

ASOCIACION DE MICROBIOLOGIA, HIGIENE Y MEDICINA PREVENTIVA

Sesión del día 16 de abril de 1971

CONSIDERACIONES ACTUALES SOBRE LA PROFILAXIS DE LA VIRUELA

F. PUMAROLA BUSQUETS

La viruela es aún hoy día la enfermedad infecciosa más extendida por todo el mundo y que causa un mayor número de defunciones en cifras brutas. Su letalidad es asimismo muy alta y es la causante de numerosas complicaciones y lesiones que pueden persistir durante toda la vida.

En 1959 el número de casos declarados en todo el mundo fue de 93.119, seguramente muy inferior a la realidad debido al subdesarrollo de los países en que se localiza. Por continentes, las dos terceras partes correspondían a Asia, en especial India, Pakistán, Birmania y Tailandia. Asimismo Indonesia dado su elevado nivel demográfico influye decisivamente en el número total. Asimismo tenían cifras elevadas los países árabes. África representaba la quinta parte de los casos, unos 17.000, aunque dada su poca intensidad demográfica representa un alta incidencia. Puede decirse esquemáticamente África Septentrional estaba casi libre, la meridional casi libre, siendo los puntos máximos la central: Congo, Zambia, Tanzania, Nigeria, Niger, Chad, Dahomey, Costa Marfil y Guinea. En América estaba reducida a América del Sur: en especial Colombia y Ecuador.

Por todo ello en 1958 la Asamblea Mundial de la Salud adoptó la resolución de iniciar un programa mundial de erradicación de la viruela. Se observó una disminución inicial del número de casos bajando a 64.735 en 1960, pero en 1961 volvió a subir alcanzando en 1963 la cifra máxima de 122.000 casos, volviendo a bajar hasta 59.000 en 1965. Sin embargo, determinados países obtuvieron resultados muy apreciables y algunos países como Costa de Marfil, Ecuador, Irán, Senegal, Sudán y Tailandia dejaron de declarar.

En 1965 volvió a reaparecer la tendencia al aumento alcanzado 68.000 casos y 131.067 en 1967, aumentando las cifras en Pakistán e India que son los de mayor peso demográfico y lo que es peor se reintroduce en

algunos países como el Perú. Por ello en este año la Asamblea de la OMS reafirmó el propósito de erradicar la viruela y se pidió apoyo suplementario en forma de vacuna, material y dinero. Las dos terceras partes de países con viruela endémica iniciaron en 1968 campaña de erradicación y los demás en 1969. En aquel momento eran 27 los países con viruela endémica: en Asia, India, Pakistán e Indonesia; en América, Brasil; en África, principalmente la central Oriental y Occidental.

Los resultados de estas campañas han sido muy favorables. En 1968 declararon 80.100 casos, en 1969, 54.011, en 1970, 30.747 y en los 3 primeros meses de 1971 van registrados 6.299 o sea que serán unos 25.000 si sigue la tendencia.

Para luchar contra la viruela, en esencia se dispone de arma eficaz: la vacunación antivariólica. Sin embargo, como se ha señalado se han comprobado fallos en su eficacia o por lo menos disminución de la misma, por lo que los expertos de la OMS que han estudiado el problema lo centraron sobre tres puntos: calidad de las vacunas, conservación de las mismas y destreza o técnica del vacunador. Es por ello que en esta modesta comunicación, no vamos a hacer un estudio sistemático de toda la vacunación antivariólica, sino que nos limitaremos a revisar los puntos menos concretos y a señalar los últimos avances en tal sentido. Creemos que los puntos más importantes son los siguientes:

1. Existencia de reservorios extrahumanos.
2. Tipo de vacunas y su conservación.
3. Técnicas de vacunación.
4. Inmunidad.
5. Complicaciones y contraindicaciones.
6. Quimioprofilaxis.

1.º *Los simios como reservorio.* — El aumento de la incidencia de viruela a pesar de las campañas de vacunación, ha coincidido con el hallazgo de anticuerpos antipoxvirus en un cierto número de simios. Noble del National Communicable Disease Center de Atlanta ha estudiado en numerosos simios, no encontrando en las especies Americanas lesiones ni anticuerpos. En el Macaco irus de Filipinas la introducción del virus variólico da lugar a una elevación del título de anticuerpos sin lesiones dérmicas. El cercopitecus etíope o mono verde no es sensible. Han examinado 535 sueros de los cuales el 95% no tienen anticuerpos antipoxvirus. Sólo el Macaco irus permite la transmisión aunque por breves pases de la inmunidad pero nunca de lesiones dérmicas.

