0/8	0/8	2/14	14/26
	Resultado negativo.....	0/1	1/6	0/9	0/14	4/21
	Resultado positivo.....	—	0/26	0/54	1/65	26/131
Vacunados antes del contacto.....	0/74	0/344	0/513	2/1,044	61/2,258	
Total.....	0/74	1/384	0/584	5/1,137	105/2,436	

^a Fuente: Ribeiro do Valle, L.A., Raposo de Melo, P., de Salles Gomes, L.F. y Morato Proença, L. "Methisazone in Prevention of Variola Minor among Contacts". *Lancet* 2:976-978, 1965.

alentadores. Después de la ingestión de la droga, los pacientes vomitaron y, por consiguiente, no se pudo determinar con certeza qué cantidad de la dosis administrada fue absorbida. Además, los resultados finales del estudio de Madrás indican que a pesar del tratamiento pueden aparecer algunos casos de viruela.

Alastrim. Los resultados obtenidos en un ensayo de metisazona contra el alastrim, efectuado en São Paulo, Brasil, por Ribeiro

do Valle, Raposo de Melo, de Salles Gomes y Morato Proença (9), refuerzan los hallazgos antes mencionados. Tal como se resumen en el cuadro 3, ocurrieron 5 casos de alastrim (2.6%) entre los 190 contactos que recibieron dos dosis de 3 g de metisazona y de (1.5%) casos entre 194 que ingirieron una dosis de 3 g, con 42 casos (8.1%) entre 520 contactos no sometidos a tratamiento. El grupo testigo y el de tratamiento eran homogéneos con respecto a

CUADRO 3—Resultados obtenidos en un ensayo de la metisazona frente al alastrim efectuado en São Paulo, Brasil.^a

	Número de contactos tratados			Número de contactos sin tratar	
	Dosis de metisazona		Total tratado	Rehusaron tratamiento	Testigos
	2×3 g	3 g			
A. Sin vacunación previa					
Primovacunación no realizada.....	92 (5)	95 (2)	187 (7)	37 (6)	219 (38)
Primovacunación negativa.....	9 (0)	11 (1)	20 (1)	2 (1)	30 (2)
Primovacunación positiva.....	4 (0)	4 (0)	8 (0)	0 (0)	18 (2)
Total A.....	105 (5)	110 (3)	215 (8)	39 (7)	267 (42)
B. Con vacunación previa					
Revacunación no realizada.....	84 (0)	76 (0)	160 (0)	27 (0)	230 (0)
Revacunación negativa.....	1 (0)	8 (0)	9 (0)	2 (0)	19 (0)
Revacunación positiva.....	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (0)
Total B.....	85 (0)	84 (0)	169 (0)	29 (0)	253 (0)
Total A+B.....	190 (5)	194 (3)	384 (8)	68 (7)	520 (42)

Las cifras entre paréntesis son casos de alastrim.

^a Fuente: Ribeiro do Valle, L.A., Raposo de Melo, P., de Salles Gomes, L.F., y Morato Proença, L. "Methisazone in Prevention of Variola Minor among Contacts". *Lancet* 2:976-978, 1965.

la distribución por edad. No se registró ningún caso de alastrim entre los contactos que habían sido vacunados en alguna fecha antes de la exposición (169 en los grupos tratados y 253 en el grupo testigo), los cuales no se tomaron en cuenta en el análisis posterior. En 406 contactos no se procedió a la primovacunación después de la exposición. Entre 187 de estos comprendidos en el grupo de tratados ocurrieron 7 casos (3.7%), en contraste con 38 (19.4%) de los 219 en el grupo testigo. La reducción de la incidencia relacionada con el tratamiento fue muy significativa (0.01%) y, ante la ausencia de inmunidad en ambos grupos, se atribuyó al tratamiento con metisazona, que era la única variable. La primovacunación después de la exposición se aplicó a 28 contactos del grupo tratado y 48 del grupo testigo; ocurrieron un caso de alastrim en el primero y 4 en el segundo. Sumados estos a los contactos no vacunados, la incidencia de alastrim fue de 8 casos (3.7%) entre 215 del grupo de tratados y 42 casos (15.7%) entre 267 del grupo testigo. Una vez más, la reducción de la incidencia en el grupo de tratados fue significativa a nivel de 0.01 por ciento.

