

Este informe recoge la opinión colectiva de un grupo internacional de especialistas y no representa necesariamente el criterio ni la política de la Organización Mundial de la Salud.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
SERIE DE INFORMES TECNICOS

Nº 283

**COMITE DE EXPERTOS
DE LA OMS EN VIRUELA**

Primer informe

	Página
Introducción	3
Definiciones	4
Morbilidad y mortalidad por viruela en el mundo	5
Factores de transmisión	9
Inmunología	12
Diferenciación de los virus de viruela en el laboratorio	15
Diagnóstico de la viruela en el laboratorio	16
Vacunas antivariólicas	17
Vacunación contra la viruela	21
Quimioprofilaxis y quimioterapia	25
Erradicación de la viruela	26
Recomendaciones	33
Anexo 1. Recogida y expedición de muestras	36
Anexo 2. Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la viruela	37
Anexo 3. Técnicas de vacunación	41

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

GINEBRA

1964

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN VIRUELA

Ginebra, 14-20 de enero de 1964

Miembros:

- Dr. C. W. Dixon, Professor, Preventive and Social Medicine, University of Otago, Dunedin, Nueva Zelandia (*Relator*)
- Dr. F. C. Grant, Specialist Epidemiologist, Ministry of Health, Accra, Ghana
- Brigadier M. S. Haque, Director-General, Health; and Joint Secretary, Ministry of Health, Labour and Social Welfare, Karachi, Pakistán (*Presidente*)
- Dr. C. H. Kempe, Professor and Chairman, Department of Pediatrics, University of Colorado Medical Center, Denver, Colo., Estados Unidos de América
- Dr. K. M. Lal, Deputy Director-General for Smallpox Eradication, Ministry of Health, Nueva Delhi, India
- Dr. S. S. Marennikova, Jefe del Laboratorio de Profilaxis de la Viruela, Instituto de Investigaciones sobre Preparaciones de Virus, Moscú, URSS
- Dr. M. F. Polak, Jefe del Servicio de Epidemiología, Rijks Instituut voor de Volksgezondheid, Utrecht, Holanda

Secretaría:

- Dr. A. S. Benenson, Director, Pakistan-SEATO Cholera Research Laboratory, Institute of Public Health, Mohakhali, Dacca, Pakistán Oriental (*Consultor*)
- Dr. W. C. Cockburn, Jefe del Servicio de Virosis, División de Enfermedades Transmisibles, OMS (*Cosecretario*)
- Dr. A. W. Downie, Professor of Bacteriology, University of Liverpool (*Consultor*)
- Dr. A. R. Rao, Superintendent, Infectious Diseases Hospital, Madrás, India (*Consultor*)
- Dr. K. Raska, Director de la División de Enfermedades Transmisibles, OMS
- Dr. A. C. Saenz, Servicio de Virosis, División de Enfermedades Transmisibles, OMS (*Cosecretario*)

© Organización Mundial de la Salud, 1964

Las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud están acogidas a la protección prevista por las disposiciones del Protocolo 2 de la Convención Universal sobre Derecho de Autor. Ello no obstante, los organismos gubernamentales, las sociedades culturales y científicas y las asociaciones profesionales pueden reproducir ilustraciones, datos o extractos de esas publicaciones sin necesidad de pedir autorización a la Organización Mundial de la Salud.

Las entidades interesadas en reproducir o traducir íntegramente alguna publicación de la OMS deberán solicitar la oportuna autorización de la División de Servicios de Edición y de Documentación, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza. La Organización Mundial de la Salud dará a esas solicitudes consideración muy favorable.

COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN VIRUELA

Primer informe

El Comité de Expertos de la OMS en Viruela se reunió en Ginebra del 14 al 20 de enero de 1964. El Dr. P. M. Kaul, Subdirector General, declaró abierta la reunión en nombre del Director General e indicó que se trataba del primer Comité de Expertos en Viruela convocado por la Organización. El objeto de la reunión, añadió el Dr. Kaul, era examinar la situación, especialmente en lo que se refiere a la lucha contra la enfermedad y a su prevención. El examen había de abarcar los puntos siguientes: epidemiología de la viruela y manifestaciones recientes de la enfermedad en los países donde es endémica y en los países donde no lo es; últimos descubrimientos de las investigaciones en el laboratorio y sobre el terreno, y, en particular, importancia de las vacunas de gran actividad para la revacunación y observaciones sobre la eficacia de la quimioprofilaxis; programa de la OMS para la erradicación de la viruela, habida cuenta de los resultados obtenidos desde que se inició dicho programa en 1958 por decisión de la 11ª Asamblea Mundial de la Salud, y, por último, prescripciones de cuarentena internacional aplicables a la vacunación y a la revacunación, teniendo en cuenta la aceleración y la intensificación del movimiento de viajeros entre los distintos países, así como los recientes episodios de importación de la infección a países normalmente exentos de viruela.

Se eligió Presidente al Brigadier M. S. Haque y Relator al Profesor C. W. Dixon.

INTRODUCCION

Los medios de prevenir la viruela se conocen desde fines del siglo XVIII y sin embargo esta enfermedad sigue siendo endémica en la mayoría de los países de Asia y de Africa y no se ha erradicado totalmente de América Latina. En Europa, Norteamérica y Oceanía no existen casos indígenas, pero esos continentes se hallan cada vez más expuestos al riesgo de que la enfermedad sea importada por personas que la incuban o que la padecen en una forma leve, como ha ocurrido recientemente en Inglaterra, Alemania Occidental, Polonia y Suecia.

En los doce últimos años el número de casos de viruela registrados en todo el mundo ha descendido de medio millón, aproximadamente, a menos de 100 000. Ahora bien, los casos notificados, no representan más que una parte de los que realmente se producen.

Diversas observaciones han permitido comprobar que vacunas relativamente poco activas bastan para lograr una buena primovacuna- ción, pero son insuficientes para la revacunación. Su empleo en las revacunaciones proporciona un falso sentimiento de seguridad, ya que las respuestas negativas se interpretan a menudo como prueba de inmunidad. El fracaso de las revacunaciones explica en parte la persistencia de la viruela en algunos países donde es endémica, aunque se practica regularmente la vacunación.

Aun cuando la quimioprofilaxis no disminuye la necesidad de la vacunación sistemática, recientes observaciones sobre su eficacia son importantes porque han permitido comprobar que puede emplearse como protección suplementaria a la que confiere la vacunación de los contactos. Esas observaciones estimularán sin duda los estudios sobre la eficacia de la quimioprofilaxis y de la quimioterapia en otras virosis.

Teniendo en cuenta que la única fuente de virus es el hombre y que la vacunación proporciona una protección eficaz durante varios años, la erradicación de la viruela en las zonas endémicas está, sin duda, dentro de las posibilidades de la medicina preventiva moderna. Si hasta ahora ese objetivo ha fracasado, ello obedece a diversos factores, entre los cuales el más importante es (aparte del empleo de vacunas demasiado débiles a que antes se ha hecho mención) la cobertura incompleta de la población expuesta por diferentes razones: servicios sanitarios insuficientes, escasez de material, de medios de transporte y de personal y falta de una evaluación simultánea de la eficacia de las campañas de vacunación. Si se emprende una acción enérgica y se recibe una ayuda concreta de los países libres de la enfermedad, los países donde la viruela es endémica podrán dominar rápidamente la infección y finalmente eliminarla.

DEFINICIONES

A continuación se indica el significado de algunos de los términos que se emplean en el presente informe.

Variola major. Viruela típica con una tasa de mortalidad en sujetos no vacunados comprendida entre el 20 y el 50% según la distribución por edad de los pacientes y otros factores del medio y del huésped.

Variola minor. Forma benigna de viruela con una tasa de mortalidad en grupos de casos no vacunados inferior al 5% (sinónimo: alastrim).

Vacunación. Inoculación cutánea de vacuna contra la viruela a un sujeto no vacunado antes con resultado satisfactorio (sinónimo: primovacunación).

Revacunación. Inoculación cutánea de vacuna contra la viruela a un sujeto que tiene una cicatriz de escarificación vacunal o que puede dar pruebas documentales convincentes de que ha sido vacunado o revacunado antes con resultado satisfactorio.

Vacunación o revacunación repetida. Nueva aplicación de vacuna contra la viruela a un sujeto en quien la vacunación o la revacunación no ha dado reacción intensa.

Resultado satisfactorio de la vacunación o la revacunación. Aparición de una reacción intensa después de una vacunación o de una revacunación (sinónimo: prender).

Reacción intensa. 1. Se entiende que la reacción de la primovacunación es intensa cuando en el examen practicado después de una semana se observa una vesícula de Jenner típica.

2. Se entiende que la reacción de la revacunación es intensa cuando en el examen practicado después de seis u ocho días se observa una lesión vesicular o pustular o bien una lesión central, que puede ser una costra o una úlcera, rodeada de una zona de induración neta y palpable o de congestión.

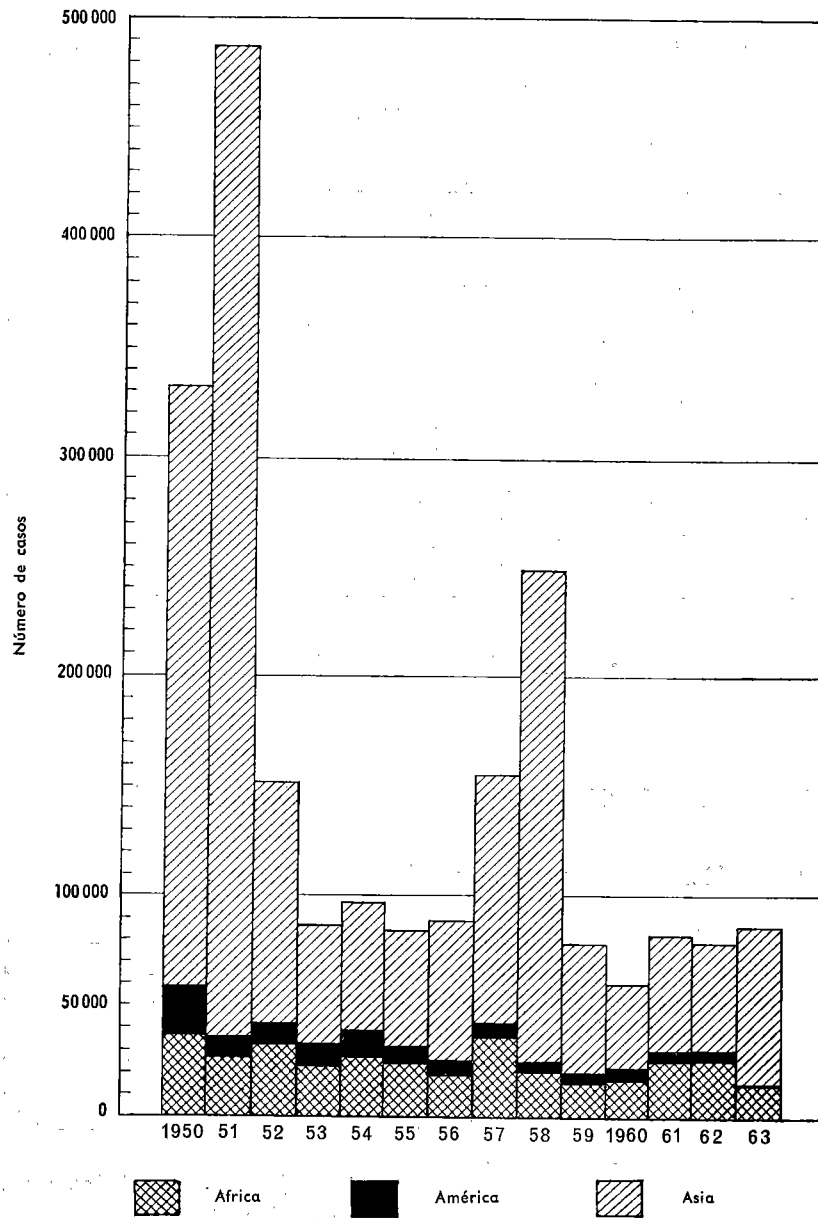
Reacción equívoca. Cualquier otra reacción a la vacunación o a la revacunación.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR VIRUELA EN EL MUNDO

La notificación de los casos de viruela, como ocurre con las demás enfermedades transmisibles, es con frecuencia poco fidedigna y los datos de que ha podido disponer el Comité no eran exactos. En ellos se advierte, sin embargo, la tendencia general de la incidencia de la enfermedad en diferentes regiones del mundo. Con el mejoramiento de los servicios sanitarios y el aumento del interés que despierta la lucha contra la viruela, es probable que la notificación de casos sea cada vez más completa y que se cree así una situación paradójica pues algunos países podrían notificar un mayor número de casos y de defunciones, cuando de hecho la enfermedad vaya retrocediendo.