Se concluye que los monos no tienen importancia epidemiológica como reservorio.

2.º *Tipos de vacuna.* — Fundamentalmente las vacunas que se utilizan son de dos clases, las líquidas y las desecadas, aun cuando ambas

pueden ser del mismo tipo. La O.M.S. según el informe del Comité de Expertos en viruela de 1964, considera que las vacunas líquidas se deterioran rápidamente teniendo que desecharse después de los 7 días si se conservan a temperatura entre 0-10° C y después de las 24 horas si la temperatura de conservación es superior. Las normas francesas son más amplias y consideran que la vacuna glicerinada conserva su actividad hasta 40 días a temperatura entre 8 y 10° C e incluso a -20° más de varios años, lo que permite un stock para caso de epidemias.

Sin embargo, es la liofilización la que proporciona un producto más estable, aunque después de su reconstitución se convierte otra vez en lábil. Es por ello, que la O.M.S. recomienda la utilización sistemática de las vacunas liofilizadas en los países cálidos y poco desarrollados, limitando el empleo de las líquidas a los países fríos y templados y que dispongan de abundantes sistemas de conservación.

La O.M.S. recomienda que toda vacuna liofilizada debe reunir las siguientes condiciones:

1. *Estabilidad.* — a) Antes de la reconstitución debe contener más de 10⁸ unidades pustulizantes por ml. A las 4 semanas de incubación a 37° C debe perder por lo menos el 10 % de poder infectante.

b) Después de la reconstitución es poco estable y debe utilizarse en el mismo día. Expuesta a la luz solar pierde su actividad en pocas horas, debiendo conservarla en todas las operaciones sobre el terreno, a la sombra.

2. *Actividad.* — En el momento de la producción se controla mediante el recuento de unidades pustulizantes en membrana corioalantoidea.

En la utilización en el terreno se determina su actividad mediante el porcentaje de vacunas que prenden, debiendo dar un 95 % de reacciones positivas en la primovacuna y cerca de un 90 % en la revacunación a los 10 años. Si los resultados en una campaña son inferiores habrá de comprobarse el almacenamiento, técnica utilizada y habilidad del personal. En caso de que estos elementos sean satisfactorios habrá que retirar la vacuna.

Se ha intentado relacionar la concentración de una vacuna y el número de vacunaciones positivas. Ello es muy difícil debido a la diferencia de cepas vacunales, a las diversas técnicas y a la distinta destreza de los vacunadores. Sin embargo, en general se acepta que para que prendan el 95 % de vacunaciones que precisan un mínimo de 10⁷ unidades pustulizantes por ml. Para que la positividad sea idéntica en caso de revacunación, la concentración debe ser de cinco a diez veces superior.

El origen de las cepas vacunales procede siempre de la pulma de terneras vacunadas. Es la llamada *dermovacuna*, que tiene la ventaja de mantener un capacidad inmunógena elevada y con poca tendencia a la neuropatogenicidad.

La clásica neurovacuna está en desuso, aun cuando en países como España se continúa utilizando, tanto por su fácil preparación como a que en nuestro ambiente virtualmente no produce reacciones neurológicas. La O.M.S. si bien acepta su empleo, no la recomienda, recomendando la obtenida directamente de piel de animales o bien las liofilizadas.

Las vacunas de cultivo pueden ser sobre tejidos o sobre membrana corioalantoidea. Los tejidos más usados son las células cutáneas de embrión de bovinos (técnica de WESSLEN), hígado de conejos de dos días infectados por vía intradérmica (KRAG) y células de riñón de conejo (SUREAU). El cultivo en membrana corioalantoidea es el más utilizado, pero tiene dos inconvenientes: 1.º, el poder inmunógeno disminuye con los pases repetidos y debe refrescarse mediante un pase por la piel de un animal receptivo, cada 5 pases por lo menos; y 2.º, deben estar exentos de virus de la leucosis aviar. La mayor ventaja es que se recolecta sin gérmenes, casi estéril y puede liofilizar con relativa facilidad.