Los autores han llegado a la conclusión de que los resultados obtenidos confirman el efecto de la metisazona tal como se observó en el estudio de Madrás. Comentando las observaciones de Ferguson, señalaron que la verdadera incidencia en ausencia del tratamiento no podía determinarse dado que no existía un grupo testigo.

Profilaxis de la viruela con M y B 7714

Los resultados de un experimento con M y B 7714 en la profilaxis de la viruela, realizado en Madrás, han sido descritos por Rao, McKendrick, Volayudhan y Kamalakshi (10). La droga se administró por vía oral en una dosis de 4 g durante 3 días sucesivos. El estudio se limitó a personas que no mostraban signos de vacunación anterior. Entre los 196 contactos tratados con la droga se

registraron 40 casos (20.4%) de viruela, con 7 defunciones, comparados con 60 (29.9%) y 12 defunciones entre 201 contactos del grupo testigo. La reducción de la incidencia relacionada con el tratamiento fue significativa al nivel del 5 por ciento. Los autores llegaron a la conclusión de que la reducción de la incidencia no bastaba para justificar el empleo de M y B 7714 en la profilaxis de la viruela. Esta conclusión, sin embargo, es sólo aplicable al plan de dosificación utilizado y es posible que, con dosis y frecuencia de administración distintos, se hubiera obtenido un mayor efecto.

Efecto de las tiosemicarbazonas sobre los resultados de la vacunación antivariólica

Las tiosemicarbazonas antivíricas inhiben la proliferación de virus vacunal y, por consiguiente, puede esperarse que ejerzan algún efecto sobre los resultados de la vacunación antivariólica. Se puede observar cierta indicación de este efecto al examinar los resultados del ensayo de metisazona realizado en Madrás en cuanto al estado vacunal de los sujetos (cuadro 4). Al examinar a los contactos, sólo se registró la presencia o ausencia de vacunación positiva y no se midió el tamaño de las lesiones. La tasa de primovacunación negativa fue de 13.82% (21/152) en contactos no tratados y de 17.86% (35/196) en los que recibieron tratamiento. Si bien el tratamiento se relacionó con una tasa más elevada de vacunaciones negativas, la diferencia no fue significativa ($p > 0.3$). La revacunación resultó negativa en el 60.48% (1,143/1,890) de los contactos no tratados y en el 65.67% (1,335/2,033) de los que recibieron tratamiento. La mayor tasa de negatividad asociada con el tratamiento fue significativa ($p < 0.001$). En consecuencia, parece probable que la metisazona ejerce un ligero efecto inhibitorio en la vacunación, aunque conviene señalar que el tratamiento con metisazona se asocia con una marcada reducción de la incidencia de la viruela en

CUADRO 4—Distribución según el estado de vacunación.

Estado de la vacunación		Incidencia de casos	
Antes del contacto	Después del contacto	Tratados	Sin tratar
Sin vacunación previa.	Vacunación no realizada.	5/36 (13.89%)	14/26 (54.0%)
	Vacunación negativa.	3/35 (8.57%)	4/21 (19.0%)
	Vacunación positiva.	4/161 (2.48%)	26/131 (19.8%)
	Totales.	12/232 (5.17%)	44/178 (24.7%)
Vacunados previamente.	Revacunación no realizada.	1/230 (0.43%)	7/349 (2.01%)
	Revacunación negativa.	3/1,355 (0.22%)	26/1,153 (2.3%)
	Revacunación positiva.	2/678 (0.29%)	28/756 (3.7%)
	Totales.	6/2,263 (0.26%)	61/2,258 (2.70%)
Registros incompletos.		0/115* (—)	0/229* (—)

* Estos contactos fueron adultos varones previamente vacunados a quienes no se vio durante la última visita.

los contactos cuya primovacuna- ción o re- vacunación resultó negativa. Así pues, puede llegarse a la conclusión de que el empleo de metisazona no es perjudicial desde el punto de vista de la salud pública, siempre que la vacunación se repita en los contactos en que no fue positiva.