En el gráfico de la página siguiente se indica la incidencia de los casos declarados de viruela en Africa, América y Asia durante el periodo 1950-1953. En ese lapso de tiempo la incidencia alcanzó el punto máximo en dos ocasiones, una en 1950-1951 y otra en 1957-1958, sobre todo en Asia.

INCIDENCIA DE LA VIRUELA EN AFRICA, AMERICA Y ASIA, 1950-1963



El segundo de estos episodios fue mucho menos pronunciado que el primero, registrándose aproximadamente la mitad de casos.

En el Cuadro 1 se indica por continentes la incidencia de la viruela y la mortalidad causada por esa enfermedad en los últimos cinco años (1959-1963). En los once primeros meses de 1963 se registraron en todo el mundo unos 88 000 casos, 25 000 de ellos mortales. La mayoría de los casos y de las defunciones — 73 000 y 24 000, respectivamente — se registraron en Asia, siendo la India, como en años anteriores, el país que notificó el mayor número, a saber 59 000 casos y 18 000 defunciones. En segundo lugar viene el Pakistán, que notificó más de 7 000 casos y 500 defunciones, seguido inmediatamente después por Indonesia, que comunicó 6 000 casos, pero sólo 132 fallecimientos. Arabia Saudita y Tailandia no notificaron ningún caso en los once primeros meses de 1963; ambos países habían señalado un número relativamente importante de casos en 1959 y algunos en 1960, 1961 y 1962.

CUADRO I
MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR VIRUELA REGISTRADAS
EN TODO EL MUNDO DURANTE EL PERIODO 1959-1963

Continente		1959	1960	1961	1962	1963 ^a
Africa	C	13 950	15 851	24 025	24 188	15 078
	D	1 071	1 017	1 798	2 423	1 484
América	C	4 889	3 090	1 939	3 029	241
	D	—	—	—	—	16
Asia	C	58 085	39 221	53 549	46 374	72 973
	D	15 781	9 639	13 081	12 287	24 033
Europa	C	13	47	24	137	145
	D	1	—	4	27	11
Total	C	76 937	58 209	79 537	73 728	88 437
	D	16 853	10 656	14 883	14 737	25 544

^a Casos (C) y defunciones (D) notificados a la Organización Mundial de la Salud hasta el 29 de noviembre de 1963.

En Africa se declararon menos casos y fallecimientos en los once primeros meses de 1963 que en los años 1961 y 1962. El Congo (Leopoldville) fue el país que comunicó las cifras más elevadas: más de 4 000 casos y más de 650 defunciones. Congo (Brazzaville), Malí, Nigeria, Rhodesia del Norte y Tanganyika notificaron también más de 500 casos en 1963.

El número de casos mortales es como puede verse mucho mayor en Asia que en Africa. Aun teniendo en cuenta las deficiencias del sistema de notificación y la inclusión de casos de varicela entre los datos comunicados por algunos países, la diferencia es importante y tal vez obedezca a la prevalencia de distintas cepas de viruela en Asia y en Africa (véase la página 15).

En las Américas, donde se han llevado a cabo amplios programas nacionales de lucha contra la viruela, el número de casos notificados ha disminuido en los últimos años. Las últimas tasas de mortalidad son bajas y se ha supuesto que sólo existían casos de *variola minor*, pero en el pasado los brotes epidémicos habían causado una mortalidad relativamente elevada. El Brasil, donde la notificación de casos es incompleta, sigue siendo el país donde se registra el mayor número de casos. Ecuador notificó 45 casos y Colombia sólo 4. En la Argentina, donde antes se señalaban algunos casos cada año, no se registró ninguno en 1963.

En Europa hubo en 1963 cinco casos importados que provocaron en total 140 casos secundarios y 11 defunciones.

En el Cuadro 2 se indican las tasas aproximadas de incidencia de la enfermedad en los países que notificaron más de 500 casos en 1962. Esas tasas fueron mucho más elevadas en las poblaciones relativamente dispersas de África que en los países densamente poblados de Asia, pero este último continente constituyó el reservorio más importante de la enfermedad por el elevado número de casos registrados.

La notificación más exacta posible de los casos redunda en beneficio de todos los países. En cumplimiento de las obligaciones que les impone el Reglamento Sanitario Internacional todos ellos deben señalar los casos y los brotes epidémicos que vayan apareciendo; además, los países deben abstenerse de imponer medidas internacionales de vigilancia que excedan las disposiciones del Reglamento.

CUADRO 2
TASAS DE INCIDENCIA DE LA VIRUELA EN LOS PAISES
QUE NOTIFICARON MAS DE 500 CASOS EN 1962

País	Tasa aproximada por 100 000 habitantes
África:	
Camerún	20
Chad	35
Congo (Brazzaville)	144
Congo (Leopoldville)	29
Guinea	100
Costa de Marfil	58
Mali	38
Niger	34
Nigeria	11
Rhodesia y Nyasalandia	12
Tanganyika	10
Togo	38
Uganda	10
Alto Volta	30
Las Américas:	
Brasil	4
Asia:	
India	10
Indonesia	1
Pakistán	4

Se podría obtener una valiosa información suplementaria efectuando investigaciones epidemiológicas en las zonas afectadas por la enfermedad y las autoridades sanitarias deberían utilizar este procedimiento con la mayor frecuencia posible para completar su sistema de notificación. Dada la necesidad de determinar la incidencia y la distribución geográfica de los diferentes tipos de viruela, es indispensable que los estudios de laboratorio sobre los virus aislados se completen con informaciones sobre la mortalidad, las formas clínicas de la enfermedad y los antecedentes de los enfermos en materia de vacunación, especialmente durante los brotes epidémicos.

FACTORES DE TRANSMISION

Fuentes de virus

La fuente del virus de la viruela es el hombre. El virus se propaga a partir de pacientes con infecciones agudas y no existen portadores crónicos. Aunque se encuentran grandes cantidades de virus en las escaras, son sin duda los virus procedentes de las vías respiratorias los más importantes en la propagación de la enfermedad. Debe considerarse al paciente como contagioso desde la aparición de la fiebre. El enfermo disemina virus durante un periodo variable de tiempo, que depende de la forma clínica de la enfermedad. Muchos enfermos parecen presentar una infecciosidad máxima hacia el tercero o cuarto día, momento que suele coincidir con la aparición de la erupción. Los virus procedentes de las vías respiratorias pueden encontrarse en la piel, en los vestidos y en la ropa de cama de los enfermos, que son contagiosos mucho antes de que maduren las vesículas y de que se desprendan las costras.

Durante mucho tiempo se ha pensado que las escaras, formadas por las pústulas desecadas, eran una fuente de infección importante pues los virus pueden permanecer vivos en ellas durante varios meses. En realidad las costras no son una fuente importante de infección, pero debe aislarse a los enfermos hasta que se desprendan. La descamación ulterior de la piel no es contagiosa.

La fuente más probable de infección es el contacto con un paciente en la primera fase de la enfermedad. La infección puede ser transmitida directamente por las gotas de las secreciones del enfermo o por el polvo contaminado que se desprende de los trajes o de las ropas de cama. Los virus de las vías respiratorias mueren, al parecer, con bastante rapidéz.

Los trajes y las ropas de cama contaminados por los virus de las vías respiratorias propagan a menudo la infección entre las personas que los manejan: miembros de la familia, camareras de los hoteles, empleados de las lavanderías de los hospitales y de otros lugares y las personas que tocan o llevan ropa usada que ha pertenecido a un enfermo. La infección no se transmite por los alimentos. Las secreciones cutáneas del enfermo

atraen a las moscas, las cuales pueden transmitir la infección mecánicamente al posarse en la boca o los ojos de los niños pequeños, sobre todo en los países tropicales.

Los cadáveres pueden ser contagiosos por los humores orgánicos o por la contaminación de la ropa o la mortaja. Los anatomopatólogos, los técnicos de las salas de autopsia y los empleados de pompas fúnebres infectados de ese modo sufren un ataque normal de viruela, pero a veces presentan una « viruela por inoculación » después de pincharse en un dedo. Otras veces, técnicos y mozos de laboratorio se han contagiado al manipular muestras u objetos de cristal.

Propagación aérea

Durante los últimos 50 años se ha pensado seriamente muchas veces en la posibilidad de que el virus de la *variola major* se propague por el aire, a partir de hospitales antivariólicos, hasta distancias del orden de un kilómetro. En esos casos no parece haber intervenido el virus de la *variola minor*.

Es innegable que el virus puede ser transportado por el viento hasta una distancia de medio kilómetro, aproximadamente, y transmitir la infección, pero no es eso lo que ha ocurrido en los casos de propagación de la enfermedad observados en algunas ocasiones alrededor de los hospitales antivariólicos. En tales circunstancias, en efecto, no cabe excluir del todo la posibilidad de infección por casos que han pasado desapercibidos, por ropas que han sido mal desinfectadas o por un contacto fortuito entre enfermos y personas sanas.

Aunque se ha comprobado que las bacterias pueden ser transportadas por una corriente de aire a lo largo de los pasillos de los hospitales y tal vez pueda achacarse a este modo de propagación la forma más bien insólita de ciertos casos secundarios de viruela registrados en los hospitales, no es posible descartar la posibilidad de una propagación por personas u objetos, más bien que por el aire. En estos episodios, la fuente de los virus suele ser el paciente en el comienzo de la enfermedad y no el convaleciente cubierto de costras.

El elemento infeccioso de la viruela es probablemente una gota o partícula relativamente grande que se deposita rápidamente cerca del enfermo, en particular sobre su almohada, y que vuelve a quedar luego en suspensión en el polvo. Los factores climáticos, tales como la temperatura, la humedad, el movimiento del aire, etc., explican probablemente, en parte, las variaciones de incidencia en las zonas endémicas.

Formas clínicas

La infecciosidad de los casos de diferente gravedad varía considerablemente. Las formas fulminantes son, al parecer, menos contagiosas que

las graves, que lo son mucho. Los casos menos graves son infecciosos cuando menos durante 5 ó 6 días. Los leves, entre ellos los casos abortivos y los de viruela sin erupción, pueden ser infecciosos durante solamente algunas horas. Si el periodo de contagio se produce por la noche, es posible que el enfermo no infecte a nadie, ni siquiera a las personas que vivan en la misma casa, pero también puede ocurrir que, por falta de desinfección, el medio en que vive el enfermo siga siendo contagioso durante algún tiempo.

Por lo que se sabe hasta ahora, todas las cepas de *variola major* presentan la misma infecciosidad, pero la *variola minor* parece tener un potencial epidémico mas bajo.

Factores extrínsecos de la transmisión

Movilidad. Los enfermos aquejados de las formas más graves de viruela deben guardar cama; son sus familiares quienes corren el máximo riesgo de infección, sobre todo los que cuidan directamente del paciente. En las formas más leves, particularmente en la *variola minor*, el enfermo puede continuar como caso ambulante después del primer ataque de fiebre. Probablemente a causa del número variable de virus que pasan de las vías respiratorias a la ropa, etc., es imposible saber de antemano si las infecciones secundarias serán pocas o muchas.

Dimensiones y composición de la familia. La aparición de varios casos en una misma familia no es tan frecuente como a veces se supone, sobre todo cuando se trata de *variola minor*. Cuanto mayor es una familia y mayor el número de adultos jóvenes susceptibles, más probabilidades hay de que se multiplique rápidamente el número de casos.