Vacunas atenuadas. En Francia, en 1948, Ramón ultimó una vacuna atenuada por el formol, siguiendo la técnica general de preparación de anatoxinas. Dicha vacuna es utilizada en Francia, en forma obligatoria, para la vacunación tardía. Debe conservarse a menos de 4° C.

La más utilizada de las vacunas atenuadas, es la vacuna PDN o cepa americana de Rivers. Es una cepa de viruela muy débil, cultivada en tejido embrionario y luego pasada una vez por embrión de pollo. Ha sido utilizada por BREUNDERS como vacuna preliminar con buenos resultados.

Vacunas inactivadas tipo KAPLAN y MACLEAN que se basan en someter la linfa vacunal a la acción de los rayos ultravioletas, considerándose que dan lugar a reacciones vacunales mínimas y a una producción apreciable de anticuerpos que podrían servir como vacunación de base en los que estuviese contraindicada una vacunación con linfa activa.

Un perfeccionamiento es el virus de HERRLICH, o sea una suspensión de linfa en la que se ha matado el virus con formol y que tiene la misma utilización.

3.º *Técnica de la vacunación.* — El lugar ideal para la vacunación, es la cara externa del brazo cerca de la inserción del músculo deltoideo. Puede utilizarse la cara externa del muslo, nunca la cara interna ya que es el lugar de más roces y que se ensucia con más facilidad. El surco inframamario es asimismo recomendable. En niños menores de 9 meses puede usarse la planta del pie.

Teniendo en cuenta que la viruela tiene una importancia epidemiológica y que por tanto debe mostrarse en ocasiones la cicatriz y que por otra parte con las técnicas modernas las cicatrices son pequeñas, se continúa aconsejando la cara exterior del brazo.

Preparación del lugar de la vacunación. — Si la piel es limpia no

debe adoptarse ninguna precaución. El uso de preparados químicos: alcohol, otros desinfectantes, detergentes catiónicos puede inhibir la vacunación. Máximo lavado de agua con jabón, procurando no friccionar con demasiada fuerza ya que produce microtraumatismos y vacunas excesivas.

Edad. — En lugares endémicos debe vacunarse lo más precozmente posible, entre los 2 y 4 meses de edad. Ahora bien, teniendo en cuenta que la inmunidad transplacentaria es dudosa ya que en muchas ocasiones se desconoce la que realmente tiene la madre y por otra parte si es muy elevada puede modificar la reacción primaria, se recomienda practicar una revacunación 6-8 meses más tarde.

En lugares no endémicos se plantea la discusión del momento adecuado. Los partidarios de vacunación precoz arguyen el considerable menor número de encefalitis. Los partidarios de la vacunación retardada argumentan que la introducción de un virus vivo, aunque atenuado, pero que puede causar complicaciones, es un peligro en un ser inmaduro, debiendo reservar las energías inmunitarias para otras enfermedades: polio, difteria, tétanos, tosferina, de epidemiología más apremiante. Incluso alguno como BERGER llega a opinar que el número de encefalitis es idéntico en el primer año de vida que en el segundo y tercero. KEMPE y BENSSON del Comité de Expertos de la O.M.S. recomiendan vacunar entre 1 y 2 años. Los autores franceses continúan inclinándose por una vacunación semiprecoz 9-12 meses. Consideramos que en nuestro ambiente puede realizarse cómodamente la vacunación entre los 12 y 18.

Cuando por diversas razones no haya podido realizarse una vacunación en los primeros años de vida y debe realizarse la primovacuna más allá de los 3 años, pueden tomarse determinadas precauciones:

1.^a Un buen sistema utilizado hasta hace poco, consistía en una vacunación atenuada o muerta. El método de HERLICH consiste en la aplicación de 0,2 ml de linfa muerta en cada uno de los antebrazos, repetir el tratamiento a las 6 semanas y a las 10 semanas y otra vez a las 10 semanas; y dos semanas más tarde linfa vacunal normal por escarificación.

El método holandés consiste en aplicar vacuna PDN (cepa Rivers) y 6 meses más tarde la linfa vacunal usual.

