

ENCEFALITIS INFANTIL EN COSTA RICA Y HONDURAS DESPUES DEL EMPLEO DE LA VACUNA DAKAR CONTRA LA FIEBRE AMARILLA*

POR EL DR. CARL M. EKLUND

Director Médico, Servicio de Sanidad Pública de Estados Unidos

En 1951 ocurrieron casos de encefalitis aguda en niños de Costa Rica y Honduras después de haberse administrado por escarificación ciertos lotes de vacuna Dakar contra la fiebre amarilla. En algunas zonas de Costa Rica donde se empleó uno de esos lotes, la fiebre amarilla se presentó en personas vacunadas al cabo de dos o más semanas.

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

Fuentes de información.—En Costa Rica la información se obtuvo de los registros del Hospital de Villa Quesada, del Hospital San Juan de Dios (San José), de un informe sometido por el Dr. Miguel Ortiz Martín sobre una investigación de casos ocurridos en La Fortuna, y mediante el interrogatorio, con la ayuda de intérpretes, de los familiares y vecinos de los enfermos. En Honduras se obtuvo el informe de un caso atendido en el Hospital Vicente D'Antoni y se interrogó a varias personas con la ayuda del Dr. Joaquín Núñez, oficial sanitario local. Las investigaciones se llevaron a cabo durante la temporada de lluvias, razón por la cual sólo se pudieron visitar las zonas de más fácil acceso.

CASOS DE POSIBLE ENCEFALITIS

Costa Rica.—Trece niños presentaron síndromes clínicos indicativos de encefalitis aguda. Estos casos se enumeran en dos grupos. Los nueve casos del primer grupo fueron vistos por un médico durante el período agudo de la enfermedad y se dispone de algunos datos sobre los hallazgos registrados; en los cuatro casos del segundo grupo, la principal prueba de encefalitis procede del historial médico obtenido de la familia.

Honduras.—Dos niños presentaron síntomas indicativos de encefalitis. Uno de ellos fué atendido en un hospital y la información disponible indica encefalitis bien definida. Al otro niño lo cuidaron en su propia casa y la información disponible es menos precisa.

ETIOLOGÍA

Epidemiológicamente, no había pruebas que indicaran la presencia del tipo de encefalitis transmitida por mosquitos. No había epizootias entre los caballos, ni tampoco frecuencia excepcional de mosquitos. Se observó que el suero de seis enfermos no contenía anticuerpos neutralizantes contra virus de los tipos equino oriental, equino occidental y de San Luis

* Manuscrito recibido en noviembre de 1952.

o de coriomeningitis linfocitaria. En los caballos de La Florida se descubrieron anticuerpos contra los virus de los tipos occidental y de San Luis. En una persona que vivía en Villa Quesada y en cuatro personas que vivían cerca de la frontera septentrional de Costa Rica se descubrieron anticuerpos contra el virus de San Luis, pero estas observaciones no podían relacionarse con el presente brote.

Se observó la presencia de sarampión y parotiditis en el mismo período en que ocurrieron los casos de encefalitis, pero ninguno de los enfermos había sufrido un ataque reciente de esas enfermedades. Se examinó la sangre de siete enfermos en busca de anticuerpos fijadores del complemento de la parotiditis, pero no se descubrió ninguno, aun cuando otros miembros de sus respectivas colectividades tenían anticuerpos. Había dos casos de poliomiелitis en niños menores de un año de edad, cerca de la zona donde se llevó a cabo la vacunación. La enfermedad comenzó aproximadamente diez días después de la reacción a la vacuna. El aspecto clínico de estos dos casos correspondía al de la poliomiелitis parálitica típica y no presentaba ninguna semejanza con el que se había observado en las personas de la zona en que se había efectuado la vacunación.

En vista de que, al parecer, no existían las causas ordinarias de encefalitis epidémica en los niños, se consideró una posible relación con la vacunación.

PRUEBAS EPIDEMIOLÓGICAS INDICADORAS DE RELACIÓN CON LA VACUNACIÓN CONTRA LA FIEBRE AMARILLA

(a) **Relación cronológica con la vacunación.**—Aun cuando en Costa Rica no siempre era posible tener la seguridad de la fecha exacta de la vacunación y había que depender con frecuencia de la memoria de los padres para determinar la fecha de comienzo de una enfermedad que había ocurrido dos meses antes, se pudo llegar a un cálculo de tales fechas con un margen de error de dos o tres días.

