

BOLETIN de la Oficina Sanitaria Panamericana

Año 37

Vol. XLV

Agosto, 1958

No. 2

VACUNACION COLECTIVA HUMANA CON VIRUS POLIOMIELITICO VIVO ATENUADO EN EL CONGO BELGA Y RUANDA-URUNDI* †

INFORME PRELIMINAR

DRES. G. COURTOIS,^a A. FLACK,^b G. A. JERVIS,^c H. KOPROWSKI,^d G. NINANE^e

La vacunación con virus poliomielítico vivo atenuado, administrado por vía oral, se ha empleado ya en experimentos clínicos en Estados Unidos de América (1-4).

Se investigaron varias cepas atenuadas representativas de los tres tipos de virus poliomielítico, y deliberadamente se limitó el número de personas vacunadas en cada experimento hasta que se pudiera encontrar una cepa que se ajustara a las normas de seguridad, clínicas y de laboratorio. Finalmente, se pudo disponer de estas cepas (5) y, en consecuencia, se acordó organizar un experimento clínico en mayor escala.

Uno de los autores del presente informe (H. K.), que participó en un curso sobre rabia, organizado por la Organización Mundial de la Salud en Muguga, Kenya, en 1955, tuvo oportunidad en aquella ocasión, gracias al Dr. T. J. Wiktor, del Servicio de Veteri-

naria del Congo Belga, de entrar en contacto con otro de los autores (G. C.) y de proponer la organización de un programa de experimentos para evaluar las cepas atenuadas de virus poliomielítico en chimpancés. Terminadas, con resultado satisfactorio, las negociaciones preliminares, se estableció una colonia de chimpancés en Lindi (Stanleyville, Congo Belga) y se iniciaron los experimentos, una vez obtenida la autorización necesaria y la ayuda financiera del Gobierno del Congo Belga.

En el curso de estas actividades, cuyos resultados se publicarán en otro lugar (6), fueron vacunadas con virus atenuado las personas encargadas de la colonia de animales, a los efectos de protegerlas contra la posible exposición al virus virulento de poliomielitis utilizado en las pruebas con los chimpancés vacunados. Los satisfactorios resultados del programa de inmunización de los guardianes de los animales, movieron a los autores a emprender experimentos clínicos en el Congo Belga en escala mucho mayor que la aplicada hasta entonces. En la segunda mitad de 1957, el Dr. Charles Dricot, Médico Jefe, Gobierno del Congo Belga, autorizó la ejecución de estos experimentos, por lo cual los autores le expresan su agradecimiento.

MATERIAL Y METODOS

Cepas de virus

Se seleccionó para la vacunación la cepa Chat de virus poliomielítico del tipo 1 y la cepa Fox III del tipo 3 (5). En los laboratorios del Wistar Institute, de Filadelfia, Pa.,

* Este trabajo se publica en inglés en el *British Medical Journal* del 26 de julio de 1958.

† Parte de los trabajos que se mencionan en el presente informe fueron subvencionados por los Institutos Nacionales de Higiene, Servicio de Salud Pública de Estados Unidos.

^a Director, Laboratorio Médico, Stanleyville, Congo Belga.

^b Director Médico, Clinton Farms, Clinton, N. J., E.U.A.

^c Director de Laboratorios, Letchworth Village, Servicio de Higiene Mental del Estado de Nueva York, Thiels, N. Y., E. U. A.

^d Director, The Wistar Institute, Filadelfia, Pa., E. U. A., desde el 1º de mayo de 1957; antiguo Subdirector de Investigaciones sobre Virus y Rickettsias, Laboratorios Lederle, Pearl River, N. Y., E. U. A.

^e Laboratorio Médico, Stanleyville, Congo Belga.

se prepararon grandes lotes de vacuna de cada cepa, que se experimentaron en monos rhesus, administrándolas por vía intracerebral e intrarraquídea, y en chimpancés por vía intrarraquídea, a los efectos de determinar su falta de virulencia (las pruebas indicadas en último lugar se efectuaron en Lindi Camp, Congo Belga). Ninguno de los monos inyectados por vía intracerebral, ni de los chimpancés inyectados por vía intrarraquídea (las inyecciones, administradas a cinco animales, contenían partes iguales de material no diluido de cada lote) mostraron signos de enfermedad, y el examen histológico del sistema nervioso central no reveló tampoco lesión alguna. En algunos de los monos rhesus inyectados por vía intrarraquídea con material no diluido se encontraron signos de infección poliomiélfítica; de todos modos, esto no disuadió a los autores de utilizar estas cepas para las vacunaciones colectivas, puesto que no se dispone de ninguna cepa de virus poliomiélfítico atenuado que esté completamente libre de propiedades patógenas cuando se inyecta por vía intrarraquídea en monos rhesus o cynomolgus (7).