Profesión. Como se ha indicado antes, las personas más expuestas son las que manejan la ropa de cama y los vestidos del enfermo en las primeras fases de la enfermedad. Corren también un gran riesgo los médicos, las enfermeras y demás personal del hospital, los empleados de pompas fúnebres y los inspectores sanitarios que no hayan sido vacunados con éxito.

Los factores de la transmisión desde el punto de vista de la salud pública

Diagnóstico precoz. El diagnóstico precoz, sumamente importante para impedir la propagación de la viruela en una colectividad, está supeditado a la eficacia y a la disponibilidad de la asistencia médica. Si no se acierta con el diagnóstico y se mantiene al enfermo en su domicilio, los miembros de su familia corren un riesgo considerable. Si el enfermo ingresa en un hospital desprovisto de los medios necesarios para tratar casos de viruela, y tampoco allí se acierta el diagnóstico, correrán un gran riesgo los demás pacientes, las enfermeras, el resto del personal y los visitantes.

Vigilancia de los contactos. El factor que por sí solo tiene más importancia para impedir la propagación de la viruela es la rápida identificación y la vigilancia de los contactos (véase la página 30).

Casos leves ambulantes. Los casos leves ambulantes se encuentran sobre todo entre los adolescentes; también pueden darse casos ambulantes de bastante gravedad entre los vagabundos y otras personas que se desplazan constantemente. Los viajeros parcialmente inmunes y las personas empleadas en empresas de transporte, especialmente los marinos, pueden sufrir formas leves o no diagnosticadas de viruela y llevar así la infección de un lugar a otro.

Periodo de incubación

Para calcular el periodo de incubación, debe tomarse la fecha de aparición de la fiebre y no la del comienzo de la erupción. Sobre esa base, se ha comprobado que el periodo de incubación de la *variola major* es bastante constante y dura de 12 a 13 días. En algunos casos puede ser más corto (9 días) o más largo (15 días).

La *variola minor* parece tener el mismo periodo de incubación. Debido a la insignificancia de la erupción, algunos enfermos pueden equivocarse en lo que hace al día de aparición, con lo cual el periodo de incubación parece más largo. Cuando el contacto con la fuente de infección dura varios días, es imposible calcular con exactitud la duración del periodo de incubación.

Periodos de incubación excepcionalmente cortos. En algunos casos de *variola major*, el periodo de incubación puede ser de 8 a 10 días. Con frecuencia, el interesado acaba de ser vacunado y tal vez el primer ataque de fiebre se deba a la vacunación. Algunas veces se observa un periodo de incubación más corto en los casos muy graves, en los que cabe destacar cualquier otra posible fuente de infección. En la alergia pulmonar variólica, afección del tipo de la neumonía vírica que se da en los contactos inmunes, el periodo de incubación no dura más que 8 días, pero esos pacientes no son contagiosos. Desde el punto de vista de la salud pública, conviene considerar que el periodo de incubación, hasta la aparición de la fiebre, es de 12 días; un periodo de cuarentena de 16 días parece constituir una salvaguardia razonable contra la propagación de la infección.

INMUNOLOGIA

Duración de la inmunidad producida por la viruela

Los ataques de viruela confieren una inmunidad definitiva en la mayoría de las personas, pero algunos individuos pierden esa inmunidad y vuelven a ser susceptibles. Un enfermo entre mil, aproximadamente, sufre

un segundo ataque, pero esta tasa depende mucho de la edad de la población expuesta al riesgo de la enfermedad. Los segundos ataques suelen ser leves o abortivos, aunque algunas veces pueden ser graves e incluso mortales. Algunos casos benignos pasan probablemente desapercibidos en razón de los antecedentes variólicos del enfermo.

La inmunidad conferida por un ataque de *variola major* es probablemente superior a la que confiere la *variola minor*. En cambio, la inmunidad descenderá más fácilmente si el individuo está expuesto a la *variola major* que si está expuesto a la *variola minor*, a causa de la mayor virulencia e infecciosidad de los virus de la primera forma de viruela.

Duración de la inmunidad conferida por una vacunación satisfactoria

A raíz de una primovacunaación satisfactoria la inmunidad a la *variola major* es casi total durante tres años, si bien existen variaciones según los individuos. Se ha calculado que, por término medio, un año después de la primovacunaación, el riesgo de sufrir un nuevo ataque es mil veces menor que en un sujeto no vacunado, tres años después 200 veces menor, 10 años después 8 veces menor, 20 años después 2 veces menor y que al cabo de 20 años la protección contra la infección clínica es escasa o nula. No obstante, la mortalidad de enfermos de viruela vacunados con éxito muchos años antes es menor que la de sujetos no vacunados, aunque se registran algunos fallecimientos.

La inmunidad consecutiva a una primovacunaación satisfactoria es más eficaz contra la *variola minor*, de la que aparecen pocos casos en los cinco años que siguen a la vacunación; las probabilidades de un ataque clínico en un plazo de 10 años, son muy escasas en comparación con el riesgo que corren las personas no vacunadas. Incluso al cabo de 20 a 30 años después de la vacunación, la inmunidad contra la infección clínica sigue siendo considerable.

Dada la dificultad de interpretar las reacciones equívocas (véase la definición en la página 5), no es fácil obtener información precisa sobre la inmunidad que sigue a la revacunación. Ahora bien, la protección contra la enfermedad de que gozan los médicos y las enfermeras revacunados periódicamente y expuestos al riesgo ocasional de infección parece indicar que la revacunación periódica confiere una inmunidad muy alta.

Relación entre el título de anticuerpos y la reacción postvacunal

Después de una vacunación satisfactoria o de un ataque de viruela suele producirse un aumento apreciable del número de anticuerpos séricos. No obstante, incluso con las técnicas más precisas apenas puede observarse una vaga relación entre el título de anticuerpos y el tipo de reacción producida por la revacunación, de modo que no es posible prever, basándose en el título de anticuerpos, cuál será en un individuo la reacción cutánea

producida por la revacunación. Las personas con un título de anticuerpos neutralizantes relativamente elevado tienden a presentar una respuesta alérgica después de la revacunación y es posible que esa reacción no provoque un aumento del título de anticuerpos. En cambio, las personas con un título inicial de anticuerpos bajo, tienen más probabilidades de presentar una reacción importante después de la revacunación y por consiguiente un aumento del título de anticuerpos neutralizantes.

Relación entre el título de anticuerpos y la inmunidad a la viruela

Se han examinado en diferentes fases de la enfermedad los títulos de anticuerpos, medidos por diversas técnicas de laboratorio, pero no se dispone de datos suficientes para esclarecer de modo satisfactorio la relación entre el título de anticuerpos y la inmunidad a la viruela.

Relación entre el título de la vacuna y la inmunidad

La cantidad de virus introducidos en la piel en el momento de la vacunación o de la revacunación permite saber si la vacuna prenderá (véase la página 20) pero no permite determinar el efecto inmunizante subsiguiente, ya que este efecto depende de la medida en que los virus se multipliquen en las células susceptibles. Una inoculación de virus que provoca una reacción intensa (véase la definición en la página 5) después de la vacunación o de la revacunación constituye un estímulo satisfactorio, cualquiera que sea la dosis de virus.

Relación entre el número de inoculaciones y la inmunidad

En igualdad de circunstancias, cuando la viruela aparece muchos años después de una primovacuna, se tienen indicios (por ejemplo, gracias a estudios realizados hace tiempo en Inglaterra) de que la tasa de mortalidad guarda una relación inversamente proporcional al número de cicatrices de escarificación vacunal. Recientes experiencias hechas en la India parecen confirmar ese punto de vista, pero todavía no se ha llegado a este respecto a un acuerdo general.

El trauma provocado por las inoculaciones múltiples y el temor a las reacciones graves subsiguientes pueden hacer que rehuyan la vacunación tantas personas, que la posible mejora de la inmunidad en el plano individual quede contrarrestada con creces por la disminución del porcentaje de individuos protegidos.

Inmunización pasiva

Para la prevención y el tratamiento de algunas complicaciones graves de la vacunación se ha utilizado globulina gamma de origen humano o animal.

Inyectada al mismo tiempo que se practica la vacunación, esta sustancia reduce la incidencia de la encefalitis postvacunal. La globulina gamma puede prepararse con suero de donadores adultos, de 3 a 6 semanas después de una reacción intensa consecutiva a la vacunación, con suero de enfermos de viruela convalecientes o con suero de terneras hiperinmunizadas. Se piensa que en el caso de contacto íntimo en el seno de una familia, la globulina gamma reduce el riesgo de infección variólica en un 70% por lo menos. Dicha sustancia no puede sustituir a una vacunación satisfactoria practicada antes o inmediatamente después del contacto y tiene utilidad sobre todo en los contactos descubiertos en una fase avanzada de su periodo de incubación probable. Teniendo en cuenta que las cantidades disponibles de globulina gamma de origen humano son limitadas, tal vez haya que reservar su administración a los contactos inmediatos que no hayan sido nunca vacunados antes de la exposición a la enfermedad y a las personas en las que la vacunación esté especialmente contraindicada.

DIFERENCIACION DE LOS VIRUS DE VIRUELA EN EL LABORATORIO

Los datos epidemiológicos y clínicos bastan por lo general para identificar una epidemia de viruela, es decir, saber si se trata de *variola major* o de *variola minor* (alastrim); se recurre a los medios de laboratorio para diferenciar los virus responsables. El virus de la *variola major* produce lesiones visibles en la membrana corioalantoidea o en cultivos de tejidos a temperaturas de hasta 38 °C, y un inóculo de 10⁵ unidades pustulantes produce la muerte del embrión de pollo en cuatro días. El virus de la *variola minor*, en cambio, no produce lesiones a esas temperaturas, ni causa la muerte del embrión de pollo con un inóculo que contenga menos de 10⁷ unidades pustulantes.

En Tanganyika se han aislado cepas que presentan características intermedias en el laboratorio. Aunque de escasa virulencia para los pollos, producen algunas lesiones a 38,3 °C y muchas más a 36 °C. Las características de cada cepa han permanecido constantes. Las tasas de mortalidad intermedias (4%-15%) registradas en países africanos, parecen indicar la existencia simultánea de *variola major* y *variola minor* en la población, aunque también pueden ser debidas a la presencia de cepas intermedias. Esta hipótesis solo podrá confirmarse mediante el estudio de los virus aislados y el análisis adecuado de los datos clínicos y epidemiológicos relativos a otros brotes epidémicos registrados en Tanganyika y en otras regiones de Africa.

DIAGNOSTICO DE LA VIRUELA EN EL LABORATORIO

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de la viruela se puede basar en signos clínicos y no requiere una confirmación en el laboratorio. No obstante, esta confirmación puede ser necesaria en los enfermos aquejados de formas atípicas, muy leves o fulminantes de la infección.

Los análisis de laboratorio más satisfactorios son los que se basan en el descubrimiento de los virus o de sus antígenos en las lesiones del enfermo. Los diagnósticos basados en la localización de anticuerpos en los pacientes son menos satisfactorios, porque no permiten establecer una diferencia entre los distintos miembros del grupo vacuna-viruela.

Ciertos métodos de diagnóstico de laboratorio son relativamente sencillos, pero su ejecución no debe encomendarse más que a técnicos debidamente preparados; otros métodos, más complicados, deben aplicarse solamente en laboratorios especializados provistos de reactivos normalizados. En el Anexo 1 figuran instrucciones sobre la recogida y el envío de muestras y en el Anexo 2 se exponen con detalle las pruebas de laboratorio.

Pruebas recomendadas en las diferentes fases de la enfermedad

Los métodos de laboratorio utilizados para el diagnóstico de la viruela dependerán de los medios de que disponga y de la experiencia del virólogo.¹

Fase preeruptiva. En los contactos febriles, y en ausencia de erupción, puede intentarse aislar los virus cultivando muestras de sangre (cuajo blanco) o del agua utilizada para gargarismos en membrana corioalantoidea o en otros tejidos. Estos exámenes suelen ser, sin embargo, negativos y los resultados no se conocen hasta transcurridos varios días, es decir cuando por lo general, el cuadro clínico es ya evidente.