En Costa Rica, las fechas de comienzo de todos los casos correspondieron al período comprendido entre el 9 de septiembre y el 26 de octubre de 1951, es decir, un período de catorce días. Las fechas de comienzo de los casos graves de la enfermedad correspondieron al período comprendido entre el 31 de agosto y el 9 de septiembre, es decir, un período de nueve días. En las zonas donde ocurrieron los casos de encefalitis, los principales programas de vacunación se llevaron a cabo entre el 18 y el 29 de agosto.

Con una sola excepción (nueve días), el comienzo declarado de los casos graves de la enfermedad ocurrió dentro de un período de 10 a 22 días después de la vacunación, que corresponde al período normal de incubación en las reacciones encefálicas y meníngeas registradas anteriormente después de la utilización de la cepa neutrópica francesa en los virus.

En la encefalitis transmitida por mosquitos no se ha observado un brote agudo tan limitado.

(b) **Enfermedades en las familias y vecinos.**—Se interrogó a los familiares y vecinos de los enfermos de encefalitis, así como a los maestros y niños de las escuelas de las zonas donde ocurrieron los casos. La enfermedad manifestada después de la vacunación se clasificó como moderadamente grave si duró tres o más días y el enfermo tuvo que guardar cama durante un día o dos. Si la temperatura fué elevada y los síntomas acentuados o prolongados, la enfermedad fué clasificada como grave. Una enfermedad de uno o dos días de duración fué clasificada como benigna. Los síntomas normales comunicados fueron dolores de cabeza, dolores de espalda, dolores generalizados y fiebre. En los casos en que los síntomas diferían considerablemente de esta descripción, la enfermedad se registró como no relacionada probablemente con la vacunación. En Costa Rica, los casos de encefalitis ocurrieron en zonas donde la malaria, los parásitos intestinales y la desnutrición constituyeran graves problemas. En el siguiente cuadro, los casos de encefalitis se incluyen bajo el epígrafe de reacciones graves.

Posibles reacciones

Lote de vacuna No.	Localidad	No. de personas	Grave	Moderada	Benigna	Probablemente otra enfermedad	Exentos de enfermedad	Observaciones
*A-40	Villa Quesada †Zona	127	10	13	23	26	55	Grupos de familias
*A-40	Villa Quesada Escuela	23		4	11		8	Niños de 9 a 19 años
A-40	La Fortuna	34	5	9	6	2	12	Grupos de familias y niños de las escuelas
A-45 y A-47	Los Chiles (frontera septentrional)	25 105	1	1 1	1 1	4 12	18 91	Grupo de familias. Niños de las escuelas
A-26	Moravia	108		2	3	8	95	Grupos de trabajo
A-52	Honduras; Plantación de la "Standard Fruit"	174	3	41	45	21	64	Grupos de familias Grupo de trabajo

* En Villa Quesada no se registró con frecuencia el lote de vacuna utilizado pero se consideró que fué el lote A-40. En los casos en que se registró el lote utilizado fué de A-40.

† Comprende Los Chiles, Porvenir y Aguas Zarcas.

En las zonas en donde se utilizó la vacuna A-40 parece que, en general (con la excepción de una pequeña localidad insuficientemente investigada), las reacciones fueron frecuentes después de la vacunación contra la fiebre amarilla. En Costa Rica, todos los casos de encefalitis, salvo uno, ocurrieron en zonas donde se utilizó la vacuna A-40. La excepción ocurrió en Los Chiles, en la frontera septentrional del país, en donde se utilizó de preferencia la vacuna A-45, pero también se empleó el lote A-47. La vacuna A-40 se utilizó en las zonas colindantes pero, al parecer, no en la localidad misma de Los Chiles (frontera septentrional). Se incluyó la vacuna A-26 en razón a que se utilizó después de la fecha límite de uso juntamente con el lote A-40 en zonas en donde se presentaron muchos casos de fiebre amarilla con posterioridad a la vacunación. En la zona en donde se interrogó a la gente, se había utilizado la vacuna A-26 mucho antes de su fecha límite de uso, y no se habían registrado casos de fiebre amarilla y, al parecer, muy pocas reacciones.