Los resultados de Ribeiro do Valle *et al.* (9) indican que el tratamiento con me- tisazona se relacionó con un aumento de la tasa de primovacunas negativas— 71.5% (20/28), en comparación con 61.25% (30/48)—y de revacunaciones— 100% (9/9), en comparación con 82.6% (19/23)—pero la diferencia no alcanzó a ser significativa ($p < 0.25$).

El efecto de la metisazona sobre la vacu- nación fue objeto de un minucioso estudio por Landsman y Grist en voluntarios (11). Se procedió a la revacunación de 32 sujetos, de los cuales, al cabo de dos días, a 16 se trató con metisazona en dosis de 3 g dos veces diarias durante tres días. El diámetro medio de las lesiones era de 0.42 cm en el grupo de tratados y de 0.59 cm en el que no recibió tratamiento. El tratamiento se asoció también a una menor producción de anticuerpos inhibidores: en 10 de los 16 sujetos no tratados se registraron titula-

ciones cuatro veces mayores e incluso supe- riores, pero sólo se observó este fenómeno en 4 de los 15 sujetos tratados.

Jaroszyńska-Weinberger y Mészáros (12) investigaron el efecto de la metisazona sobre la primovacuna ción de 26 niños, en los que era contraindicada la vacunación debido a una enfermedad cutánea, tuberculosis o algún otro estado patológico. La finalidad principal de dicho estudio consistió en de- terminar si la primovacuna ción constituía un procedimiento inocuo en tales niños si eran tratados con metisazona. Ante el riesgo que ello suponía, no se utilizó a un verdadero grupo testigo, sino que se compararon los resultados con los obtenidos en un grupo comparable de 29 niños tratados con globu- lina gamma antivacunal. El tratamiento se inició al cuarto día después de la vacunación. La gravedad de la lesión local resultó signifi- cativamente menor en el grupo tratado con metisazona que en el que recibió globulina gamma. Puesto que se ha observado que la globulina gamma reduce la gravedad de la reacción a la vacunación (13), podría dedu- cirse que la metisazona habría producido una reducción significativa si se hubiera uti- lizado un verdadero grupo testigo. Se obtu- vieron titulaciones en serie de anticuerpos

inhibidores en 19 niños tratados con metisazona y en 22 a los que se administró globulina gamma. En todos los casos, los títulos ascendieron a niveles de 20 a 640. La media geométrica de los títulos fue de 172.1 en el grupo tratado con metisazona y de 193.3 en el tratado con globulina gamma. La diferencia no resultó significativa ($p > 0.5$).

Herrlich, Stickl y Munz (14) observaron que la metisazona no producía efecto alguno en las lesiones locales de lactantes y niños de corta edad que fueron objeto de primovacuna. No obstante, Jaroszyńska-Weinberger y Mészáros señalan que Herrlich y sus colaboradores administraron la metisazona en una etapa demasiado temprana del período de incubación para que se pudiera observar efecto alguno.

En conclusión, parece que se ha determinado con bastante fundamento que la metisazona reduce la extensión de la lesión local, pero aún no se ha demostrado decididamente que inhiba la formación de anticuerpos.

Efectos secundarios de las tiosemicarbazonas antivíricas

Los vómitos son frecuentes durante el tratamiento con metisazona. En el experimento de Madrás ocurrieron en una proporción de 16.7% a 27.3% de los contactos sometidos a distinto plan de dosificación. Ribeiro do Valle *et al.* observaron náuseas y vómitos en el 66% de los contactos. Landsman y Grist informaron de vómitos graves en todos los individuos y Herrlich *et al.*, en 17 de 33 niños. Jaroszyńska-Weinberger y Mészáros observaron vómitos en 10 de 26 niños, pero advirtieron que no alcanzaron la gravedad indicada por Landsman y Grist. Rao *et al.* dieron cuenta de la presencia de vómitos en 74% de los contactos tratados con M y B 7714, y de una erupción debida a la droga en el 14 por ciento. La administración de drogas antieméticas no pudo evitar los vómitos.