Fase macular y papulosa. Las pruebas de mayor utilidad, porque permiten obtener resultados positivos en un plazo de dos horas, son las que consisten en descubrir partículas virales en frotis coloreados o por inmunofluorescencia en raspaduras de lesiones cutáneas. La inoculación de estas raspaduras en la membrana corioalantoidea o en cultivos tisulares da normalmente resultados positivos al cabo de dos o tres días.

Fase vesicular. En general, los virus se pueden descubrir microscópicamente en frotis procedentes de la base de vesículas. La presencia de

¹ Un especialista en microscopia electrónica con experiencia en virología puede descubrir partículas virales típicas en un material procedente de lesiones cutáneas en cualquier fase de la enfermedad. Sin embargo, este método no puede considerarse como un procedimiento ordinario de diagnóstico.

un antígeno viral en el líquido vesicular suele observarse al cabo de cuatro o cinco horas, con el método de difusión en gel o al cabo de 18 a 24 horas por medio de la prueba de fijación del complemento. Los virus pueden aislarse fácilmente en cultivos.

Fase pustulosa. Las pruebas de difusión en gel y de fijación del complemento con el líquido de las pústulas dan siempre resultados positivos. Los cultivos son siempre positivos.

Fase de desecación. Los extractos de costras reaccionan positivamente en las pruebas de determinación del antígeno de viruela—vacuna por difusión en gel o por fijación del complemento. Los virus pueden identificarse por cultivo.

Pruebas para la determinación de anticuerpos. Las pruebas para la determinación de anticuerpos en el suero del enfermo no resultan nunca tan satisfactorias como los métodos mencionados, pero pueden ser la única técnica de laboratorio aplicable en los casos leves sin erupción o en el diagnóstico retrospectivo de pacientes que ya no presentan costras ni ningún otro material utilizable para la localización de los virus o del antígeno viral. Después de la fase vesicular de la enfermedad, el suero de la mayoría de los pacientes contiene una elevada tasa de anticuerpos, que pueden ponerse de manifiesto mediante la prueba de inhibición de la hemaglutinación o de fijación del complemento, utilizando sea un antígeno vacunal, sea un antígeno variólico. Normalmente, el suero de enfermos de viruela convalecientes precipita en presencia del antígeno vacunal o variólico en la prueba de difusión en gel, mientras que los sueros post-vacunales no suelen precipitar. Cuando la vacunación es reciente, la interpretación de estas pruebas serológicas, es a veces imposible, pero las tasas de anticuerpos son por lo general mucho más elevadas después de la infección variólica que después de la vacunación.

VACUNAS ANTIVARIOLICAS

Principios generales de preparación e inspección

La vacuna antiyariólica es una suspensión, en un medio adecuado, de un virus vacunal infeccioso a una concentración capaz de infectar por vía cutánea a los individuos no inmunizados. La eficacia de una vacuna viene determinada por su grado de infecciosidad en el momento de aplicarla a la piel y no sólo por su contenido en virus en el momento de la preparación. Es indispensable proceder con las debidas precauciones en el almacenamiento, envío y administración de la vacuna para que conserve un grado suficiente de actividad.

Diferentes cepas

Para la preparación de la vacuna antivariólica se emplean numerosas cepas diferentes de virus vacunal, pero son pocas las de origen conocido. Probablemente ninguna de ellas deriva del virus variólico. Algunas cepas vacunales son más patógenas para el hombre que otras. Nada permite afirmar que las cepas que producen graves lesiones locales y trastornos generales apreciables confieran una protección mayor que las cepas que sólo provocan reacciones clínicas atenuadas. Por eso, en la preparación de las vacunas debe darse preferencia a las cepas menos patógenas, a condición de que confieran una inmunidad suficiente.

La duración de la inmunidad consecutiva a una primovacuna satisfactoria puede variar según las cepas de virus vacunal empleadas. Los pases prolongados y repetidos de una cepa por cultivo tisular o membrana corioalantoidea, por ejemplo, pueden disminuir la actividad inmunizante. El lote de virus empleado para sembrar en cultivos de tejidos o huevos con objeto de producir vacunas no debe sufrir más de cinco pases desde que se toma del animal huésped (ternera u oveja) utilizado para propagar la cepa.

Muchos productores de vacuna antivariólica propagan sus virus de siembra inoculándolos alternativamente en la piel del animal vacunífero y en la de un pequeño animal, como el conejo. Es este un procedimiento clásico, pero con los medios modernos de liofilización o de conservación de los lotes de siembra primaria a temperaturas muy inferiores a cero grados ese método no ofrece ninguna ventaja con respecto al sistema de lotes de siembra recomendado por el Grupo de Estudio de la OMS sobre Normas para la Vacuna Antivariólica.¹

Es indispensable efectuar estudios en el hombre para cerciorarse de que las cepas empleadas permitirán practicar regularmente revacunaciones eficaces y conferirán una inmunidad suficiente comprobada por la protección contra la viruela y por la insensibilidad a una dosis de prueba de una vacuna activa administrada uno o varios años después de la primovacuna. Debe darse preferencia a las cepas que reúnan esas condiciones en el hombre y que resulten también las menos neurotrópicas y cutaneonecrotizantes en los animales de laboratorio. El estudio de las cepas vacunales en animales de laboratorio permitirá tal vez establecer una correlación entre las observaciones hechas en los laboratorios y la protección obtenida en la práctica.

Animales utilizados para la preparación de vacunas

La mayoría de las vacunas antivariólicas se preparan con virus cultivados en la piel de algunos animales. Según las disponibilidades y las preferencias pueden emplearse terneras, búfalos jóvenes, ovejas, etc.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1959, **180**, 13.

Es indispensable adoptar las precauciones necesarias para tener la seguridad de que el animal no padece ninguna enfermedad transmisible al hombre. Esto exige una inspección apropiada, aplicación de medidas de cuarentena y examen necrópsico (u observación después de la recogida de la vacuna).

La contaminación bacteriana se puede reducir al mínimo limpiando y lavando cuidadosamente la zona donde ha de practicarse la inoculación. La erupción vacunal se recoge en la fase vesicular, es decir, por lo general cuatro a cinco días después de la inoculación. Más tarde, se recogería un mayor volumen de material, pero de título inferior, y por lo tanto de menor rendimiento total en vacuna efectiva. El material recogido se somete a tratamiento con objeto de reducir la contaminación bacteriana al mínimo, conservando al mismo tiempo una virulencia máxima. El control bacteriológico debe confirmar la ausencia de organismos anaerobios, especialmente de *Clostridium tetani*, y de ciertos microorganismos aerobios.¹

Vacunas preparadas en membranas de embrión de pollo

Las vacunas preparadas en membrana corioalantoidea de embrión de pollo han de ser bacteriológicamente estériles. Las vacunas preparadas en huevos, una vez liofilizadas, no son tan termoestables como las vacunas liofilizadas de origen animal. La preparación de vacunas en huevos permite prescindir de los animales de laboratorio y suprime la necesidad de desinfectar un producto contaminado.

Vacunas preparadas en cultivos de tejido

La preparación de vacuna antivariólica en cultivos tisulares se encuentra aun en la fase experimental. Antes de que se acepte el uso generalizado de estas vacunas, es preciso demostrar que son por lo menos tan inofensivas y eficaces como las mejores vacunas clásicas.

Vacunas líquidas y vacunas desecadas

Las vacunas líquidas se deterioran rápidamente incluso cuando la temperatura ambiente no es excesivamente elevada y lo mismo ocurre si se exponen a la luz del sol. Dichas vacunas deben desecarse al cabo de siete días si se almacenan a 0 °C-10 °C y al cabo de 24 horas si se conservan a temperaturas más elevadas. La liofilización permite obtener un producto más estable, que vuelve a ponerse en suspensión líquida en el momento de su empleo. *Después de su reconstitución, esta vacuna es tan lábil como la vacuna líquida.* Ambos tipos de vacuna son útiles en la lucha antivariólica. Las vacunas líquidas activas dan resultados satisfactorios en países de

¹ Véase : Grupo de Estudio sobre Normas para la Vacuna Antivariólica (1959) *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, **180**, 18.

clima templado, que disponen de buenos medios de comunicación y de instalaciones frigoríficas adecuadas. En los países cálidos y donde las comunicaciones son deficientes, conviene utilizar vacuna antivariólica liofilizada, pues su estabilidad permite subsanar muchas de las dificultades relacionadas con el transporte y el almacenamiento. En estos últimos países, la vacuna desecada está particularmente indicada para los viajeros, los aviadores y los marinos. Si se adopta ese tipo de vacuna será posible reducir el número de productores de vacuna dentro de cada región y conseguir en esos establecimientos un alto nivel tanto en lo que se refiere a la ejecución de las operaciones como a la calidad del producto.

Vacunas de gérmenes muertos y de gérmenes atenuados

Las vacunas antivariólicas atenuadas son las que, como consecuencia de pases repetidos, se han vuelto mucho menos patógenas para el hombre; en la actualidad su poder inmunizante es reducido. Esas vacunas y las de gérmenes muertos han sido objeto de detenidos estudios en los últimos años. Nada permite afirmar que esas preparaciones sean eficaces para prevenir la infección por el virus de la *variola major*, aunque su administración provoque la producción de un número apreciable de anticuerpos. Ambas vacunas pueden servir para conferir una inmunidad activa mínima que permita inocular sin peligro a los individuos predispuestos a las complicaciones una cepa normalizada cuya capacidad de protección sea conocida. Por otra parte, la utilización de esas preparaciones puede dificultar la interpretación de la reacción a la vacuna normalizada.

Importancia de la actividad de las vacunas en la primovacunación y en la revacunación

Antes de autorizar el empleo de una vacuna, el contenido de los recipientes definitivos debe dar resultados satisfactorios cuando menos en una de las pruebas de actividad que se describen en el informe del Grupo de Estudio de la OMS sobre Normas para la Vacuna Antivariólica.¹ Nunca se insistirá demasiado, a este respecto, en que si el ensayo de una vacuna se efectúa con una sola dilución, se pueden obtener resultados muy engañosos. Es preciso ensayar de modo adecuado la actividad del virus, que no debe ser inferior a la que se recomienda en el mencionado informe.¹ Los resultados de los ensayos bacteriológicos y de las pruebas de actividad deben inscribirse en un registro permanente.

En las primovacunaciones, se obtiene prácticamente el 100% de inoculaciones satisfactorias si la actividad de la vacuna, en membrana corioalantoidea, es de 5×10^7 unidades pustulantes. En la revacunación, el número de vacunas que prenden es menor que en la primovacunación, lo cual está probablemente relacionado con la inmunidad de cada sujeto.

¹ *Org. mund. Salud Ser. Inf. técn.*, 1959, 180.

Vacunas de actividad considerablemente reducida pueden dar en la primovacuna-
ción un alto porcentaje de inoculaciones satisfactorias, pero en la
revacunación, incluso si el vacunador tiene una gran experiencia, el por-
centaje de vacunas que prenden es inferior al obtenido con vacunas de
título más alto; para las revacunaciones es menester utilizar, por lo tanto,
vacunas de gran actividad (más de 10^8 unidades pustulantes por ml) a
fin de garantizar una protección suficiente. Practicada para ensayar la
actividad de lotes de vacuna, la primovacuna-
ción es una prueba útil, pero puede dar resultados engañosos incluso en un grupo numeroso de
individuos. Por eso, ciertos lotes de vacuna deberían ensayarse en grandes
series de revacunaciones, de ser posible en comparación con una vacuna
normalizada de referencia aplicada simultáneamente en el otro brazo por
el mismo vacunador y con la misma técnica. Es preciso llevar a cabo
ensayos prácticos, completados por estudios de laboratorio, tanto con la
vacuna liofilizada como con la vacuna líquida, a fin de comprobar que
no ha habido deterioración después de la entrega por el fabricante, sea
durante el transporte, sea durante el almacenamiento en laboratorios y
clínicas. El Comité ha tomado nota de que la OMS ha adoptado las dis-
posiciones necesarias para que un laboratorio internacional se encargue
de ensayar la actividad de los primeros lotes de vacuna procedentes de
nuevos laboratorios de producción de vacuna liofilizada, así como, periódicamente,
de las vacunas utilizadas en las campañas de erradicación.