Los tipos de reacciones registradas en las zonas de Villa Quesada y La Fortuna fueron clasificados por grupos de edades en la forma siguiente:

Grupos de edades	Tipo de reacción			Total
	Grave	Moderada	Benigna	
10 años o menores	8	6	2	16
11-20		3	4	7
21-30	1	3	4	8
31 o más años	1	1	7	9
Totales	10	13	17	40

La enfermedad en niños menores de 10 años fué más grave que en los niños mayores y adultos.

Los casos registrados en La Fortuna y Villa Quesada fueron comparados entre sí respecto a la fecha de comienzo después de la vacunación, dando el siguiente resultado:

Tipo de reacción	Días después de la vacunación			Total
	Menos de 5	5-8	Más de 8	
Grave	2	4	9	15
Moderadamente grave	2	14	5	21
Benigna	5	21	3	29

Al clasificarse en la misma forma los casos registrados en Honduras dieron un resultado similar.

Al estudiar este tipo de información se observó que en los niños la encefalitis era únicamente un tipo más grave y retardado de un síndrome

de la enfermedad que afectó a todos los grupos de edades después de la vacunación contra la fiebre amarilla.

(c) **Ausencia de una enfermedad similar en el pasado.**—El Hospital San Juan de Dios, de San José, es el principal hospital de Costa Rica y acoge enfermos de todo el país. Cuando ocurre cualquier brote de una enfermedad grave algunos enfermos ingresan en este hospital.

En dicho hospital admitieron cuatro de los enfermos cuyos casos se estudian en este trabajo. Se examinaron los registros médicos de 55 enfermos admitidos en el citado hospital entre 1946 y septiembre de 1951, en cuyos casos se había considerado un diagnóstico de encefalitis o meningoencefalitis. Se incluyeron muchos estados diferentes tales como encefalitis postinfectiva, infección tuberculosa y lesiones focales; sólo una enferma, una niña de seis años, tuvo un comienzo agudo similar a los casos que se están estudiando en este trabajo, con un ligero aumento en las células del líquido céfalorraquídeo. Sufría también de parálisis facial y estrabismo. Este caso ocurrió durante el mes de octubre de 1950 en una zona distinta de los casos presentes. No se obtuvo prueba de brote alguno de encefalitis aguda que afectara a un grupo de edades en parte alguna del país.

(d) **Similitud de casos informados anteriormente después del uso del virus neurotrópico francés de fiebre amarilla.**—Esta cepa del virus ha servido de base para las cuatro vacunas siguientes, que han tenido amplio uso: el método de Laigret de 3 dosis, el método combinado de suero-virus, el método de Laigret de vacuna protegida de una dosis y la vacuna de tipo Dakar que ha reemplazado a los otros tipos. Cada una de estas vacunas ha provocado complicaciones encefalíticas y meníngeas. Existen varias publicaciones relativas a las reacciones producidas después del uso de los primeros tres tipos de vacuna. En cambio, se dispone de escasa información comparativamente, respecto a la vacuna Dakar.

Laigret calculó que las complicaciones meníngeas, encefalíticas o mieliticas, ocurrían aproximadamente en una persona por cada 3,000 vacunadas con el primer tipo de sus vacunas (1). Más tarde calculó que tales reacciones ocurrían en una de cada 10,000 personas vacunadas. Sorel (2) estudió detalladamente las reacciones observadas después del uso del primer tipo de vacuna de Laigret de 3 inyecciones. El primer tipo de vacuna raramente se empleaba en los niños y las reacciones descritas ocurrieron en adultos. Se registraron dos tipos de reacciones: una relativamente benigna hacia el sexto día, que consistía en dolores de cabeza y de la región lumbar y fiebre, que duraban de 12 a 30 horas, seguidos con frecuencia de astenia de 2 a 3 días de duración. Estas reacciones variaban desde muy benignas hasta graves con temperaturas que llegaban a 40°C con varios días de duración y seguidas de astenia prolongada. El segundo tipo de reacción se presentaba del duodécimo al décimoquinto día, predominando los síntomas nerviosos. Los enfermos manifestaban intensos dolores de cabeza, de espalda, fotofobia y esteno-