Ferguson considera que los vómitos pro-

ducidos por la metisazona hubieran podido reducirse mediante la administración previa de ciclicina. Ribeiro do Valle *et al.* la consideraron ineficaz. La clorpromacina y la ciclicina no produjeron efecto alguno en el experimento de Madrás.

Los vómitos pueden aceptarse como un efecto secundario ante una infección que amenaza la vida de un individuo, pero tienen el inconveniente de causar una pérdida parcial o total de la dosis administrada, con la consecuente disminución del efecto protector.

Una definición de la quimioprofilaxis

Los resultados obtenidos con la metisazona y la M y B 7714 indican que se puede prevenir una enfermedad vírica administrando una droga durante el período de incubación. Este efecto se ha denominado quimioprofilaxis. Ahora bien, estas drogas sólo actúan contra el virus que se está multiplicando activamente; si el contacto se ha librado de la infección, no ejercerán efecto alguno. Por consiguiente, se están utilizando contra una infección que, aunque existe, no ha progresado todavía lo suficiente para manifestarse en forma clínica; es decir, se emplean para tratamiento. Sin embargo, desde el punto de vista de la salud pública su actividad es profiláctica, ya que se emplean en personas aparentemente sanas y no hay medio de averiguar si el contacto ha contraído la enfermedad, sino que se deben esperar los acontecimientos. Por consiguiente, conviene mantener el término quimioprofilaxis mientras se entienda que se emplea en un sentido especial.

Comparación de la quimioprofilaxis con la vacunación antivariólica

Vacunación sola. La quimioprofilaxis sólo es eficaz si se administra en el período de incubación de una infección que ya ha comenzado. La vacunación es una práctica normal en las mismas circunstancias, pero se utiliza principalmente para conferir pro-

tección contra exposiciones futuras. Los resultados de los experimentos antes descritos ofrecen información suficiente para evaluar los efectos de la vacunación y compararlos con los de la quimioterapia.

En el cuadro 4 se indica que la vacunación previa sin quimioprofilaxis reduce la incidencia de la viruela de 24.7% a 2.75%, o sea una reducción de 9.15 veces, y en el cuadro 3, que reduce la incidencia de alastrim de 15.73% a cero. Se practicó la primovacuna, después de la exposición, en 152 contactos, 30 de los cuales (19.74%) contrajeron la viruela; en contraste, ocurrieron 14 casos (54.0%) entre 26 contactos que no fueron vacunados. La disminución de la incidencia relacionada con la primovacuna, *independientemente de su resultado* es muy significativa ($p < 0.001$). No existe, sin embargo, ninguna diferencia en la incidencia entre aquellos cuya primovacuna resultó negativa y aquellos en los que fue satisfactoria. En consecuencia, parece ser que la inoculación de antígeno muerto produce un grado limitado de inmunidad que se desarrolla con suficiente rapidez para conferir cierta protección, mientras que la cantidad adicional de antígeno producida por la multiplicación de virus se presenta demasiado tarde para tener algún valor.

Este efecto no se observó con la revacunación, y las cifras de la incidencia indican que la revacunación, aun cuando fuese satisfactoria, no confirió protección contra la exposición que ya había tenido lugar.

La vacunación de los contactos es el procedimiento comúnmente aceptado, pero esas cifras revelan que la revacunación es ineficaz en cuanto a la protección contra una exposición reciente, por lo que se necesitan más pruebas antes de aceptar el hecho de que la primovacuna ineficaz puede conferir protección.

Estos resultados sólo son aplicables a las condiciones que prevalecen en Madrás, donde la exposición continúa durante varios días como consecuencia de la hospitalización

tardía del paciente y es lógico esperar que la vacunación resultaría más eficaz en países en que se puede administrar de una manera más inmediata durante el período de incubación. No obstante, el contacto prolongado antes de localizar el caso índice es común en países donde la viruela es endémica y, en estas circunstancias, el efecto de la vacunación queda limitado a la protección contra exposiciones futuras.