VACUNACION CONTRA LA VIRUELA

La vacunación consiste en tratar de provocar una infección limitada
en un individuo inoculándole virus vacunal por vía cutánea. La finalidad
es producir, con un mínimo de repercusiones generales, una infección
localizada que deje una pequeña cicatriz. Para ello ha de aplicarse un
material de gran potencia infecciosa a las células receptoras, que se encuen-
tran en la capa basal del epitelio. Los virus depositados en los tejidos
subcutáneos tienen poca o ninguna capacidad infectante.

Punto de inoculación

Con objeto de disimular la cicatriz se ha practicado la primovacuna-
ción en diversas zonas del cuerpo. La mejor zona, tanto para la primo-
vacuna-
ción como para la revacunación, es la cara externa de la parte
superior del brazo, por encima de la inserción del músculo deltoides o
detrás de la línea mediana. Ahora bien, las costumbres sociales y la manera
de vestir de los distintos países pueden determinar la elección de otra
zona del cuerpo. Si se aplica una buena técnica, suelen quedar pequeñas
cicatrices apenas visibles.

Preparación del punto de inoculación

Una limpieza a fondo del punto de inoculación, como si se tratase de una operación quirúrgica, no ofrece ninguna ventaja y puede producir pequeñas abrasiones que den lugar a lesiones secundarias. No deben emplearse agentes químicos. Si la piel está sucia, bastará con lavarla y secarla.

Métodos de vacunación

El Comité ha examinado los diferentes métodos de aplicación de la vacuna. Teniendo en cuenta que en la actualidad se dispone de vacunas muy activas, está contraindicado el empleo de instrumentos tales como la lanceta giratoria, que causa un trauma considerable y reacciones graves. Los métodos corrientes que se recomiendan son el de las presiones múltiples y el de la escarificación única y corta (6 mm) (véase el Anexo 3). El método de las presiones múltiples permite al vacunador modificar la cantidad de virus inoculados durante la vacunación o la revacunación, ejerciendo más o menos presiones sin aumentar la superficie cutánea afectada.

El Comité insiste en la necesidad de adoptar los métodos menos traumatizantes, a condición de que esa medida no desorganice los programas en curso.

Dosis de vacuna

La cantidad de vacuna aplicada sobre la piel era antes la que requería la práctica de las grandes inoculaciones múltiples. Con las pequeñas inoculaciones que permiten las técnicas modernas de vacunación, basta aplicar sobre la piel una pequeña gota de vacuna, de modo que con una « dosis » es posible vacunar eficazmente a cinco personas cuando menos y tal vez más. No debe diluirse nunca la vacuna a fin de aumentar el número de « dosis », pues de ese modo una buena vacuna puede volverse totalmente ineficaz.

Número de inoculaciones

Con vacunas activas y una buena técnica, una sola inoculación es suficiente para la primovacunación ordinaria. Para los contactos de los enfermos de viruela, se aconseja la inoculación múltiple, técnica que asimismo puede emplearse para las revacunaciones sobre todo cuando la primera ha fracasado. Las distintas inoculaciones deben estar por lo menos a 2,5 cm de distancia unas de otras.

Reacción postvacunal

Una primovacunación es satisfactoria cuando, en el examen practicado después de una semana, se observa una vesícula de Jenner típica.

Una revacunación es satisfactoria cuando en el examen practicado una semana (de 6 a 8 días) después de la inoculación se observa una lesión vesicular o pustular, o bien una lesión central, que puede ser una costra o una úlcera, rodeada de una zona de induración neta y palpable o de congestión. Estas reacciones deben calificarse de «reacciones intensas»; todas las demás se denominarán «reacciones equívocas». Una reacción intensa revela la multiplicación de los virus y la consiguiente aparición de inmunidad. Una reacción equívoca puede deberse a una inmunidad suficiente para impedir la multiplicación de virus o puede ser una manifestación cutánea alérgica provocada por una vacuna inactiva o por una técnica de vacunación deficiente. Como no es posible distinguir entre estas causas posibles, es preciso verificar la actividad de la vacuna y repetir la revacunación. Al cabo de 6 a 8 días se hará una segunda lectura y si el resultado sigue siendo equívoco, se repetirá una vez más la revacunación.

Edad para la primovacunación

La edad más conveniente para la primovacunación depende de diversos factores, entre ellos el riesgo de infección variólica en el niño no vacunado, la presencia y la duración de la inmunidad de origen materno, el riesgo de complicaciones vacunales y las repercusiones de la reacción normal a la primovacunación sobre el estado de salud general del individuo.

La vacunación puede practicarse en los primeros días de la vida, pero en ese momento la existencia de una inmunidad pasiva de origen materno puede impedir que prenda la vacuna y reducir así el grado de inmunidad. En las zonas donde la enfermedad no es endémica, conviene esperar que disminuya la inmunidad materna y exista una mayor madurez inmunológica. El tercero o cuarto mes de vida son perfectamente adecuados para practicar una vacunación satisfactoria pero la edad elegida puede variar en función del plan general de vacunaciones establecido para el lactante. En esa edad, la persistencia de los anticuerpos de origen materno puede provocar una reacción vacunal máxima más precoz asociada a síntomas generales menos intensos. No obstante, en los países endémicos debe efectuarse la primovacunación lo antes posible, de preferencia durante el periodo neonatal, y repetirse unos doce meses después.

Frecuencia de la revacunación

La revacunación es necesaria para mantener o reforzar la inmunidad conferida por una vacunación anterior. En los lugares donde la viruela no es endémica, es conveniente mantener en el conjunto de la población un grado de inmunidad suficientemente elevado para reducir al mínimo el riesgo de complicaciones graves cuando una revacunación sea necesaria. Las revacunaciones practicadas cada cinco o diez años son, por lo general,

suficientes para mantener una inmunidad adecuada. Los intervalos pueden adaptarse a las circunstancias, por ejemplo, el principio del año escolar, etc.

En los grupos particularmente expuestos, como el personal de los hospitales y de los servicios de sanidad, es preciso obtener un grado de inmunidad que excluya todo riesgo de contaminación variólica. Este resultado se puede lograr mediante revacunaciones repetidas cada tres años por lo menos. En caso de exposición probable, la revacunación ha de ser más frecuente. En las zonas endémicas, la revacunación del conjunto de la población debe practicarse con intervalos de tres a cinco años.

Complicaciones de la vacunación

El virus vacunal tiene una patogenia escasa, pero precisa para el hombre y provoca una lesión necrótica localizada, una linfadenopatía regional y trastornos generales, como malestar y fiebre. La diseminación del virus por la piel de un individuo vacunado que padece eczema puede provocar el llamado eczema vacunal. Una persona vacunada puede transmitir también esta afección a sus familiares o a otros contactos eczematosos. A veces el virus pasa del punto de inoculación al rostro, los ojos u otras zonas y causa lesiones secundarias. El proceso de aparición de la encefalitis postvacunal es desconocido; esta complicación es poco frecuente y uno de sus aspectos más desconcertantes es su distribución geográfica. En el caso raro de un individuo inmunológicamente deficiente, un fallo de los mecanismos inmunizantes normales puede provocar una vacuna progresiva. Contra esta complicación y contra el eczema vacunal es a menudo eficaz la inmunoglobulina específica de la vacuna humana. En algunas lesiones progresivas, sin embargo, la deficiencia parece ser celular más que humoral. Contra estas complicaciones tienen cierta utilidad algunos agentes quimioterapéuticos (véase la página 25).

Prevención de las complicaciones

La inyección intramuscular de 2 ml de globulina gamma humana al 16%, practicada al mismo tiempo que la primovacuna, reduce notablemente la frecuencia de la encefalitis postvacunal. La mayoría de los estudios epidemiológicos indican que esta complicación es menos frecuente en las vacunaciones efectuadas durante el primer año de vida.

Un segundo medio de impedir las complicaciones consiste en crear una inmunidad activa preliminar. Los estudios en curso sobre este problema no han dado todavía resultados concluyentes.

Cabe reducir al mínimo las complicaciones renunciando a vacunar sistemáticamente a las personas cuyos antecedentes clínicos y estado físico sugieran la posibilidad de que aparezcan complicaciones. En las zonas endémicas o cuando se trata de contactos de enfermos de viruela

no hay ninguna contraindicación absoluta. La existencia de eczema en un sujeto (o en sus contactos inmediatos) es una contraindicación de la vacunación *sistemática*. Este tipo de vacunación no debe practicarse en ninguna persona que esté enferma, que padezca leucemia, que presente una deficiencia manifiesta de los mecanismos inmunizantes, que esté sometida a un tratamiento por corticosteroides o que sufra una infección cutánea. Cuando sea preciso proteger a estas personas, la vacunación se practicará asociada a la administración de globulina gamma o de un agente quimioproláctico.

Administración simultánea de varias vacunas

En los programas de inmunización, el empleo de vacunas mixtas o la administración simultánea de varias vacunas, permite economizar personal, tiempo y dinero.

Según recientes estudios controlados efectuados sobre pequeños grupos de individuos a los que se había administrado simultáneamente la vacuna antivariólica y la vacuna BCG, una en cada brazo, no hay ninguna interferencia entre estas dos vacunas (a juzgar por las características de las lesiones cutáneas). Tampoco se ha observado ningún aumento de las complicaciones.

En Africa se han utilizado ampliamente vacunas mixtas antivariólica y antiamarilica (cepa de Dakar) con buenas respuestas inmunológicas y sin aumento de las complicaciones. Durante la Segunda Guerra Mundial, se administraron simultáneamente y en gran escala, sin efectos perjudiciales, la vacuna antiamarilica preparada con la cepa 17D no neurotrópica y una vacuna antivariólica. En un estudio hecho recientemente con 600 niños en Africa occidental, se inyectó a presión una mezcla de vacuna antivariólica, vacuna antiamarilica (cepa 17D) y vacuna viva contra el sarampión, lográndose un grado suficiente de inmunidad, a juzgar por el estudio de los anticuerpos.

QUIMIOPROFILAXIS Y QUIMIOTERAPIA

Entre los compuestos químicos cuyos efectos antivirales se han estudiado recientemente, la isatin- β -tiosemicarbazona ha revelado una acción protectora contra la infección vacunal en el ratón. Los derivados de este producto han mostrado una notable actividad contra la infección vacunal y variólica en cultivos de tejidos y en animales de laboratorio. La N-metil-isatin- β -tiosemicarbazona, que es poco tóxica para los animales y para el hombre y muy activa contra los virus vacunales y variólicos en el laboratorio, ha sido objeto de ensayos profilácticos contra la viruela.

Entre más de 1 100 contactos familiares a quienes se administró esta sustancia por vía bucal, sólo se observaron tres casos leves de viruela.

En un grupo comparable de contactos a quienes no se había administrado esa preparación se registraron 78 casos de viruela, de los cuales 12 fueron mortales. El medicamento resultó eficaz incluso cuando se administró más de seis días después del contacto. Están en curso otros ensayos con diferentes dosis.

Un compuesto afin, la 4-bromo-3-metil-isotiozol-5-carboxaldehidotiosemicarbazona, ha sido también objeto de ensayos terapéuticos en enfermos hospitalizados. A juzgar por algunos leves indicios, parece ser que esta sustancia permite reducir la mortalidad en los casos graves de viruela en personas vacunadas, pero que apenas da resultados en los casos graves de personas no vacunadas. Se prosiguen los ensayos con dosis más elevadas.

Se están estudiando también otras preparaciones como la 5-yodo-2-desoxiuridina, el 6-aza-uracil-ribósido, y varios derivados de las sulfonas, pero ninguno de estos productos se ha ensayado todavía contra la viruela.

Algunos de estos medicamentos, o tal vez todos ellos, pueden ejercer una acción profiláctica, o incluso terapéutica, contra la viruela. Su empleo con fines profilácticos sería sumamente útil en la lucha contra la enfermedad al reducir las fuentes de infección. Hay que advertir, sin embargo, que su efecto antiviral es de corta duración. Su utilización en las zonas endémicas no reduce en lo mas mínimo la necesidad urgente de conferir a la población una protección duradera mediante la vacunación y las revacunaciones periódicas.