sis de la faringe, precedidos con frecuencia de la reacción normal al sexto día. Se observaba dolorosa rigidez cervical y céfalorraquídea. El líquido céfalorraquídeo revelaba aumento moderado de células. La evolución normal era de 5 a 6 días, seguida en algunos casos de profunda astenia. Se declaró que las reacciones eran menos frecuentes y graves entre las poblaciones indígenas de Africa. Sorel señaló un promedio de reacciones de 35.2 % después de la primera inyección durante el año 1934 y de 22.8 % en 1935, con el 1.7 y 2 % respectivamente considerados como graves. El promedio de reacciones después de las siguientes inyecciones fué inferior.

Con el método de Laigret de una sola dosis, Laigret (1) y Mathis y Durieux y Mathis (3) calcularon el promedio de reacciones en 40 % aproximadamente, siendo graves en 9 %. La complicación del sistema nervioso ocurría en un caso de cada 3,000. No se daba importancia, por lo general, a las reacciones con complicaciones del sistema nervioso, porque se decía que siempre se producía el restablecimiento sin dejar secuela alguna.

Era al parecer poco común la complicación del sistema nervioso central después de usar la vacuna combinada de suero y virus. Se encontró un informe de un caso definido y otro de un posible caso (4).

Peltier (5) ha preparado resúmenes generales sobre el uso de la vacuna Dakar. Se señala que más de 35 millones de personas han sido vacunadas con la vacuna Dakar. Parece que la mayoría de las vacunaciones se han efectuado con una mezcla de virus vacunal y de virus neurotrópico francés. Peltier declara que las reacciones generales fueron del mismo tipo que las observadas después del uso de vacunas neurotrópicas de fiebre amarilla únicamente.

Estas reacciones se observaron con menos frecuencia entre los negros que entre personas de raza blanca. Centenares de niños negros fueron vacunados sin incidente alguno. En los niños de raza blanca muy raramente se descubrieron reacciones graves de meningoencefalitis. Por esta razón, se recomendó un meticuloso examen antes de la vacunación con el objeto de eliminar a los niños débiles.

Las reacciones del quinto o sexto días se observaron en el 10 al 15 % de las personas vacunadas. Las reacciones posteriores se presentaron solamente en un número reducido de personas y fueron muy raros los casos de encefalitis y mielitis.

Se han publicado detalles de tres casos. El primer caso fué comunicado por Kaplan y Gluck (6). Una niña de cuatro años y medio de edad había sido vacunada el 2 de agosto de 1945 con la vacuna Dakar por escarificación. El 7 de agosto tuvo algún dolor de cabeza y vomitó una vez. El 14 de agosto manifestó violentos dolores de cabeza, vómitos, somnolencia e inquietud. La temperatura llegó a 39°C. El siguiente día pasó de 40°C. Aumentaron la somnolencia y los vómitos. La temperatura subió a 40°C (9) y la enferma perdió el conocimiento. Se observaron rigidez cervical benigna y un signo positivo de Kernig. El líquido

céfalorraquídeo era claro, bajo presión aumentada, y contenía 103 células por mm^3 con predominio de mononucleares. El 17 y 18 de agosto la temperatura descendió a unos 40°C . El estado de la enferma se mantuvo igual. El 19 de agosto la temperatura descendió a 38 grados aproximadamente, y la enferma fué recobrando gradualmente el conocimiento. El 20 y 21 de agosto continuó la mejoría y la temperatura volvió a ser normal. El 26 de agosto se consideró que el restablecimiento era completo.