Además, se efectuaron otras pruebas inyectando partes iguales del material de cada lote a 20 conejos, 14 ratones lactantes, 5 cobayos y 12 ratones adultos a los efectos de descartar la presencia de otros agentes virales, tales como el virus B, el de la meningitis linfocítica y el virus Coxsackie. Aunque el material se pasó a través de filtros que retienen las bacterias, las mezclas de virus fueron sometidas a rigurosas pruebas de esterilidad bacteriana antes de ser utilizadas en el hombre.

Por último, la eficacia de cada preparación de virus fue comprobada mediante la administración del virus por vía oral a un reducido grupo de lactantes y de adultos en Estados Unidos. Estas personas no poseían anticuerpos contra el tipo de virus administrado, y no se produjo reacción alguna en ninguno de los casos. Este procedimiento permitió también determinar la dosis inmunizante mínima del virus, que resultó ser $10^{3.7}$ TCD₅₀ (dosis de cultivo tisular)

para los niños y adultos no inmunes, y $10^{5.0}$ TCD₅₀ para los lactantes menores de 1 mes.

Método de administración del virus al hombre

La preparación de virus se administró en cápsulas (3) o en forma líquida. Para la administración del líquido se procedió, bien a la inmersión de una pipeta automática en un gran recipiente que contenía el virus preparado con la cual se introducía directamente en la boca del interesado 1 ml. de dicho material, o simplemente se utilizó una cuchara. La dosis mínima aproximada administrada a cada individuo fue de $10^{5.3}$ TCD₅₀ de cada cepa. Durante todo el mencionado período, el recipiente de la suspensión de virus se mantuvo a la temperatura de 4°C.

Determinación de los anticuerpos neutralizantes

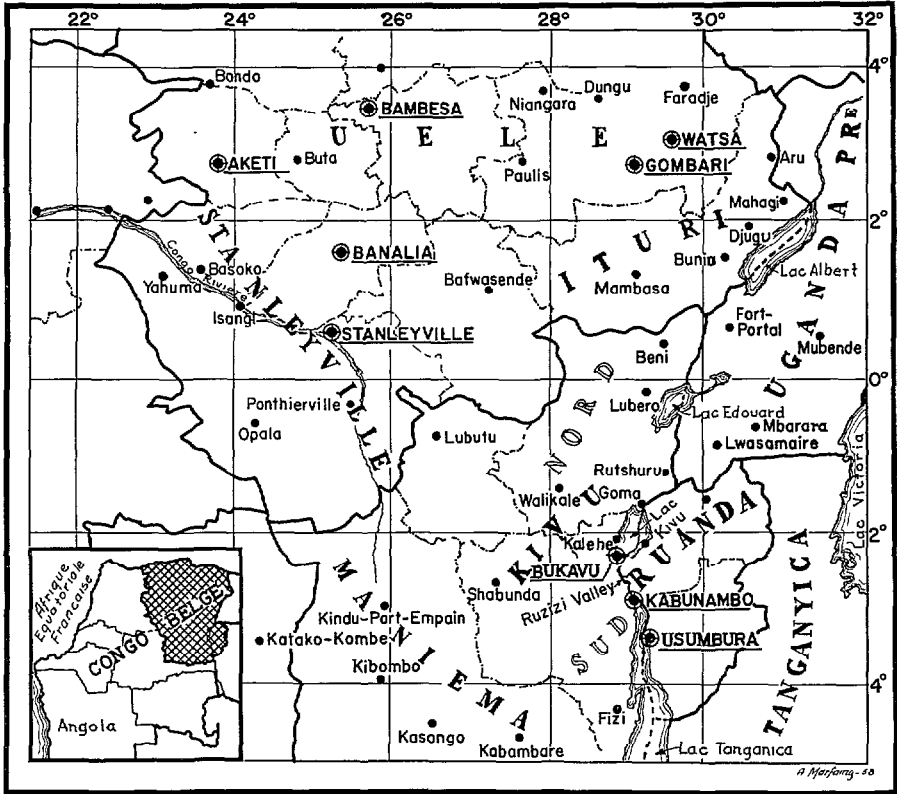
En lugares en que se proyectaba administrar la vacunación profiláctica, se extrajeron muestras de sangre a cierto número de individuos, elegidos al azar, y la presencia de anticuerpos neutralizantes contra los tres tipos de virus poliomiélfítico se determinó mediante la prueba de inmunoinactivación descrita por Gard (8). Se decidió que sólo se procedería a la inmunización de toda la población de la colectividad si en el 12% o más de los sueros recogidos no se encontraban anticuerpos contra un determinado tipo de virus.