Puesto que cierto número de compuestos químicos tienen una actividad antiviral suficiente para justificar un ensayo práctico, convendría someterlos, en las zonas endémicas, a estudios comparativos cuidadosamente preparados bajo la dirección de una organización competente en materia de investigaciones.

ERRADICACION DE LA VIRUELA

La erradicación total de la viruela está hoy día dentro de lo posible. El único reservorio de esta enfermedad es el hombre; la infección es manifiesta; no existen portadores sanos y una vacunación jenneriana eficaz proporciona una inmunidad suficiente. La erradicación de la enfermedad interesa a todos los países, pues incluso aquellos que actualmente no la padecen corren constantemente el riesgo de que la infección penetre en ellos procedente de las zonas endémicas.

Criterios de la erradicación

El Comité estima que por « erradicación de la viruela » ha de entenderse la eliminación de la enfermedad en el mundo entero. Dicha expre-

sión puede aplicarse también a la eliminación de la enfermedad en todo un continente o en una extensa región. No es aplicable en cambio a los distintos países, especialmente si son contiguos a otros donde la enfermedad es endémica. En este caso deberá utilizarse la expresión « campaña nacional de lucha antivariólica ».

Puede decirse que una campaña nacional de lucha antivariólica ha tenido éxito cuando no se ha registrado ningún caso indígena durante tres años seguidos y se han podido dominar rápidamente los brotes epidémicos locales provocados por casos importados.

Los países que han logrado dominar la viruela deben velar por la ejecución de programas de vigilancia eficaces hasta que la enfermedad haya quedado eliminada.

La « erradicación regional » se considerará lograda cuando todos los países de una región hayan logrado dominar por completo la viruela en el plano nacional.

La « erradicación global » no se logrará hasta que sea patente que la enfermedad ha desaparecido en todos los países del mundo. Para llegar a este resultado habrán de transcurrir años y habrá de cumplirse un requisito previo cuya importancia irá en aumento a medida que disminuya la incidencia global, a saber, el funcionamiento de un buen sistema de localización y notificación de casos.

Entretanto, cada país debe aplicar por conducto de sus servicios sanitarios un programa permanente de vacunación o tomar medidas combinadas de aislamiento y de vacunación en caso de reimportación de la enfermedad.

Los países muy expuestos al riesgo de importación de la viruela tienen que mantener en la población un grado suficiente de inmunidad mediante la vacunación de los nuevos miembros de la colectividad (recién nacidos e inmigrantes) y la revacunación periódica de las personas de todas las edades — escolares, adolescentes y adultos — y sobre todo de las personas (y sus familias) que por su ocupación están en contacto frecuente con viajeros internacionales. En vista de la importancia creciente del tránsito internacional, conviene reforzar las disposiciones del Reglamento Sanitario Internacional para proteger más eficazmente contra la reintroducción de la viruela a los países que han logrado dominar la enfermedad.

El programa de la OMS para la erradicación de la viruela

En 1958, la 11ª Asamblea Mundial de la Salud resolvió que se adoptaran las medidas necesarias para erradicar la viruela y con ese fin la 12ª Asamblea pidió al Director General que preparase un programa de asesoramiento y ayuda a los países, en la inteligencia de que la dirección de las campañas incumbiría principalmente a las autoridades nacionales.

Desde 1959 la OMS ha facilitado ayuda en forma de vacunas (donadas por Estados Miembros), equipo de refrigeración y de laboratorio y otros suministros. La Organización ha prestado asimismo asesoramiento en los laboratorios y sobre el terreno; ha organizado cursos sobre preparación de vacuna liofilizada y ha convocado dos conferencias, una en África y otra en Asia sobre programas de erradicación de la viruela. En la preparación de las campañas se ha insistido en la necesidad de evaluar previamente los problemas sanitarios planteados por la viruela, de formar un personal suficientemente numeroso y capacitado y de disponer de una cantidad adecuada de vacuna activa.

El Comité ha podido examinar las informaciones sobre el programa facilitadas por la Secretaría de la OMS, por los miembros de la India y del Pakistán — países donde están en curso programas nacionales intensivos de lucha antivariólica — y por el representante de Ghana, donde la enfermedad se combate mejorando las medidas ordinarias de lucha.

El informe de los grupos de evaluación independientes, que han estudiado con detenimiento los programas antivariólicos emprendidos en tres regiones de la India, ha resultado muy útil para el Comité y las conclusiones que figuran en dicho informe se pueden aplicar probablemente a la mayoría de los programas nacionales de lucha antivariólica emprendidos en las zonas endémicas. La insistencia con que la Organización recomienda el empleo de vacuna liofilizada se ha visto ampliamente justificada. En los lugares donde se han empleado vacunas líquidas, el porcentaje de reacciones intensas ha sido por lo general bajo en las personas revacunadas. Por eso, en todos los programas es preciso conceder atención preferente al suministro de cantidades adecuadas de vacuna liofilizada activa y velar por que esa vacuna se almacene y manipule con las precauciones necesarias para que conserve una actividad óptima hasta el momento de la inoculación. La vacuna debe aplicarse siempre por los métodos menos traumatizantes (véase el Anexo 3). El objetivo fijado por la Organización, es decir la vacunación de un 80% de cada sector de la población, ha resultado insuficiente en algunos casos. Encuestas ulteriores han demostrado que si bien el número de vacunaciones efectuadas representaba el 80% o más de la población, había a menudo sectores (por ejemplo los niños menores de un año, los hombres que trabajan en el campo durante el día) donde la proporción de vacunados era sólo de un 30%. Como algunas veces la vacuna empleada no tenía una actividad uniforme en el momento de su aplicación, la proporción de personas vacunadas con éxito, es decir efectivamente inmunizadas, ha podido ser incluso inferior. La persistencia de la viruela en zonas en las que se había terminado un programa de vacunación prueba que muchos individuos quedaban sin protección.

El Comité estima que las campañas tendrían más éxito si se dividieran en las tres fases distintas que se indican a continuación.

Fase preparatoria. Esta fase debe comprender las operaciones siguientes: evaluación epidemiológica de la viruela; contratación y formación de personal; adquisición de cantidades suficientes de vacuna activa y de equipo para su conservación y distribución; organización de medios de transporte; educación de la población a fin de que conozca los peligros de la viruela y la importancia del éxito de la vacunación; preparación, cuando proceda, de una legislación especial; elaboración de un plan detallado (que se someterá a la consideración de la OMS); establecimiento de una responsabilidad gradual para la ejecución del programa desde el centro hasta la periferia de los servicios sanitarios.

Fase de ataque. En esta fase es esencial concentrar los esfuerzos en las zonas densamente pobladas, ya sean urbanas, rurales o mixtas, donde la enfermedad persiste y a partir de las cuales puede propagarse a otras regiones. Una vez que las zonas densamente pobladas hayan quedado sólidamente protegidas, el esfuerzo máximo se ejercerá en las zonas contiguas. Esta manera de proceder tiene especial importancia cuando la cantidad de vacuna de que se dispone es limitada y hay que sacar de ella el mayor partido posible. En el curso de este periodo de esfuerzo máximo, las inoculaciones deben estar a cargo de vacunadores competentes que dispongan de una vacuna activa. Cada vacunación o revacunación se examinará al cabo de seis o ocho días y se repetirá en los individuos que no presenten una reacción intensa. El objetivo de esta fase ha de ser la cobertura del 100% de la población. Se procurará en particular proteger los grupos de edad en los que la enfermedad aparece con más frecuencia (a juzgar por el análisis de las tasas de ataque en función de la edad) así como los recién nacidos y las mujeres embarazadas, en los que la mortalidad es muy elevada. En los centros importantes la fase de ataque debe quedar terminada en un plazo de seis meses.

Fase de vigilancia. Tan pronto haya sido vacunada con éxito la población de una de esas zonas densamente pobladas, podrá iniciarse la fase de vigilancia. Según las circunstancias, las operaciones de esta fase incumbirán a los servicios ordinarios de salud pública o se combinarán con otros programas especiales, como la erradicación del paludismo o la lucha contra el pian o la tuberculosis. En cualquier caso, para que la vigilancia sea eficaz, será preciso aumentar el personal. Los responsables del programa se encargarán de la vacunación de los recién nacidos, de los inmigrantes y de la población flotante y aplicarán estrictamente el programa normal de revacunación. Tendrán que efectuar una encuesta epidemiológica acerca de cada brote o caso esporádico aparecido e impedir la propagación de la enfermedad mediante la vacunación « en círculo » (véase la página 31) alrededor de los focos de infección y adoptando medidas análogas. En el curso de esta fase se procurará, cuando proceda, elevar el nivel general de la asistencia y la calidad de los servicios en los hospitales

reservados a enfermos de viruela y de otras enfermedades infecciosas, con objeto de disipar el temor de la población e incitar a las familias de los enfermos a solicitar su hospitalización en lugar de ocultarlos.

En muchos países los registros de familias establecidos en aplicación de los programas de lucha antivariólica resultarán igualmente útiles para otros programas de carácter social y sanitario.

El Comité ha quedado favorablemente impresionado por la labor realizada y está persuadido de que se podrá conseguir la erradicación de la viruela si se ejecuta de manera continua el programa de la Organización durante cierto número de años en las principales zonas endémicas, donde viven mil millones de personas y donde el riesgo de infección constituye una amenaza no solo para esas poblaciones sino para todos los demás países. El periodo de tiempo necesario para conseguir la erradicación dependerá del volumen de la asistencia material que presten los países que ya se han librado de la enfermedad.

Defensa contra la viruela en los países normalmente exentos de la enfermedad

Antiguamente se solía prevenir la viruela localizando los casos que llegaban a los puertos de mar ya que el periodo de incubación de la enfermedad era más largo que lo que duraba el viaje desde el país donde el viajero se había infectado hasta el país a donde se dirigía. Con los viajes por vía aérea, la posibilidad de diagnosticar la enfermedad en un viajero a su llegada al aeropuerto es excepcional. Los síntomas suelen aparecer al cabo de varios días, cuando el viajero ha tenido ya tiempo para desplazarse libremente por varios países.

Teniendo en cuenta la importancia capital de un diagnóstico precoz y exacto, los métodos de diagnóstico clínico de la viruela deben formar parte del plan de estudios de todas las escuelas de medicina. A falta de enfermos, se pueden adquirir los conocimientos necesarios mediante el examen de fotografías. Por medio de revistas médicas, reuniones científicas, etc., se recordará periódicamente a los médicos generales y a los de los hospitales, y, en particular, a los que prestan servicio como médicos de sanidad en los puertos y aeropuertos, que es preciso pensar en la viruela ante cualquier caso febril agudo en un individuo (o en sus familiares) que haya llegado recientemente de un país infectado o que haya atravesado ese país. Los casos graves de viruela pueden tener semejanza con los de púrpura, leucemia aguda, meningitis, neumonía o incluso « abdomen agudo ». También es fácil confundir las formas más leves de viruela, en particular en los sujetos vacunados, con la varicela. En un adulto recién llegado del extranjero no se diagnosticará la varicela sin haber considerado seriamente la posibilidad de que se trate de viruela.

Tanto si el caso sospechoso es hospitalizado como si no, es esencial avisar inmediatamente al funcionario de sanidad competente. El médico

de sanidad deberá poder recurrir sin demora a los servicios de un clínico especializado en viruela y, si es posible, de un laboratorio especializado en virología. Cuando existen signos clínicos de viruela, las autoridades sanitarias deben tomar rápidamente las medidas adecuadas y, como la confirmación en el laboratorio es posterior, es preferible utilizar los servicios de un laboratorio experimentado, aun a riesgo de retrasar el resultado, que acudir a un laboratorio local pero sin experiencia.

Las personas sospechosas de viruela deben ser aisladas inmediatamente al tiempo que se iniciarán las pesquisas encaminadas a localizar sus contactos. En cuanto estos últimos se identifiquen, serán vacunados con una vacuna muy activa, practicándose dos o tres inoculaciones para acelerar el desarrollo de la inmunidad. En esos casos, cada minuto cuenta.

Es sumamente importante observar un orden de prioridad en la organización de las vacunaciones y revacunaciones. A este respecto es muy útil la clasificación de los contactos.