Lartigaut y Moulies (7) informaron más tarde sobre otros dos casos. Tres niños de una misma familia habían sido vacunados el 5 de diciembre de 1946 con la vacuna Dakar. Poco después dos de los niños manifestaron encefalitis definida. Un niño de dos años de edad tenía el 17 de diciembre una temperatura de 40°C y rojiz de garganta y la fiebre se atribuyó a esto. El 18 de diciembre se presentó rigidez cervical y el enfermo se hallaba en estado de postración. El líquido céfalorraquídeo contenía 275 células de las cuales el 95% eran neutrófilos. El 19 de diciembre el estado empeoró, con movimientos convulsivos, parálisis de los músculos oculares, signos meníngeos acentuados y dificultad en la ingestión. El 21 de diciembre se hizo un diagnóstico de meningoencefalitis consecutiva a la vacunación contra la fiebre amarilla. Durante cinco días la temperatura osciló entre 39 y 40 grados. El enfermo se hallaba en estado semicomatoso y de incontinencia. Hacia el final del día 25 de diciembre la temperatura comenzó a descender por lisis y la rigidez cervical desapareció gradualmente.

El segundo niño (no se indica la edad) tuvo ligeros dolores de cabeza el quinto y sexto días. El 17 de diciembre la temperatura ascendió a 37.8; el enfermo se mostró irritable, negándose a comer. Durante la noche, la temperatura subió a 39 grados. A la mañana siguiente descendió a 37.8 y en la tarde de ese día y durante toda la noche tuvo fiebre alta y vómitos incontrolables. El 19 de diciembre el estado era alarmante. Estaba pálido, en estado de postración, con cefalea y náuseas intensas, y la temperatura era de 39.8. Se presentaron rigidez cervical y signo positivo de Kernig e intensa fotofobia. El líquido céfalorraquídeo contenía 95 linfocitos. En la tarde de ese día ocurrió una convulsión que duró seis minutos. El 20 y 21 de diciembre la temperatura se mantuvo en 39.8. Persistieron la cefalea intensa y los signos meníngeos. En las últimas horas del 22 de diciembre la temperatura descendió por lisis y el 23 de diciembre era ya normal. Los signos meníngeos disminuyeron con rapidez y ese día el estado del enfermo era clínicamente normal.

Las reacciones, tanto benignas como graves, comunicadas anteriormente como producidas después del uso del virus neurotrópico francés son tan similares a las observadas en Costa Rica y Honduras que, al parecer, se está estudiando un fenómeno similar.

PRUEBAS DE LABORATORIO INDICADORAS DE RELACIÓN ENTRE LA ENCEFALITIS OBSERVADA Y LA VACUNA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA

Virus neurotrópico y de la parotiditis.—Como se ha mencionado anteriormente, en el suero de seis enfermos no se encontraron anticuerpos neutralizantes contra virus de los tipos equino oriental, equino occidental, y de San Luis o virus de coriomeningitis linfocitaria, así como

tampoco se descubrieron anticuerpos fijadores del complemento contra el virus de la parotiditis.

Entre los 25 contactos de los enfermos de las zonas de Villa Quesada y La Fortuna, únicamente una persona, un hombre de 60 años, tenía anticuerpos y ninguna reveló neutralización alguna de los otros virus neurotrópicos probados. En tanto que en la zona de La Fortuna, cinco de nueve caballos tenían anticuerpos contra el virus de San Luis y tres de diez tenían anticuerpos contra el virus equino oriental, la ausencia de anticuerpos en la población humana parece que descarta esos virus como agentes etiológicos. En los virus de la encefalitis transmitida por mosquitos, la infección subclínica excede en gran proporción a la infección clínica y cuando ocurre un caso de estos, se descubre una elevada incidencia de anticuerpos en la población humana.

En la zona de la frontera septentrional de Costa Rica, cuatro de cada once personas tenían anticuerpos contra el virus de San Luis y, en Honduras una de cada seis personas, en tanto que en la zona de Los Chiles la elevada incidencia de anticuerpos contra el virus de San Luis sugiere firmemente la posibilidad de que se trate de enfermedad clínica humana, ya que la distribución de los casos por edades, la breve duración de la epidemia y la ausencia de anticuerpos contra el virus de San Luis en los casos, parecían descartar el virus de San Luis o el agente etiológico en este brote concreto.