2.^a Actualmente el sistema mejor es la linfa vacunal asociada a las gammaglobulinas específicas. Para ello se inyectan 2 ml de gammaglobulina específica (aproximadamente 0,025 ml por kg) y simultáneamente se aplica la linfa vacunal usual. La gammaglobulina específica es la obtenida a partir de sangre de personas vacunadas contra la viruela que han tenido una reacción francamente positiva y cuya extracción se realiza a los 20-22 días de la misma. Se mide en unidades OMS siendo una unidad la actividad de 0,08416 del standard internacional.

Vía de administración. — a) Escarificación, que según los autores y la

legislación francesa basta que sea de 2-3 mm. La OMS considera lo adecuado 6 mm.

La escarificación debe ser superficial, pero lo bastante profunda para que al cabo de 30 segundos aparezca una gota de sangre. La vacuna se aplica con el borde de la lanceta.

b) La técnica de las *presiones múltiples* consiste en colocar una pequeña gota de vacuna sobre la piel y ejercer sobre una zona cutánea que no rebase los mm una serie de presiones no con la punta sino el bisel lateralizado. El número de presiones será de 30 en 5 o 6 segundos, con un movimiento de ida y vuelta perpendicular a la piel y lo bastante fuerte para que aparezca una gota de sangre en el punto de la inoculación.

c) Se ha ideado una aguja bifurcada que facilita la aplicación por método de presiones múltiples. La aguja se impregna en la vacuna y se aplica una gota en la superficie de la piel. La vacunación se efectúa mediante 15 presiones a través de la gota. KEMPE y BENENSON recomiendan sólo tres o cuatro presiones siempre que se utilice una vacuna potente. Si la revacunación debe hacerse más de 15 años de la vacunación, entonces deben hacerse 15 presiones.

Una variante es la aguja circular, pero los estudios del Centro Nacional de Sanidad de EE.UU. no permiten aconsejar dicha técnica.

NANNING en el Ejército holandés realizó al siguiente experiencia: la mitad de 106.000 reclutas vacunados fueron administrados con gammaglobulina y el resto con un placebo. En el grupo tratado con gammaglobulina aparecieron 3 casos de encefalitis, mientras aparecieron 13 en el grupo control. En cada uno de los grupos se presentó una defunción. La gravedad de la encefalitis no tuvo ninguna relación con la aplicación de gammaglobulina.

Vacunación antivariólica por inyección intradérmica a chorro. — La inyección a chorro o a presión, ha sido utilizada en la administración de numerosos medicamentos y en especial vacunas, casi siempre con éxito. En 1963 MILLERS y col. en el Centro Nacional de Enfermedades transmisibles, estudiaron su aplicación en la vacunación antivariólica. Eligieron 156 voluntarios adultos procedentes del Penal de Georgia, todos del sexo masculino y de los que 140 habían sufrido anteriormente alguna vacunación, siendo los 16 restantes sin inmunidad provocada. Se repartieron en 6 grupos aproximadamente iguales, de ellos uno fue vacunado con la técnica de las presiones múltiples y los otros 5 con jet inyectors con vacunas que contenían 10^7 , 10^6 , 10^5 , 10^4 y 10^3 dosis infectantes de cultivo de tejidos por ml.

El inyector funcionó perfectamente apareciendo una visícula superficial netamente visible en el lugar de la inoculación. Además la reacción cutánea se estudió la respuesta serológica, mostrando que la vacunación por jet a 10^7 era tan efectiva en la revacunación como la vacunación a 10^3 por la técnica de las presiones múltiples. En los primovacunados, la



BIBLIOTEC

vacunación por jet con vacuna de concentración 10^6 fue suficiente e igual a la de vacuna no diluida en los de presión múltiple.

ROBERTO y col. en Jamaica han realizado una experimentación análoga en niños, casi todos primovacunados. 154 niños fueron primovacunados; unos con la técnica de las presiones múltiples mediante vacuna no diluida a $10^{8,5}$ y dos grupos con inyector a chorro. Unos a concentración 10^7 y otros a 16^9 , obteniendo en presiones múltiples el 96% de posibilidades, 100% en el primer grupo con jet a distintas concentraciones, obteniendo 97% positividad a 10^7 , 97% en $10^{6,5}$, 90% en 10^6 y 62 en 10^5 . En todos los casos se comprobó un neto paralelismo entre las tasas de positividad y las de seroconversión.