Clase 1: Contactos del « círculo interior ». Estos contactos son las personas que viven bajo el mismo techo que el enfermo, las que han trabajado muy cerca de él durante la fase inicial de la enfermedad y los vecinos y visitantes que han tenido un contacto directo con el paciente, con los objetos de su habitación, su vestido o su ropa de cama. Estos contactos deben permanecer bajo vigilancia cotidiana durante 16 días (tomándose incluso la temperatura). Esta tarea se puede encomendar a auxiliares de medicina durante los 9 primeros días del periodo supuesto de incubación, pero a partir de ese momento los contactos han de ser examinados por un médico. A veces resulta conveniente que el contacto pase esos últimos días en el hospital. De este modo, si se declara un ataque, aunque sea leve, la « fuente de infección » se encuentra ya totalmente bajo control.

La globulina gamma antivacunal confiere cierta protección y, si las disponibilidades lo permiten, debe administrarse al mismo tiempo que la vacunación por inoculación múltiple a los contactos inmediatos cuyo estado de inmunidad vacunal era insuficiente antes del contagio. A este respecto, pueden resultar aún más útiles, desde el punto de vista profiláctico, los agentes quimioterapéuticos (véase la página 25), instrumento muy valioso en manos de un médico de sanidad.

Clase 2: Contactos del « círculo exterior ». Estos contactos son los visitantes y los vecinos que han entrado en la vivienda del enfermo pero que no han tenido ningún contacto directo comprobado con el paciente o su medio ambiente inmediato y las personas empleadas en el mismo lugar de trabajo pero que no estaban muy cerca del enfermo.

Los contactos de la Clase 2 tienen también importancia y en los países donde la vivienda y las condiciones del medio son deficientes conviene tratarlos del mismo modo que a los de la Clase 1.

Clase 3: Contactos alejados o dudosos. Están comprendidas en esta clase las personas que viven o trabajan en la misma localidad que el enfermo pero que no han tenido absolutamente ningún contacto con la vivienda del enfermo ni con las personas que viven en ella. Desde el punto de vista administrativo es difícil ocuparse de este grupo, puesto que se trata de centenares de contactos posibles en el mercado, en una estación de ferrocarril, en una competición deportiva a la que asistió el enfermo, etc. Es evidente que por razones de orden práctico el funcionario de sanidad deberá establecer una línea de demarcación entre las Clases 1 y 2, que son las de contactos importantes, y la Clase 3, de poca importancia. A menudo se afirma que debería vacunarse a todos los contactos, aun a los más remotos. Así se conseguiría, teóricamente, una seguridad total, pero quienes abogan por este método olvidan las dificultades materiales de la operación; además, si se intentara lograr una cobertura completa, se descuidarían a menudo los contactos de las Clases 1 y 2 al no verificar, por ejemplo, si las vacunas han prendido. Cuanto más escaso es el personal sanitario disponible, más conveniente es concentrarse en los contactos de las Clases 1 y 2.

Para limitar el número de vacunaciones que no son indispensables desde el punto de vista epidemiológico se tendrá en cuenta el riesgo de complicaciones graves, la pérdida de horas de trabajo y los gastos acarreados para la colectividad, incluidos los costos de los servicios del personal de sanidad y de los médicos generales.

Si se formula un diagnóstico suficientemente precoz, los brotes epidemiológicos de viruela no pueden propagarse rápidamente y se podrán dominar no vacunando a todo el mundo más o menos al azar, sino por medio de la vacunación adecuada de los individuos que corran un mayor riesgo.

Hay que insistir en el peligro que representan para las personas empleadas en las lavanderías las ropas de cama y los vestidos infectados, sobre todo los procedentes de hoteles y establecimientos públicos. Las medidas de desinfección son indispensables, sobre todo para esos artículos.

La elevada proporción de casos registrados entre médicos, enfermeras y auxiliares de medicina en el curso de epidemias recientes en países donde la enfermedad no existe normalmente, pone de relieve la necesidad de mantener un alto grado de inmunidad entre el personal de salud pública y de los hospitales.

Certificado internacional de vacunación o de revacunación

El Comité ha quedado enterado de los debates celebrados en recientes reuniones de la Asamblea Mundial de la Salud y del Comité Regional de la OMS para Europa acerca de la idoneidad de las normas internacionales vigentes, sobre todo en materia de revacunación.

El Comité ha insistido en que el mejor modo de reducir el riesgo de transmisión internacional de la infección variólica consiste en administrar correctamente una vacuna muy activa a las personas que tengan el propósito de realizar un viaje internacional y en que el único medio de eliminar ese riesgo es la erradicación de la viruela. Una importante contribución práctica a la solución del problema actualmente planteado sería el suministro de vacuna liofilizada, especialmente para las revacunaciones practicadas en climas cálidos.

El Comité no ha hecho suya la propuesta de que el resultado de la revacunación pueda comprobarse al cuarto día porque en ese momento es todavía difícil interpretarla. Se puede efectuar una lectura en condiciones satisfactorias entre el sexto y el octavo días. Si el resultado del examen es equívoco ha de repetirse inmediatamente la revacunación, practicando de preferencia varias inoculaciones. Cuando se hacen dos inoculaciones no es indispensable repetir el examen, pero conviene hacerlo.

En cuanto a los individuos que, según consta, han sido vacunados o revacunados en los cinco años anteriores, parece técnicamente aceptable administrarles simultáneamente tres inoculaciones de una vacuna activa. Este procedimiento debe reservarse, sin embargo, para las personas en quienes se compruebe que han sido objeto:

- a) de una primovacuna satisfactoria, o
- b) de una revacunación satisfactoria, o
- c) de una revacunación cuyo resultado no se haya registrado como satisfactorio.

Estas últimas pueden tener, sin embargo, una reacción muy fuerte a las tres inoculaciones si la revacunación anterior no les confirió inmunidad.

El Comité ha examinado también la cuestión del plazo que ha de transcurrir entre el momento en que se hace una primovacuna y la autorización para emprender un viaje internacional, y entiende que puede aceptarse un intervalo de ocho días después de la inoculación de una vacuna, cuyo resultado observado seis u ocho días más tarde indique una primovacuna satisfactoria.

RECOMENDACIONES

El éxito de un programa de erradicación de la viruela en un plazo razonable está directamente subordinado, por una parte, al volumen de la asistencia práctica que en forma de asesoramiento técnico, de suministros de vacuna y de otros medios esenciales estén dispuestos a facilitar los países libres de la enfermedad a los países donde es endémica; y, por

otra parte, a los esfuerzos que estos últimos países estén dispuestos a desplegar para organizar programas eficaces de carácter nacional o regional.

La principal recomendación del Comité es que la OMS tome cuantas medidas estén a su alcance para intensificar la cooperación internacional a fin de garantizar el éxito del programa en el plazo de tiempo más breve posible.

Las demás recomendaciones del Comité, algunas de las cuales se exponen en las secciones pertinentes del presente informe, son las siguientes:

Es necesaria una estrecha cooperación regional en la preparación y ejecución de los programas nacionales de vacunación.

Los países donde la declaración de los casos y de las defunciones es deficiente deben esforzarse por mejorar el sistema de notificación, que es un factor esencial en toda campaña de lucha contra la viruela. La determinación del estado vacunal de los casos y de la población expuesta podría ser muy útil para conocer mejor la relación entre la infección variólica y la vacunación. Con este fin se podrían emprender encuestas en algunos países donde la enfermedad es endémica.

En todas las campañas nacionales de vacunación es indispensable disponer de grupos independientes que evalúen simultáneamente los resultados para descubrir a tiempo las insuficiencias del programa.

Es preciso proseguir y ampliar los estudios sobre las variaciones de las cepas de virus de la viruela en diferentes regiones de Africa, combinando las investigaciones de laboratorio con observaciones clínicas y epidemiológicas, a fin de obtener informaciones fidedignas acerca de la importancia de esas variaciones.

Las cepas de virus utilizadas por diferentes productores de vacuna deben ser objeto de estudios más detenidos comparando los resultados de las investigaciones de laboratorio con los de la vacunación y la revacunación sobre el terreno, a fin de cerciorarse de que las normas de actividad actualmente aplicables a las cepas vacunales son satisfactorias.

Para lograr que, en todos los países, la población acepte de mejor grado las medidas de lucha antivariólica, conviene preparar vacunas que sean tan activas como las que hoy se emplean, pero que provoquen menores reacciones y menos complicaciones.

Es preciso adoptar universalmente el método de vacunación por presión múltiple o por escarificación única y renunciar a otros métodos más traumatizantes.

Dentro de poco tiempo podrán someterse a prueba muchos compuestos químicos utilizables con fines terapéuticos y profilácticos. Esas sustancias deberán ensayarse mediante estudios controlados bajo la dirección de una organización competente en materia de investigación.

Los términos «reacción intensa» y «reacción equívoca» (véanse las páginas 5 y 23) deben sustituir a los demás términos utilizados hasta ahora.

NOTA

El Comité hace constar su agradecimiento a los siguientes funcionarios de la OMS por su valiosa participación en las deliberaciones:

Dr. W. Ferreira, Servicio de Virosis, OMS, y
Dr. A. A. Sidky, Servicio de Virosis, OMS.

Anexo 1

RECOGIDA Y EXPEDICION DE MUESTRAS

Recogida

Material procedente de lesiones cutáneas. Para la observación microscópica y el aislamiento de los virus, se obtendrá el material necesario raspando las máculas, las pápulas o la base de las vesículas con una aguja de Hagedorn o un pequeño escalpelo. El producto del raspado debe extenderse sobre portaobjetos limpios. Conviene tomar muestras de cinco o seis lesiones y evitar que salga demasiada sangre. Las muestras se dejarán secar al aire sin añadir fijadores ni desinfectantes. Después se separarán unas de otras con bandas de goma o trocitos de cartón, se envolverán en papel impermeable a la grasa y se colocarán en un recipiente para su expedición al laboratorio.

Líquido de las vesículas y de las pústulas. El mejor procedimiento es recoger este líquido en pequeños tubos capilares de vidrio que se colocarán en frascos de tapón roscado o en otros recipientes adecuados para su envío. Si no se dispone de tubos capilares, se puede extender una capa espesa del material en láminas de vidrio que se dejarán secar al aire. En el laboratorio, el material extendido sobre los portaobjetos se puede separar con una pequeña cantidad de suero fisiológico y utilizarse para la localización del antígeno o la siembra de cultivos.

Sangre. Si se ha de utilizar sangre para la investigación de virus en los primeros días de la enfermedad, se recogerán algunos mililitros en citrato. Si se trata de estudiar los anticuerpos, ha de dejarse coagular la sangre y separar el suero.

Enjuague de la boca. El paciente hará gárgaras o se enjuagará la boca con cinco a diez mililitros de suero fisiológico o de caldo que se recogerán en frascos esterilizados de tapón roscado.

Costras. Se recogerán por lo menos seis costras de cada enfermo, que se colocarán en frascos de tapón roscado para su expedición.

Expedición

Todas las muestras mencionadas y los instrumentos empleados para su recogida han de considerarse como sumamente infecciosos. Es imprescindible, por lo tanto, que las muestras y sus recipientes se remitan al laboratorio dentro de envases de seguridad de metal, madera o cartón fuerte.

Las muestras deberán llegar al laboratorio lo antes posible. Si no se pueden enviar con un mensajero, se expedirán por el medio de transporte más rápido que exista y se avisará por telégrafo al laboratorio de destino para que sepa la hora probable de llegada. Los paquetes enviados por correo habrán de ajustarse a los reglamentos postales nacionales o internacionales.

Todas las muestras enviadas al laboratorio irán acompañadas de las siguientes indicaciones: edad, nombre y dirección del enfermo; modo de contagio; antecedentes de vacunación; fecha de comienzo de la enfermedad y, cuando proceda, fecha de aparición de la erupción.