Virus de la fiebre amarilla.—Se compararon sueros con el virus neurotrópico francés aislado del lote de vacuna A-52 y con una cepa de virus de fiebre amarilla aislada de un enfermo por el Dr. Alfonso Trejos, jefe del laboratorio del Hospital de San Juan de Dios. Con la cepa francesa se inoculó intracerebralmente a ratones de 21 días con 3 diluciones seriadas de virus mezclado con suero no diluído. La cepa de Costa Rica fué utilizada en forma similar, salvo que se inoculó intraperitonealmente a ratones de 3 ó 4 días. Se utilizaron seis ratones por cada dilución. El segundo método dió un grado mucho más elevado de neutralización, pero salvo este detalle, hubo bastante concordancia en los dos métodos respecto a la presencia o ausencia de anticuerpos. El método intraperitoneal reveló anticuerpos en algunos sueros, en los cuales no logró descubrirlos el método intracerebral.

Los seis sueros de enfermos sospechosos de encefalitis tenían anticuerpos neutralizantes. Los resultados de otros sueros aparecen a continuación:

Lote de vacuna	Número de sueros comparados	Número	Porcentaje	Número de casos asociados
A-40.....	45	31	68%	12
A-45 y 47.....	3	3	100%	1
A-52.....	6	6	100%	2
A-26.....	8	7	87%	0

Respecto al lote A-40, la incidencia bastante elevada de personas que no tenían anticuerpos dos meses después de la inoculación y la historia de fiebre amarilla en las personas vacunadas, sugieren la posibilidad de que se trate de una situación análoga a la descrita por Theiler y Whitman (8), quienes informaron que una cantidad muy reducida de virus administrada por vías extraneurales causa la encefalitis con más facilidad que las cantidades grandes.

Contenido de virus en las ampollas de vacuna de varios lotes.—En Costa Rica se obtuvieron dos ampollas de los lotes de vacuna A-40, A-45, A-47 y A-50, que habían sido conservadas en una cámara frigorífica (temperatura normal: -18°C) hasta su transporte a los Estados Unidos por vía aérea y en hielo ordinario. En los Estados Unidos fueron colocadas en una nevera seca hasta el momento de ser probadas. En Honduras se obtuvieron ampollas del lote A-52, que habían sido conservadas en el tipo ordinario de frigorífico doméstico hasta su transporte a los Estados Unidos por vía aérea y en hielo.

*Titulación de los lotes de vacuna**

Número de lote	Título		L. D. ₅₀ por ampolla		L. D. ₅₀ por 0.02 ml.		Fecha límite de uso	Transportado a los Estados Unidos
	Ampolla 1	Ampolla 2						
			1	2	1	2		
A-40	$10^{-1.5}$	$10^{-4.4}$	210	1,666,000	21	16,660	9-30-51	11-13-51
A-45	$10^{-1.0}$	$10^{-3.36}$	66	150,000	6	1,500	10-21-51	11-13-51
A-47	$10^{-3.24}$	$10^{-3.86}$	115,000	479,000	1150	4,790	10-31-51	11-13-51
A-50	$10^{-4.5}$	$10^{-4.74}$	2,090,000	3,640,000	20,900	36,400	11-30-51	11-13-51
A-52	$10^{-4.5}$	$10^{-5.0}$	2,090,000	6,610,000	20,900	66,100	12-7-51	11-28-51

* Adición de 2 ml de diluyente por ampolla. Denominado diluyente al 10^{-9} . Las instrucciones para su uso son: añadir 2 ml de diluyente de goma arábiga por ampolla, colocando después 0.02 ml en la piel de la persona que va a ser vacunada.

No se dispone de información para poder determinar si las ampollas obtenidas el 13 de noviembre han de reflejar las condiciones existentes a fines de la segunda quincena de agosto, es decir, dos meses antes, pero normalmente la conservación a una temperatura de -18°C permite preservar durante años una preparación congelada y seca de virus. La única información disponible sobre el título del virus de las vacunas Dakar es el informe de la investigación de esta vacuna realizado por la UNRRA (9). En esta investigación se procedió a diluir una ampolla con 10 cc de diluyente. A esto se denominó dilución al 10^{-1} y fué probada en diluciones seriadas en múltiplos de diez. Se señaló que 1 cc contenía 10,422 dosis de L.D. 50, lo que representaría un total de 104,220 dosis por ampolla. Todas las ampollas antes mencionadas, salvo dos, tienen esta cantidad o más de virus. Teniendo en cuenta que algunas ampollas man-

tuvieron un título adecuado, hay razones para suponer que las ampollas de título bajo pueden reflejar las condiciones presentes en el momento de la vacunación.