Metisazona sola. En el experimento contra el alastrim, la mayoría de los contactos no fueron vacunados después de la exposición y, por consiguiente, los resultados permiten una evaluación del efecto profiláctico de la metisazona sin la vacunación. En 187 contactos no vacunados y tratados con metisazona ocurrieron 7 casos de alastrim (3.74%), en comparación con 38 (17.35%) entre 219 contactos no vacunados ni tratados. Por tanto, el tratamiento con metisazona sola produjo una reducción de 4.8 veces en la incidencia. El mismo efecto puede observarse en los resultados del experimento de Madrás (cuadro 5): el tratamiento con metisazona sola produjo una reducción de 3.9 veces en el caso de contactos no vacunados y de 4.7 veces en los previamente vacunados pero no revacunados.

Metisazona y vacuna. En el cuadro 5 se

CUADRO 5—Efectos de la vacuna sola y en combinación con metisazona en la incidencia de viruela en los casos contacto.

Vacuna después de la exposición	Vacuna sola	Vacuna y metisazona
	Razón de incidencia Vacunados/sin vacunar	Razón de incidencia Tratados/sin tratar
<i>Sin vacunación previa</i>		
No se le hizo primovacuna	—	3.89
Primovacuna negativa . . .	2.84	2.22
Primovacuna positiva	2.73	7.98
<i>Con vacunación previa</i>		
No se revacunaron	—	4.67
Revacunación negativa . . .	0	10.46
Revacunación positiva	0	12.76

resumen los resultados obtenidos con el empleo combinado de metisazona y vacuna en el experimento de Madrás. En los contactos en que falló la primovacunación, el empleo de la metisazona causó una reducción de 2.2 veces en la incidencia, además de la debida a la vacunación, que fue de 2.8 veces; o sea, de 6.3 veces en total. En los contactos cuya primovacunación había sido satisfactoria, la metisazona produjo una reducción adicional de 8.0 veces y una reducción total de 21.8 veces. En los testigos previamente vacunados, la revacunación no redujo la incidencia, mientras que combinada con la metisazona se obtuvo una reducción de 10.5 y 12.8 veces.

Procedimiento sugerido para tratar contactos variolosos

Si bien la vacunación después del contacto es de valor dudoso en cuanto a la protección contra la exposición anterior, es indispensable vacunar a los contactos directos de casos de viruela para protegerlos contra la nueva exposición en un futuro inmediato o más distante. En los países no endémicos se produce la nueva exposición cuando se presenta una serie de casos en una comunidad cerrada, como un hospital mental o, a veces, una familia. En los países endémicos con servicios médicos menos desarrollados, puede ocurrir que el paciente permanezca en su domicilio donde se constituye una fuente continua de infección que dé lugar a otros casos en las familias vecinas. Ahora bien, es preciso proteger también a los contactos contra la exposición que puedan haber sufrido. Hasta la fecha no ha existido un medio eficaz de ofrecer esta protección, pero ahora debería administrarse el tratamiento de metisazona como medida habitual en el momento de la vacunación. Este tratamiento mixto reduciría considerablemente la incidencia de casos contacto y permitiría vencer más rápidamente cualquier brote de la enfermedad.

Resumen

El descubrimiento del efecto antivaccínico de las tiosemicarbazonas en 1952, permitió obtener la metisazona en 1960 y M y B 7714 tres años después, y ulteriormente ensayadas como agentes profilácticos en individuos expuestos a la infección variólica.

Los resultados preliminares de un ensayo de metisazona, realizado por Bauer *et al.* en Madrás (1963), indicaron que se habían localizado 3 casos de viruela entre 1,101 contactos tratados con la droga, en comparación con 78 casos entre 1,126 contactos que no recibieron tratamiento alguno. El ensayo se prosiguió con el objeto de evaluar el efecto profiláctico de cuatro esquemas de dosificación diferentes. En los diversos grupos, de los 2,160 contactos tratados con la droga se manifestaron 5 casos variolíticos entre los 1,137 sujetos que tomaron una sola dosis de 3 g, ninguno entre los 584 que ingirieron 2 dosis de 3 g, un sólo caso entre los 384 que tomaron 8 dosis de 1½ g y ninguno entre los 74 que tomaron 8 dosis de 3 g. Se podría inferir que la protección se obtiene con la dosis de 3 g y que una sola dosis de 3 g reduce considerablemente la incidencia de casos entre los contactos sometidos al tratamiento.