El virus del tipo 1 tuvo que ver con la mayoría de los brotes de poliomiélfitis parálítica, inclusive los del Congo Belga (véase a continuación); por esta razón se acordó dar preferencia a la vacunación con virus *atenuado* del tipo 1 siempre que ello resultara estadísticamente factible.

VACUNACION DE LAS POBLACIONES EN AUSENCIA DE EPIDEMIA DE POLIOMIELITIS

En el mapa del Congo Belga (Fig. 1) se indican las localidades en que se llevaron a cabo los experimentos, y en el cuadro No. 1 figura el total de personas vacunadas.

FIG. 1.—Mapa que indica los lugares del Congo Belga y Ruanda-Urundi (Aketi, Stanleyville, Valle de Ruzizi, Banalia, Gombari, Watsa y Bambesa) donde se llevaron a cabo los experimentos de vacunación colectiva con virus poliomiéltico vivo atenuado. El mapa pequeño muestra la misma región (sombreada) en relación con la zona geográfica vecina.



Aketi

Se seleccionaron para la vacunación 1.978 escolares de Aketi, entre los 5 y 15 años de edad. Se obtuvieron de individuos escogidos al azar entre los futuros receptores de la vacuna 100 muestras séricas, que fueron examinadas por medio de pruebas de neutralización; no se encontraron anticuerpos contra el virus de tipo 1 en un 15% de las muestras, y en el 43% no se observaron anticuerpos contra el virus del tipo 3. La preparación de virus de la cepa Chat, en forma de cápsulas, se administró a 1.978 individuos (véase el cuadro No. 1) y dos meses después de la vacunación se tomaron nuevamente muestras de sangre a las personas que no habían mostrado anticuerpos contra este tipo de virus. Durante este período de rigurosa observación clínica no

CUADRO NO. 1.—Personas vacunadas con virus poliomiéltico vivo atenuado* en diversas colectividades del Congo Belga y Ruanda-Urundi.

Ciudad	Adultos		Niños menores de 15 años	Total
	Varones	Mujeres		
Stanleyville	1.651	1.005	1.572	4.228
Aketi	—	—	1.978	1.978
Gombari	1.371	1.028	1.083	3.482
Watsa	3.136	4.753	4.900	12.789
Bambesa y Kule-Ponge	219	946	1.268	2.433
Valle de Ruzizi	62.140	62.200	91.164	215.504
Banalia	1.267	1.343	1.572	4.182
Total	69.784	71.275	103.537	244.596

* Virus poliomiéltico del tipo 1, cepa Chat. Además, se vacunaron 2.511 personas con virus poliomiéltico del tipo 3, cepa Fox III: 134 hombres, 130 mujeres y 2.247 niños.

se notaron signos de enfermedad que pudieran ser atribuidos a la vacuna. Después de recibir la vacuna, todos los niños vacunados, excepto dos que no poseían anticuerpos contra el virus del tipo 1 antes de la vacunación, desarrollaron anticuerpos séricos determinables contra el virus poliomiélfítico del tipo 1.

Seis meses después de la vacunación con el virus del tipo 1, se administró a la misma población la cepa Fox III de virus del tipo 3. Tampoco se observaron signos de enfermedad en esta ocasión y, salvo dos excepciones, todas las personas que antes de la vacunación no poseían anticuerpos contra el virus del tipo 3, los desarrollaron después de recibir la vacuna.

Stanleyville

Durante los 12 meses anteriores al experimento colectivo del Valle de Ruzizi (véase a continuación) fueron vacunados con cepas de virus Chat y Fox III cierto número de lactantes, de niños y de adultos, de Stanleyville, de origen europeo e indígena. Todas las semanas, durante este período, fueron vacunados con virus vivo numerosos escolares de origen europeo. El total de vacunados ascendió a 4.228 (véase el cuadro No. 1), y las observaciones clínicas tampoco revelaron ningún efecto perjudicial atribuible a la vacuna. Actualmente se está procediendo a la evaluación de la respuesta a la vacuna.