En todos los casos el inyector sin aguja funcionó perfectamente las cicatrices fueron mínimas, no se presentaron complicaciones y el aparato fue aceptado fácilmente por los muchachos. La dosis administrativa en cada caso fue de una décima de c.c.

Finalmente, NEFF y col. presentan un trabajo análogo en 140 personas con inmunidad comprobada, comprobando que la elevación de título de anticuerpos neutralizantes fue análogo cuando menos, o superiores al método de las presiones múltiples.

4.º *Lesiones vacunales.* — a) La evolución de las primovacunaciones: lactancia de 3 días, eritema, días 4, 5 y 6; macropápula, vesícula y pústula a los 11 días; la lesión se seca a los 12 días quedando costra, que cae a los 14 días.

b) Revacunación. Puede presentarse:

1.ª Reacción acelerada, que evoluciona entre el 3-5.º día y cicatriza a los 12 días. Indica la existencia de una inmunidad parcial.

2.ª Reacción precoz, que es una pápula pruriginosa que aparece al 1-2 días de la vacunación y desaparece en cinco días. Debe diferenciarse de una reacción alérgica y ello se consigue mediante aplicación simultánea de una vacuna muerta, que no dará reacción si no hay alergia. En dicho caso indica una buena inmunidad.

3.ª Reacción negativa, que debe repetirse y si persiste negativa indica buena inmunidad.

4.ª Reacción igual a la primovacunación, que indica no había inmunidad.

Interesa a veces precisar cual es el factor alergia y cual es el factor inmunidad. Para ello esquemáticamente puede considerarse:

Hay inmunidad y hay alergia: reacción inmediata o precoz.

Hay inmunidad y no hay alergia: reacción nula.

Hay alergia y no hay inmunidad: reacción acelerada hiperérgica.

No hay inmunidad ni alergia: reacción como la primovacunación.

Finalmente, debe hacerse constar que las escarificaciones se consideran como el medio más eficaz de tantear la susceptibilidad, ya que las mul-

tipunturas facilitan una reacción alérgica precoz, mientras la escalificación facilita la pústula o la reacción acelerada. Por tanto en una revacunación masiva la multipuntura expone a dar apariencia de falsas reacciones positivas, sin producir inmunidad.

INMUNIDAD. — Un punto muy discutido es el de la inmunidad que deja la viruela y la vacunación antivariólica. VICHENIAKOV en Afganistán, entre 1963 y 1964, ha vacunado a 425 personas que habían padecido la viruela entre pocos meses y 50 años. En 229 de ellos, es decir, el 53,9 % la vacunación ha sido positiva y con las características de la revacunación. La pérdida de la inmunidad estaba en función del tiempo transcurrido de la enfermedad, la inmunidad era persistente antes de los 5 años, se estabilizaba a los 9-11 años y luego decrecía lentamente. En los que habían padecido una viruela grave, la vacuna sólo prendía en el 21 % y en los leves hasta el 80 %. Todo ello permite afirmar que la inmunidad antivariólica no es persistente incluso en las personas que han padecido la enfermedad y que en caso de epidemia no hay que dejarse guiar por la presencia de cicatrices sospechosas.

Después de una primovacuna los anticuerpos neutralizantes empiezan a aparecer aproximadamente al 10.º día de la enfermedad. Las concentraciones son bajas, si las comparamos con las que siguen a un ataque de viruela, pero en cambio persisten durante muchos años. Parece que dichos anticuerpos no son influenciados por el tipo de vacunación: sencilla, múltiple, multipuntura, etc. pero en cambio sí se elevan en caso de una vacuna generalizada.

Después de la revacunación, si la reacción es fuerte se aprecia un sensible aumento de anticuerpos neutralizantes apreciable hacia el fin de la primera semana; aproximadamente las concentraciones son 10 veces superiores a los casos de primovacunas.

Los datos disponibles no permiten precisar cuánto dura la inmunidad en un individuo o en una población. Los conocimientos se basan en observaciones epidemiológicas, tales como la comparación de la incidencia de la viruela, en zonas endémicas o durante las epidemias, entre las personas vacunadas o revacunadas y las no vacunadas.

La incidencia de la viruela entre las personas vacunadas únicamente en la infancia, aumenta con la edad, contrariamente a lo que ocurre entre las personas no vacunadas, lo que significa que la inmunidad va perdiéndose con el tiempo. Los datos disponibles permiten afirmar que la protección es buena durante 4-5 años y que después va perdiéndose lentamente.