El virus aislado de cada lote fué identificado como virus de fiebre amarilla, mediante la neutralización con un suero inmune a la fiebre amarilla. No hubo neutralización con un suero inmune a la coriomeningitis linfocitaria.

DISCUSION

La estrecha relación entre las enfermedades observadas en Costa Rica y Honduras, tanto por lo que respecta a la sintomatología como al período de manifestación de los casos después del uso de la vacuna contra la fiebre amarilla, y las enfermedades descritas en las publicaciones francesas, observadas después del uso de la cepa neurotrópica francesa del virus en las vacunas contra la fiebre amarilla, sugiere firmemente que este virus fué el agente etiológico en los casos que se estudian en este trabajo. La falta de prueba epidemiológica o serológica de la presencia de un brote de encefalitis transmitida por mosquitos y la falta de prueba de la presencia de los tipos postinfectivos normales de encefalitis en los niños apoyan el punto de vista antes mencionado.

Una característica sorprendente es la relativa ausencia de reacciones después del uso del lote de vacuna A-26, aun cuando este lote contenía al parecer suficiente virus para producir excelente inmunidad, según reveló un estudio muy limitado de anticuerpos en la zona donde se llevó a cabo la vacunación antes de la fecha límite de uso. Desgraciadamente no se pudo disponer de una ampolla del lote A-26 para la prueba. Es de gran importancia poder determinar si las reacciones están vinculadas a los lotes de vacuna caracterizados por determinadas concentraciones de virus. El lote de vacuna utilizado en Honduras tenía un título elevado de virus y, en este caso, debe considerarse que las reacciones están asociadas al uso de grandes cantidades de virus. En Costa Rica, todos los casos de encefalitis, salvo uno, parece que estaban asociados al uso del lote de vacuna A-40. Seis casos de fiebre amarilla, dos de ellos confirmados en la autopsia, ocurrieron en la misma zona donde se presentaron los casos de encefalitis o en zonas cercanas en las que se utilizó, aproximadamente al mismo tiempo, el lote A-40. En otras zonas no muy distantes, en las cuales parece que los lotes A-26 y A-40 fueron los únicos utilizados, hubo 43 casos, ocho de ellos confirmados en la autopsia. El lote A-26 se utilizó de cuatro a seis semanas después de su fecha límite de uso, circunstancia que puede explicar que se presentaran algunos casos. El lote A-40 se utilizó mucho antes de su fecha límite de uso y el efecto nulo de la vacuna habría que atribuirlo, bien sea al uso inadecuado de la vacuna o a ampollas de título bajo. La comprobación de las dos ampollas del lote A-40 reveló que una de ellas tenía un título muy bajo y la otra un

título elevado. Es posible que los efectos nulos de la vacuna se debieran al empleo de ampollas de título bajo y que las reacciones se debieran a ampollas de título elevado. Pero en vista del trabajo de Theiler y Whitman, hay que considerar también la posibilidad de que los casos de encefalitis estuvieran asociados al empleo de ampollas de título bajo.

El punto planteado respecto a la relación de los títulos de virus de varios lotes y la manifestación de reacciones, parece importante, puesto que las publicaciones sobre esta materia son muy vagas respecto a la forma en que se estandariza cada lote de vacuna Dakar.

Un caso de encefalitis ocurrió en una zona donde se utilizaron tanto el lote A-45 como el A-47. Por cada cinco personas vacunadas cuatro lo fueron con el lote A-45. Las dos ampollas del lote A-45 que fueron comprobadas revelaron condiciones similares a las del lote A-40. Del breve estudio realizado se dedujo que, al parecer, las reacciones fueron menos frecuentes en la zona donde se utilizó el lote A-45 que en la del lote A-40. No se comparó un número suficiente de sueros de esta zona para poder establecer una relación entre un promedio bajo de reacciones y el uso de ampollas de título bajo. Los tres sueros comparados contenían anticuerpos.