Valle de Ruzizi

Se decidió llevar a cabo un experimento de vacunación colectiva, después de haberse efectuado exámenes preliminares de 84

CUADRO NO. 2.—*Distribución por edad y sexo de los habitantes de Banalia vacunados con virus poliomiélfítico vivo atenuado.*

Edad	Varones	Mujeres	Total
0-5 años	312	362	674
5-15 años	497	401	898
adultos (mayores de 15 años)	1.267	1.343	2.610
Total	2.076	2.106	4.182

muestras de suero, tomadas al azar, en habitantes del Valle de Ruzizi, que revelaron que el 12% de los mismos no poseían anticuerpos neutralizantes contra el virus del tipo 1, y que el 15% tampoco mostraba anticuerpos contra el virus del tipo 3.

El experimento empezó el 24 de febrero de 1958 y se completó el 10 de abril del mismo año. La población indígena fue informada por sus jefes acerca del proyecto de vacunación, y sucesivamente reunida a este efecto, todos los días, en lugares previamente señalados. Los miembros de uno o dos equipos de vacunación vacunaron, diariamente, de 3.000 a 11.000 personas. La vacuna utilizada consistió en una preparación de virus poliomiélfítico del tipo 1, cepa Chat, administrada por vía oral en estado líquido.

En el experimento se incluyeron dos escuelas de misioneros, cuyos alumnos se dividieron en dos grupos, uno que recibió la vacuna y otro un placebo. Se encomendó a las autoridades médicas que notificaran cualquier caso de enfermedad que se pudiera atribuir a la vacunación, pero no se notificó ninguno.

Antes de la vacunación se obtuvieron al azar 450 muestras de sangre de individuos menores de 15 años. Ahora se están tomando de nuevo muestras de sangre de los mismos individuos y después se evaluará el sistema de inmunización, cuyos resultados se incorporarán a un informe más amplio del propio experimento. Como se indica en el cuadro No. 1, el número de niños y adultos vacunados en el Valle de Ruzizi ascendió a 215.504.

VACUNACION ANTIPOLIOMIELITICA DURANTE UNA EPIDEMIA

Banalia

Entre fines de noviembre de 1957 y primeros de enero de 1958 ocurrieron en Banalia ocho casos de poliomiélfitis parálitica en lactantes y niños indígenas menores de 5 años. Los dos últimos casos presentaban signos de parálisis 5 días antes de iniciarse la vacunación. La población de Banalia ascendía a 4.182 almas, con 674 niños menores de 5 años (cuadro No. 2). Todos los casos de

poliomielitis parálitica ocurrieron en menores de 5 años; por consiguiente, la incidencia de este grupo de edad era, en realidad, de 1,2%.

De acuerdo con la recomendación del Comité de Expertos en Poliomielitis de la OMS (9) y a petición del Médico Provincial de la Provincia Oriental, se administró a todos los habitantes de Banalia virus del tipo 1, cepa Chat. Antes de la vacunación, se obtuvieron muestras de sangre, inclusive de las tres personas que habían contraído más recientemente la poliomielitis parálitica. Se examinaron los sueros de estos tres pacientes por medio de la prueba de fijación del complemento para determinar la presencia de anticuerpos contra antígenos representativos de los tres tipos de virus. No se encontraron anticuerpos contra virus de los tipos 2 y 3, pero se observó que los sueros en diluciones de 1:16, 1:16 y 1:32 fijaban el complemento en presencia del antígeno tipo 1; por consiguiente, el brote epidémico había sido originado, al parecer, por virus del tipo 1. Después de la vacunación, por vía oral, con cepa Chat de virus del tipo 1, no se registró un solo caso de poliomielitis parálitica en Banalia.

Gombari, Watsa y Bambesa

Dentro de las tres semanas de haberse presentado el último caso parálitico en Banalia, se registraron brotes de poliomielitis parálitica en Gombari, Watsa y Bambesa.

En Gombari, pueblo de 3.436 habitantes, se registraron 12 casos de parálisis. En Watsa, ocurrieron 2 casos entre una población de 12.789 habitantes, y en Bambesa, que cuenta con 2.350 habitantes, se manifestaron 7 casos.

Dentro de los cinco días de haberse presentado el último caso de parálisis notificado, se procedió a la administración de virus vivo atenuado del tipo 1, cepa Chat. En esta ocasión, como en Banalia, fueron vacunados todos los habitantes de Gombari, Watsa y Bambesa. Durante los cuatro primeros días siguientes a la vacunación se observaron dos casos de poliomielitis parálitica en Gombari y otros dos en Bambesa. Esto indica que prevalecía todavía entre la población el

virus que produjo la epidemia. Sin embargo, no se registró ningún otro caso nuevo en ninguna de las localidades.