Un efecto similar se obtuvo en un ensayo profiláctico de metisazona en comparación con el alastrim, efectuado en São Paulo por Ribeiro do Valle *et al.* en 1966.

Rao *et al.* realizaron en Madrás (1966) un ensayo de M y B 7714 sobre la profilaxis de la viruela, con arreglo a un esquema de dosis única. Se localizaron 40 casos de viruela entre 196 contactos no vacunados a los que se administró la droga, y 60 casos entre 201 a los que se administró un placebo. Si bien la reducción de la incidencia asociada con el tratamiento fue significativa, el efecto profiláctico observado fue más bien escaso.

Los resultados de los ensayos de metisazona llevados a cabo en Madrás y Sao Paulo permiten establecer comparación entre la

quimioprofilaxis y la vacunación. La vacunación realizada satisfactoriamente en algún momento del pasado reduce considerablemente la incidencia de viruela y proporciona protección total contra el alastrim. La primovacunación efectuada después del contacto ofrece alguna protección contra la viruela, haya resultado aquella satisfactoria o no, pero la revacunación con posterioridad

al contacto resulta ineficaz como protección contra la viruela. Con la metisazona se obtiene protección sea cual fuere la situación respecto a la vacunación.

El hecho de que casi no se puede confiar exclusivamente en la vacunación o revacunación, se aprecia en las cifras correspondientes a la incidencia de los grupos testigo del ensayo de Madrás. □

REFERENCIAS

- (1) Hamre, D., Bernstein, J. y Donovick, R. "Activity of P-aminobenzaldehyde, 3-Thiosemicarbazone on Vaccinia Virus in the Chick Embryo and in the Mouse". *Proc Soc Exp Biol Med* 73:275-278, 1950.
- (2) Thompson, R. L., Minton, S. A., Officer, J. E. y Hitchings, G. H. "Effect of Heterocyclic and Other Thiosemicarbazones on Vaccinia Infection in the Mouse". *J Immunol* 70:229-234, 1953.
- (3) Bauer, D. J. "The Antiviral and Synergic Actions of Isatin Thiosemicarbazone and Certain Phenoxypyrimidines in Vaccinia Infection in Mice". *Brit J Exp Path* 36: 105-114, 1955.
- (4) Bauer, D. J. y Sadler, P. W. "The Structure-Activity Relationships of the Antiviral Chemotherapeutic Activity of Isatin 3-Thiosemicarbazone". *Brit J Pharmacol* 15:101-110, 1960.
- (5) Buttimore, D., Jones, D. H., Slack, R. y Woolridge, K. R. H. "Isothiazoles. Part II. Isothiazole Aldehydes and Isothiazolyl Ketones". *J Chem Soc* 2032, 1963.
- (6) Bauer, D. J., St. Vincent, L., Kempe, C. H. y Downie, A. W. "Prophylactic Treatment of Smallpox Contacts with 1-Methylisatin 3-Thiosemicarbazone (Compound 33T57, Marboran)". *Lancet* 2:494-496, 1963.
- (7) Bauer, D. J. "Clinical Experience with the Antiviral Drug Marboran (1-Methylisatin 3-Thiosemicarbazone)". *Ann NY Acad Sci* 130:110-117, 1965.
- (8) Ferguson, D. L. "Some Observations on the Role of Methisazone (Marboran) in the Prophylaxis of Smallpox in a Rural Area". *S Afr Med J* 38:868-869, 1964.
- (9) Ribeiro do Valle, L. A., Raposo de Melo, P., de Salles Gomes, L. F. y Morato Proença, L. "Methisazone in Prevention of Variola Minor among Contacts". *Lancet* 2:976-978, 1965.
- (10) Rao, A. R., McKendrick, G. D. W., Velayudhan, L. y Kamalakshi, K. "Assessment of an Isothiazole Thiosemicarbazone in the Prophylaxis of Contacts of Variola Major". *Lancet* 1:1072-1074, 1966.
- (11) Landsman, J. B. y Grist, N. R. "Controlled Trial of Marboran on Group Vaccinated against Smallpox". *Lancet* 1:330, 1964.
- (12) Jaroszyńska-Weinberger, B. y Mészáros, J. "A Comparison of the Protective Effect of Methisazone and a Hyperimmune Antivaccinial Gamma-Globulin in Primary Smallpox Vaccination Carried Out in the Presence of Contraindications". *Lancet* 1: 948-951, 1966.
- (13) Martin du Pan, R. "Essais d'atténuer la réaction au vaccin antivariolique chez le nourrisson et l'enfant de l'âge préscolaire". *Praxis* 39:1288-1293, 1950.
- (14) Herrlich, A., Stickl, H. y Munz, E. "Kann man den Ablauf der Pockenschützimpfung medikamentös beeinflussen?" *Deutsch Med Wschr* 90:69-74, 1965.