Las reacciones observadas en Costa Rica y Honduras tal vez tengan alguna relación con el factor raza. En Costa Rica, la población estudiada era de raza blanca, en tanto que en Honduras era una mezcla de razas blanca e india. La mayoría de las personas vacunadas por los franceses con la vacuna Dakar parece que eran de raza negra.

RESUMEN

Nueve casos definidos y cuatro casos posibles de encefalitis observados en Costa Rica, y un caso definido y otro posible de encefalitis en Honduras, fueron reconocidos como probablemente producidos después de la utilización de la vacuna Dakar contra la fiebre amarilla.

RECONOCIMIENTO

El autor desea expresar su agradecimiento por la ayuda prestada en este trabajo, y no mencionada en el informe, a las siguientes personas: Dr. Antonio Peña Chavarría, Director del Hospital San Juan de Dios, quien proporcionó los registros médicos de los enfermos admitidos en dicho hospital; Dr. Arturo Romero, jefe de la sala de enfermedades contagiosas, quien facilitó la información relativa a los enfermos de fiebre amarilla anteriormente vacunados; Dr. Oscar Vargas, Director de Salud Pública de Costa Rica, quien organizó las visitas a las zonas investigadas y proporcionó las ampollas de vacuna sometidas a prueba. Tanto en Costa Rica como en Honduras, el Instituto de Asuntos Interamericanos ayudó en la investigación. El Dr. Camargo, de la Oficina Sanitaria Panamericana, prestó gran ayuda en la realización de la investigación en la zona de Villa Quesada.

REFERENCIAS

- (1) Laigret, J.: L'organisation de la vaccination contre la fièvre jaune en France, *Presse Méd.*, 1593, obre. 13, 1934; Les vaccinations contre la fièvre jaune, *Ann. Méd.*, 463, obre. 1937; Resultate de la vaccination contre la fièvre jaune après douze années de pratique, *Bull. Acad. Méd.*, 13, eno. 7-14, 1947.
- (2) Sorel: La vaccination anti-amarile en Afrique Occidentale Française, *Bull. Off. Int. Hyg. Pub.*, 1325, jul. 1936.
- (3) Mathis, C.; Durieux, C., y Mathis M.: La vaccination contre la fièvre jaune anex le vaccine au jaune d'oeuf de Laigrat, *Bull. Acad. Méd.*, 226, obre. 1936.
- (4) Daire, W., y Mallaret, P.: Etude clinique d'un cas de meningoencéphalitis au cause de la serovaccination anti-amarile, *Bull. Soc. Path. Exot.*, 169, 1936; W. A. Sawyer experience in vaccination with human serum and virus fixed for mice, *Am. Jour. Hyg.*, 221, mzo. 1937.
- (5) Peltier, M.: Vaccine antiamarile et vaccinations antiamariles et antivarials-amarile par la méthode Dakarain en Afrique Occidentale Française, *Proc. Fourth Int. Cong. Trop. Med. e Malaria*, 1:489-494, 1948.
- (6) Kaplan, M., y Gluck, A. C.: Meningo-encéphalitis après vaccination anti-amarile, *Bull. et Mem. Soc. Méd. Hop. Paris*, 61:374, 1945.
- (7) Lartigaut, y Moulies.: Sur trois cas d'encéphalite à la suite de la vaccination contre fièvre jaune, *Jour. Méd. Bordeaux*, 588, dbre. 1947.
- (8) Theiler, M., y Whitman, L.: Quantitative studies of the virus and immune serum used in vaccination against yellow fever, *Am. Jour. Trop. Med.*, 347, mayo 1935.
- (9) Dakar Yellow Fever Vaccine. An experiment to determine the immunizing power of yellow fever vaccine. Produced by the Pasteur Institute at Dakar: *Epid. Inf. Bull.*, 618, agto. 15, 1946.

ENCEPHALITIS IN CHILDREN IN COSTA RICA AND HONDURAS FOLLOWING USE OF DAKAR YELLOW FEVER VACCINE

(Summary)

During 1951 acute encephalitis occurred among children in Costa Rica and Honduras shortly after the administration of certain lots of Dakar yellow fever vaccine by scarification. In Costa Rica nine definite and four possible cases of encephalitis and in Honduras one definite and one possible case of encephalitis were recognized as probably following the use of such vaccine.