De igual modo, con el transcurso del tiempo las reacciones fuertes a la revacunación son más frecuentes, pero incluso al cabo de 10 o 20 años, para obtener un alto porcentaje de vacunaciones satisfactorias hay que

utilizar una vacuna cinco o diez veces más concentrada que para conseguir que prendan las primovacunas.

Por tanto se puede suponer que en la revacunación la concentración de anticuerpos es más fuerte y más duradera.

En general se acepta que una persona vacunada en la infancia y revacunada dos veces hasta los 20 años, presenta una inmunidad persistente, ya que las revacunaciones posteriores prenden tan sólo aproximadamente en el 50 % de los casos.

CONTRAINDICACIONES. — En período no epidémico hay ciertas circunstancias que permiten desaconsejar la vacunación, mientras en caso epidémico la valoración debe hacerse en forma diferente.

Las contraindicaciones fundamentales son las leucemias y el cáncer. en el eczema infantil, incluso no se recomienda vacunar a los hermanos de los eczematosos ya que puede afectar a éstos dándoles lugar al llamado síndrome de Kaposi-Juliusberg, por lo que es recomendable separarlos completamente. Las encefalopatías y enfermedades del sistema nervioso central contraindican la vacunación, las nefropatías, las cardiopatías descompensadas y la diabetes no tratada. Finalmente la hipo y agammaglobulinemia, los tratamientos radioterápicos y con corticoides contraindican la vacunación.

Otra contraindicación es la existencia de un brote importante de poliomiélitis.

El embarazo no es una contraindicación y más en tiempo de epidemia, pero parece aconsejable retrasarla hasta pasado el tercer mes.

La tuberculosis y el asma no constituyen ninguna contraindicación. Ahora bien, no hay que realizar en aquel período ninguna prueba tuberculínica ya que su valor no sería exacto.

COMPLICACIONES. — Las principales complicaciones son cinco: la encefalitis, la vacuna generalizada, la vacuna gangrenosa, la queratitis vacunal y las reacciones eritematosas.

La terapéutica y profilaxis de las mismas sólo pueden lograrse hoy día mediante la gammaglobulina y las tiosemicarbazonas.

7.º *Quimioterapia.* — La METISAZONA y derivados se utilizan a manera de quimioprofilaxis de la viruela. Uno de estos derivados es una tiosemicarbazona, grupo de compuestos muy estudiado, se trata de la tiosemicarbazona, de la N-metilisatina, 33-Y-57 o metisazona, conocida con el nombre comercial de Marboran. Inhibe el crecimiento vírico intracelular en su fase última, es decir, que interfiere la formación de la cápsula además de dificultar la síntesis del RNA. Se usa en dosis oral de 6 g día, dando a veces náuseas y vómitos. Es ineficaz una vez se ha manifestado la enfermedad.

La tiosemicarbazona se aplicó por primera vez en el tratamiento de algunos casos de viruela del brote 1961-62 en Inglaterra con resultados

deficientes. BAUER y col. en 1963, en Madrás, India, la aplicaron a contactos que además fueron vacunados mientras otro lote fue vacunado sin administrar la droga. Entre los que la habían recibido (más de 1.000) se observaron 3 casos de viruela, mientras en el otro lote 78 casos, de ellos 12 letales. El informe original de BAUER no hace mención de las reacciones desfavorables de dicho tratamiento, pero el informe de HUTHFIELD y CSONKA, 1964, y el de LANDSMAN señalan la aparición de frecuentes náuseas, vómitos y diarreas por lo que está en estudio más experimentación sobre voluntarios.

Se han obtenido resultados favorables en la viruela menor o alastrim y en la vacuna gangrenosa, eczema vacunal y otras complicaciones de la vacuna antivariólica. Los casos de vacuna gangrenosa descritos por CONNOLLY y PLEWETT murieron, pero los de TURNER, BARLOW, CAMERON y MAC BEAN se beneficiaron aparentemente del tratamiento.

Recientemente se han efectuado ensayos en gran escala con otra tiosemicarbazona, la tiosemicarbazona del 4bromo3 metilisotizaol 5aldehido o MandB 7714, sin embargo, es más tóxica y se ha abandonado su utilización.