Chemoprophylactic Approach to Smallpox Control (Summary)

The discovery of the antivaccinial effect of thiosemicarbazones in 1952 led to the development of methisazone in 1960 and of M and B 7714 three years later, as well as their subsequent trial as prophylactic agents in persons exposed to smallpox infection.

The preliminary results of a trial of methisazone carried out by Bauer *et al.* (1963) in

Madras showed that 3 cases of smallpox occurred among 1,101 contacts treated with the drug, compared with 78 cases among 1,126 contacts who received no treatment. The trial was continued further with the object of evaluating the prophylactic effect of 4 different dosage schedules. In the individual dosage groups of 2,610 contacts treated with the drug

there were 5 cases of smallpox among 1,137 who took a single dose of 3 g, none among 584 who took 2 doses of 3 g, 1 among 384 who took 8 doses of 1½ g, and none among 74 who took 8 doses of 3 g. It could be inferred that protection could be obtained with doses of 3 g, and that a single dose of 3 g gave quite considerable reduction in the incidence of contact cases associated with treatment.

A similar effect was obtained in a prophylactic trial of methisazone against alastrim carried out in São Paulo by Ribeiro do Valle *et al.* in 1966.

A trial of M and B 7714 in the prophylaxis of smallpox in a single dosage schedule was carried out by Rao *et al.* (1966) in Madras. There were 40 cases of smallpox among 196 unvaccinated contacts who received the drug, and 60 cases among 201 who received a placebo. Although the reduction in incidence asso-

ciated with treatment was significant, the prophylactic effect observed was rather small.

The results of the Madras and São Paulo trials of methisazone enable chemoprophylaxis to be compared with vaccination. Vaccination carried out successfully at some time in the past greatly reduced the incidence of smallpox and conferred absolute protection against alastrim. Primary vaccination carried out after contact conferred some protection against smallpox, regardless of whether it was successful or not, but revaccination after contact was ineffective in protecting against smallpox. The administration of methisazone conferred protection regardless of vaccination status.

The relative ineffectiveness of placing reliance on vaccination or revaccination alone can be appreciated from the incidence figures in the control groups of the Madras trial.

Critério Quimioprolático para o Contrôlo da Varíola (Resumo)

O descobrimento em 1952 do efeito antivacínico das tiossemicarbazonas conduziu ao desenvolvimento da metissazona em 1960 e da M e B 7714 três anos mais tarde, bem como às subseqüentes experiências de tais drogas como agentes profiláticos em pessoas expostas a infecção de varíola.

Os resultados preliminares de uma experiência de metissazona levada a efeito por Bauer *et al.* (1963) em Madrastra revelaram que ocorreram três casos de varíola entre 1,101 contactos tratados com a droga em contra-posição a 78 casos entre 1,126 contactos que não receberam nenhum tratamento. A experiência foi continuada ulteriormente com o escopo de avaliar o efeito profilático de 4 diferentes dosagens. Nos grupos de dosagem, constituídos por 2,610 contactos tratados com a droga, houve 5 casos de varíola entre 1,137 que tomaram uma única dose de 3 g; nenhum caso entre 584 que tomaram 2 doses de 3 g; 1 caso entre 384 que tomaram 8 doses de 1½ g; e nenhum caso entre 74 que tomaram 8 doses de 3 g. Poder-se-ia concluir que se poderia obter proteção com doses de 3 g e que uma única dose de 3 g proporcionou redução altamente considerável na incidência de casos de contacto associados com tratamento.