Anexo 2

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNOSTICO DE LA VIRUELA

Descubrimiento de las partículas virales al microscopio

Los frotis de lesiones cutáneas (véase el Anexo 1) se fijarán y teñirán para buscar las partículas virales por medio de la técnica de Morosow modificada por Gutstein, Hertzberg o Gispén. Si los frotis se preparan adecuadamente a partir de lesiones variólicas precoces se descubrirán con frecuencia innumerables partículas de virus. Cuando las lesiones son ya pustulosas, los resultados no son satisfactorios. Las únicas lesiones distintas que pueden presentar un cuadro análogo son las de la vacuna. En los frotis de varicela o de herpes simple, los corpúsculos elementales son escasos, se tiñen mal y son más pequeños.

A continuación se describe el método de tinción más sencillo que es el de Gutstein:

Fíjense los frotis de raspados inundando el portaobjetos de metanol durante 10 a 30 minutos; añádase el alcohol necesario para impedir la desecación. Elimínese el metanol lavando el portaobjetos con agua destilada. Viértase sobre éste a través de un filtro una mezcla recién preparada de solución acuosa de violeta de metilo al 1% y de solución acuosa de bicarbonato sódico al 2%, por partes iguales. Caliéntese con cuidado hasta que se produzca vapor y repítase esta operación tres o cuatro veces en cinco minutos. Lávese después el portaobjetos con agua corriente o destilada para eliminar el colorante y déjese secar sobre papel de filtro.

Examínese el frotis con objetivo de inmersión en aceite. Sólo se formulará un diagnóstico positivo provisional si aparecen innumerables corpúsculos elementales. Estos son de dimensiones uniformes, unas cuatro

veces más pequeños que los estafilococos, están teñidos también de modo uniforme y concentrados en la zona del frotis. Un frotis procedente de una lesión de vacuna tiene un aspecto idéntico y sirve de excelente elemento de comparación.

Las partículas virales no son tan numerosas en el líquido vesicular y el material procedente de lesiones pustulosas es poco satisfactorio.

Inmunofluorescencia

Este método de localización de las partículas virales en los frotis de lesiones precoces es relativamente sencillo si se dispone de los reactivos y del equipo necesarios. La técnica indirecta, en la que se utiliza primero un suero inmune de conejo para tratar los frotis y luego un suero anti-conejo asociado a un colorante fluorescente, permite obtener resultados más fidedignos que la técnica directa. A juzgar por los resultados obtenidos hasta ahora no parece que este método resulte mucho más ventajoso que el examen microscópico de frotis teñidos.

Identificación del antígeno en las primeras fases de la enfermedad

Técnica de difusión en gel. La técnica de precipitación es un método seguro de diagnóstico, siempre que se obtenga suficiente material de las lesiones cutáneas del presunto enfermo. Bastará con utilizar el líquido vesicular o pustuloso o un extracto de una o dos costras en suero fisiológico. Se empleará un suero de animal hiperinmune, aunque también pueden obtenerse resultados satisfactorios con suero de enfermos de viruela convalecientes.

La antigua técnica de precipitación en tubos, para la que se empleaba un extracto clarificado de costras y un suero hiperinmune, se ha sustituido por el método de la difusión en gel. Lo mejor es operar con láminas para exámenes microscópicos. Sobre una de éstas se extiende una capa de agar de un milímetro, utilizando una concentración de agar al 1-1,5% en una solución amortiguadora de suero fisiológico isotónico y fosfato, de pH 7,3, que contenga 0,01% de tromersal. La capa de agar se forma dejando que el material fundido se solidifique entre dos láminas (una de ellas de preferencia de «plexiglás» o de «perspex» para facilitar la separación) cuyos extremos se mantienen a una distancia de un milímetro por otras láminas de vidrio. Se forman entonces en el gel varias concavidades de 4 mm de diámetro, cuyos centros estén a 5-6 mm de distancia.

Los extractos antigénicos se preparan a partir de las costras mediante extracción con la solución amortiguadora de suero fisiológico y fosfato empleada para preparar el agar. Se aplastan las costras con una varilla de vidrio y se deja reposar el material durante una hora, a 37°C, añadiendo unas gotas de solución amortiguadora para obtener una suspensión al 10% p/v.

El suero inmune se coloca en una concavidad y el líquido vesicular o pustuloso, o los extractos de costras en las concavidades de alrededor. Conviene incluir siempre en esta prueba un extracto positivo conocido de material variólico o vacunal y también ensayar los extractos en presencia de un suero normal de conejo, a título de verificación suplementaria. Las láminas se conservan en una atmósfera húmeda a la temperatura ambiente.

Si se ha operado con un suero hiperinmune adecuado, al cabo de dos horas aparecen líneas de precipitación en el agar situado entre las concavidades de antígeno y las de antisuero. Dichas líneas se unen a las de los extractos positivos utilizados como testigos en un plazo de cuatro a cinco horas. Si se utiliza un suero de título más bajo, la lectura de los resultados será más fácil al cabo de 24 horas. Puede incluirse en la prueba un suero de convaleciente de herpes zoster, que dará un resultado positivo al cabo de 24 horas en presencia del líquido vesicular si se trata de un caso de varicela.

Fijación del complemento. La prueba de fijación del complemento es una prueba de gran sensibilidad para descubrir el antígeno variólico en el líquido de las vesículas o de las pústulas, en los extractos de costras o en el suero sanguíneo de enfermos aquejados de formas fulminantes de viruela. El material se ensayará con suero de conejo hiperinmune y todas las pruebas deben comprender preparaciones testigo conocidas, tanto positivas como negativas. La fijación en frío durante toda una noche permite obtener resultados más satisfactorios que una fijación más breve a la temperatura ambiente o a 37°C. Los resultados se pueden conocer normalmente al cabo de 18 a 24 horas. Esta técnica de localización del antígeno es más precisa que el método de difusión en gel de agar, pero es algo más complicada y los resultados no se conocen con tanta rapidez.

Aislamiento del virus. Es esta la prueba más segura y sensible de todas las técnicas de laboratorio aplicables al diagnóstico de la viruela. *Debería emplearse siempre esta prueba para confirmar los resultados de cualquier otro método de diagnóstico.* Los virus se pueden aislar en la membrana corioalantoidea de embriones de pollo de 12 días o en cultivos de tejidos. Antes de la inoculación se añaden antibióticos (penicilina: 500 µg/ml y estreptomycinina: 500 mµ/ml) al material procedente de las lesiones del enfermo. Esta técnica debe dar resultados positivos en cualquier fase de la enfermedad, desde la aparición de la primera mácula hasta la desaparición de las últimas costras de la piel del paciente. En los enfermos aquejados de infecciones graves y, en particular de infecciones fulminantes, el virus puede aislarse en la sangre desde el primero o segundo día de enfermedad. La «costra flogística» de la sangre suele dar con mayor frecuencia resultados positivos que la sangre entera. A veces se encuentran virus en el

agua utilizada por el paciente para enjuagarse la boca durante los diez primeros días de la enfermedad.

El aspecto característico que presenta la membrana corioloidea al cabo de tres días permite al técnico con experiencia formular un diagnóstico específico de carácter provisional sin confirmación serológica.

El virus puede aislarse en cultivo de tejidos (de preferencia células humanas o de mono) en lugar de en membrana corioalantoidea. La presencia de virus en el cultivo tisular se puede determinar por inmunofluorescencia o por la aparición de corpúsculos de Guarneri al cabo de 24 horas, por hemabsorción de células de ave en 48 horas o por la observación de efectos citopatógenos al cabo de dos a cuatro días. Estos intervalos pueden ser más cortos si el inóculo contiene muchos virus. Un técnico con experiencia podrá indentificar el virus específico por el carácter de las inclusiones corpusculares o por el tipo de citopatogenicidad.

Cuando sea preciso confirmar la identidad de un virus aislado sobre membrana corioalantoidea o en cultivo de tejidos, se podrá obtener el resultado apetecido mediante la demostración de un antígeno variolovacunal específico por hemaglutinación, fijación del complemento o difusión en gel, utilizando un suero antivacunal específico preparado en conejo; también se puede provocar la neutralización específica del virus por un suero inmune en cultivo de tejidos o membrana corioalantoidea. No obstante, estas pruebas no permiten hacer una distinción entre los virus de la viruela y los de la vacuna. La identificación diferencial se puede confirmar por la naturaleza de las lesiones observadas en la membrana corioalantoidea y en el cultivo de tejidos y por el hecho de que el virus de la vacuna produce lesiones apreciables a una temperatura de incubación de 39-40°C, temperatura a la cual no se desarrolla ningún virus variólico.

Métodos serológicos utilizables en las últimas fases de la enfermedad

Estos exámenes tienen por objeto la localización de anticuerpos en el suero del enfermo después de los primeros días de enfermedad. En tales pruebas puede emplearse indistintamente antígeno vacunal o variólico. Conviene examinar una muestra tomada en los primeros días y otra recogida al cabo de una semana para poner de manifiesto la elevación del título de anticuerpos. Ocurre con frecuencia, sin embargo, que no se dispone de la primera muestra y entonces es preciso evaluar el resultado basándose en el examen de una sola muestra, habida cuenta de los antecedentes de vacunación del enfermo.

Inhibición de la hemaglutinación. Esta técnica de medición de los anticuerpos da a menudo títulos elevados (más de 1: 1000) y, técnicamente, es más sencilla que la prueba de fijación del complemento. El antígeno utilizado es una hemaglutinina vacunal preparada en huevo. Como quiera

que una pequeña cantidad de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación puede persistir durante varios años después de la vacunación antivariólica, se utilizarán, de ser posible, sueros pareados. El aumento del nivel de anticuerpos se puede observar al cabo del quinto o sexto días de enfermedad.

Fijación del complemento. Es ésta quizá la mejor técnica para descubrir una elevación del título de anticuerpos en enfermos de viruela, pero su ejecución exige una gran competencia técnica. Se opera sea con un extracto de costras (tratado con formol al 0,2%) procedente de casos conocidos de viruela, sea con un antígeno vacunal preparado en conejo. La prueba suele dar un resultado positivo a partir de los siete y ocho días de iniciada la enfermedad con diluciones de suero que llegan hasta 1/640. Un resultado positivo en una dilución de suero de 1/20 o más suele ser significativo en un enfermo que no ha sido vacunado recientemente.

Anticuerpos precipitantes. Cuando no están diluidos, la mayoría de los sueros de convalecientes de viruela precipitan en presencia de un antígeno vacunal o variólico en la prueba de difusión en gel de agar; por lo general ese fenómeno no se observa en los sueros de personas vacunadas.

Neutralización. El poder que tiene el suero de pacientes sospechosos de viruela para neutralizar el virus vacunal o variólico se puede ensayar en membrana corioalantoidea o en cultivo de tejidos. Esta prueba lleva más tiempo que la de fijación del complemento o la de inhibición de la hemaglutinación. Los anticuerpos neutralizantes pueden persistir en el suero durante muchos años después de la vacunación antivariólica, de modo que sólo un título muy elevado (superior a 1/1000) puede considerarse significativo en una prueba única practicada en un sujeto vacunado cuando la mezcla suero-virus se deja reaccionar durante dos horas a 37 °C antes de la inoculación.

Anexo 3

TECNICAS DE VACUNACION

La *técnica de presiones múltiples* consiste en colocar una pequeña gota de vacuna sobre la piel y ejercer una serie de presiones sobre una zona cutánea lo más reducida posible (que no rebase 3 mm de diámetro) con el lado de una lanceta bien afilada y sostenida tangencialmente a la piel. Las presiones se ejercerán con el lado de la lanceta y no con la punta. Para la revacunación se ejercerán unas 30 presiones en unos segundos con un movimiento de arriba a abajo, perpendicular a la piel. Para las

primovacunas no se precisan más de 10 presiones. Inmediatamente después de ejercer las presiones, se eliminará de la piel la vacuna sobrante. Se procurará que no salga sangre. No hace falta ningún vendaje.

La *técnica de escarificación* consiste en trazar a través de una gota de vacuna con una lanceta u otro instrumento adecuado una sola escarificación lineal que no tenga más de 6 mm de longitud. La escarificación no ha de ser demasiado superficial. La lanceta no debe hacer salir sangre pero la incisión ha de ser lo suficientemente profunda para que brote un ligero exudado al cabo de unos segundos. Se hará penetrar la vacuna en la escarificación con el lado de la lanceta y no hace falta ningún vendaje.