En el presente informe se llama la atención, no sólo sobre estas experiencias obtenidas durante brotes de poliomielitis parálitica, sino también sobre una experiencia general con la vacuna: Se administró virus poliomielítico vivo atenuado a casi 250.000 personas, sin que hasta la fecha se tenga noticia de haberse presentado ninguna enfermedad que se pueda atribuir a la vacuna. De todas maneras, no se podrá publicar un informe final sobre los experimentos de vacunación colectiva en el Congo Belga y Ruanda-Urundi hasta que queden completadas todas las pruebas de anticuerpos neutralizantes en los sueros.

RESUMEN

Se administró por vía oral una vacuna de virus poliomielítico vivo atenuado, del tipo 1, cepa Chat, a 244.596 habitantes del Congo Belga y Ruanda-Urundi, de ambos sexos y de todas las edades. De dichos habitantes, 2.511 recibieron también cepa Fox III de virus atenuado del tipo 3. No se ha notificado ninguna enfermedad a consecuencia de la administración del virus.

La eficacia del sistema de vacunación se investigó mediante el examen del suero para determinar la presencia de anticuerpos neutralizantes. Estas pruebas no se han completado todavía.

De acuerdo con la recomendación del Comité de Expertos en Poliomielitis de la OMS se administró el virus vivo tipo 1, cepa Chat, durante cuatro brotes de poliomielitis parálitica que se produjeron en el Congo Belga. Después de la vacunación no ocurrió ningún caso de parálisis en las cuatro localidades afectadas por los brotes epidémicos.

AGRADECIMIENTO

Los autores expresan su gratitud a todo el personal que los autorizó a llevar a cabo la vacunación colectiva: Dr. Dricot, Médico Jefe, Gobierno del Congo Belga; Dr. Gillet, Jefe del Servicio de Higiene, Bukavu, a quien el Gobierno Belga encomendó el control de los experimentos;

Dr. Claessens, Dr. Gillart y Dr. Van Daele, Médicos Provinciales.

Asimismo manifiestan, de manera especial, su agradecimiento al Sr. Brakel, quien participó en la campaña de vacunación durante las epidemias.

Igualmente, hacen constar su reconocimiento a todos los que colaboraron directamente en los programas de vacunación: Dr. Meyus, Dr. De-

wolf, Dr. Ledent y colaboradores, Sr. Nanan, Sr. Lespaigne, Sr. Caubergh y Sr. Chappe, sin olvidar a las autoridades territoriales que contribuyeron al éxito de la organización de los proyectos.

Por último, agradecen al Dr. K. Hummeler, Hospital Infantil, Filadelfia, Pa., su valiosa ayuda en el programa de experimentación.

REFERENCIAS

- (1) Koprowski, H.: *Serie de Monografías de la Organización Mundial de la Salud*, 26: 335, 1955.
- (2) Koprowski, H.; Jervis, G. A., y Norton, T. W.: *Am. Jour. of Hyg.*, 55: 108, 1952.
- (3) Koprowski, H.; Norton, T. W.; Hummeler, K.; Stokes, Jr., J.; Hunt, Jr., A. D.; Flack, A., y Jervis, G. A.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 162: 1281, 1956.
- (4) Koprowski, H.; Norton, T. W.; Jervis, G. A.; Nelson, T. L.; Chadwick, D. L.; Nelson, D. J., y Meyer, K. F.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 160: 954, 1956.
- (5) Koprowski, H.: En: *Special Publications of the New York Academy of Sciences*, 5: 128, 1957.
- (6) Courtois, G., Koprowski, H., Ninane, G., Norton, T. W. y Osterrieth, P. Manuscrito en preparación.
- (7) Sabin, A. B.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 164: 1216, 1957.
- (8) Gard, S.: *Archiv für die gesamte Virusforschung*, 7: 449, 1957.
- (9) Informe del Segundo Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud en Poliomieltitis, Ginebra, 1957.

PRELIMINARY REPORT ON MASS VACCINATION OF MAN WITH LIVE ATTENUATED POLIOMYELITIS VIRUS IN THE BELGIAN CONGO AND RUANDA-URUNDI (Summary)

A total of 244,596 inhabitants of the Belgian Congo and Ruanda-Urundi of both sexes and all ages were vaccinated with live attenuated Chat strain type 1 poliovirus by the oral route. Of these 2,511 also received the Fox III strain of attenuated type 3 virus. No sickness was reported following administration of the virus.

The efficacy of the vaccination procedure was investigated through examination of sera for the

presence of neutralizing antibodies. These tests are not yet completed.

Following recommendation of the Expert Committee on Poliomyelitis of the World Health Organization, the live Chat type 1 virus was administered during four epidemic outbreaks of paralytic poliomyelitis in the Belgian Congo. Following vaccination no more cases of paralysis were reported in the four localities involved in the outbreaks.