Efeito semelhante foi obtido numa experiência profilática de metissazona contra

alastrim, levada a efeito em São Paulo por Ribeiro do Valle *et al.* em 1966.

Uma experiência de M e B 7714, no tocante a profilaxia de varíola, na base de uma única dose, foi levada a efeito por Rao *et al.* (1966) em Madrastra. Houve 40 casos de varíola entre 196 contactos não vacinados aos quais foi aplicada a droga e 60 casos entre 201 aos quais foi administrado um medicamento inócua. Embora tenha sido significante a redução na incidência associada com tratamento, o efeito profilático observado foi um tanto reduzido.

Os resultados das experiências de metissazona de Madrastra e de São Paulo tornam possível comparar a quimioprofilaxia com a vacinação. A vacinação levada a efeito com eficácia em algum momento no passado reduziu grandemente a incidência de varíola e conferiu proteção absoluta contra alastrim. A vacinação primária levada a efeito após o contacto conferiu certa proteção contra varíola, independentemente de ter sido eficaz ou de não o ter sido, mas a revacinação após o contacto foi ineficaz para proteger contra varíola. A administração de metissazona conferiu proteção independentemente da situação quanto a vacinação.

A inocuidade relativa do fato de se depositar confiança exclusivamente na vacinação ou na revacinação pode ser apreciada pelos dados de incidência nos grupos de contrôlo da experiência de Madrastra.

Méthode chimioprophy lactique dans la lutte antivariolique (Résumé)

La découverte, en 1952, de l'effet anti-vaccinal des thiosemicarbazones a conduit à la mise au point, en 1960, de la méthisazone et du M et B 7714, trois ans plus tard, ainsi qu'à leur essai ultérieur comme agents prophylactiques chez les personnes exposées à l'infection variolique.

Les résultats préliminaires d'un essai de méthisazone effectué par Bauer et al. (1963) à Madras ont révélé que 3 cas de variole se sont produits parmi 1,101 contacts traités avec le médicament contre 78 cas enregistrés parmi 1,126 contacts n'ayant pas subi de traitement. L'essai a été poursuivi dans le but d'évaluer l'effet phophylactique de 4 différents schémas de dosage. Dans les groupes individuels de dosage de 2610 contacts traités avec le médicament, on a enregistré 5 cas de variole parmi 1,137 sujets auxquels une seule dose de 3 g a été administrée, aucun parmi les 584 sujets qui ont reçu 2 doses de 3 g, 1 parmi les 384 sujets qui ont reçu 8 doses de 1.5 g, et aucun parmi les 74 sujets qui ont reçu 8 doses de 3 g. On pourrait en déduire qu'une protection pourrait être assurée avec des doses de 3 g et qu'une seule dose de 3 g diminue assez sensiblement l'incidence des cas chez les contacts traités.

On a obtenu un effet analogue au cours d'un essai prophylactique de méthisazone contre l'alastrim, effectué à São Paulo par Ribeiro de Valle et al. en 1966.

Un essai de M et B 7714 dans la phophylaxie de la variole au moyen d'un seul plan de dosage a été effectué par Rao et al. (1966) à Madras. On a enregistré 40 cas de variole parmi 196 contacts non vaccinés qui ont pris le médicament, et 60 cas parmi 201 sujets auxquels on a administré une substance inerte. Bien que la diminution de l'incidence chez les sujets traités ait été importante, l'effet prophylactique constaté a été plutôt minime.

Les résultats obtenus à Madras et à São Paulo au cours des essais avec le méthisazone permettent de comparer la chimioprophy lactie à la vaccination. La vaccination effectuée avec succès à un moment donné dans le passé diminue considérablement l'incidence de variole et confère une immunité absolue contre l'alastrim. La primo-vaccination effectuée après contact confère une certaine immunité contre la variole, que la vaccination ait été ou non satisfaisante: toutefois, la revaccination après contact a été inefficace contre la variole. L'administration de méthisazone confère une immunité, quelle que soit la situation du point de vue vaccination.

On peut se rendre compte de l'inutilité relative qu'il y a de se fier uniquement à la vaccination ou à la revaccination en examinant les taux d'incidence chez les groupes de contrôle au cours de l'essai de Madras.