

LA VACUNA DESECADA Y LA LUCHA CONTRA LA VIRUELA EN LOS PAÍSES CÁLIDOS*

Por los Dres. R. y J. FASQUELLE

Del Instituto de la Vacuna, París

Desde que la prevención de la viruela por medio de la vacuna fué descubierta por Jenner (1796), la vacunación sistemática donde quiera que ésta se ha puesto en práctica, ha hecho desaparecer la viruela. En Francia, desde que la vacuna se hizo obligatoria (1902), la viruela es casi desconocida, salvo algunos pocos casos importados.

Tal éxito obtenido en Francia debería incitar la extensión de esa práctica sistemática de vacunación a sus colonias y territorios, donde la viruela hace aún grandes estragos.

Pero en esos lugares una dificultad mayor se oponía a la buena voluntad de los higienistas: la vacuna generalmente utilizada en Francia (pulpa vacunal glicerizada) no resiste las altas temperaturas y se deteriora con el calor durante su transporte. La creación de centros coloniales de vacuna (productores de vacuna) hubiera permitido la vacunación en las regiones vecinas a esos centros; pero en las zonas apartadas, la vacuna que lograba llegar, después del transporte, había perdido toda actividad o potencia, haciendo estériles los esfuerzos y gastos de la Administración.

El problema consistía en hallar una vacuna que pudiera resistir las altas temperaturas y por mucho tiempo se hicieron varios ensayos para resolver este problema. El primero, que sepamos, se hizo en 1897, cuando el profesor Wurtz fué enviado a Abisinia para estudiar la peste bovina, y conociendo muy bien lo mortíferas que eran las epidemias de viruela en ese país, importó una vacuna desecada sobre puntas de marfil que habían preparado Chambon y St. Yves Menard, entonces directores del Instituto de Vacuna de la Rue Ballu.

En la *Semaine Médicale* (1), el Prof. Wurtz relata cómo esa vacuna desecada le permitió inocular, con éxito, las terneras y preparar así en el terreno, unas 250,000 dosis de vacuna. Los indígenas, diezmados por la viruela, tan pronto supieron la noticia, acudieron a hacerse vacunar. El 12 de mayo de 1898, un edicto de Menelik II declaraba la vacunación obligatoria en los términos siguientes: "Hemos hallado en la ciudad de Addis Abeba un nuevo remedio contra la "fantatta" (viruela). La

* Traducido y resumido por la Sección Editorial, Oficina Sanitaria Panamericana. La producción de vacuna desecada continúa siendo de interés como solución al problema del transporte de la vacuna en las zonas rurales tropicales. Este trabajo se publica como información y con el propósito de estimular la presentación de estudios similares.—R.E.D.

víspera del día de San Jorge, vayan todos a hacerse vacunar por el Dr. Oueredze (Wurtz). Aquellos en Addis Abeba que se encuentren enfermos de varicela no deberán vacunarse.”

Esa fué la primera vez que se utilizó la vacuna desecada, pero esa primera vacuna desecada había servido de semilla para inocular terneras y no había sido utilizada directamente para la vacunación humana. Más resistente que la vacuna glicerinada, no conservaba sin embargo, su virulencia más que durante un período limitado.

Lucien Camus, discípulo del Prof. Wurtz (a quien debía más tarde reemplazar como Director del Instituto Superior de Vacuna de la Academia de Medicina) reasumió el estudio de la vacuna seca, para lo cual estaba bien preparado por sus investigaciones anteriores sobre la desecación de ciertos sueros y fermentos (2). En 1909, puso él en práctica una técnica de evaporación rápida de la pulpa vacunal, disponiéndola en capas delgadas bajo un desecador con ácido sulfúrico; la pulpa se enfriaba, obteniéndose la desecación en pocas horas, en la obscuridad (3).

Esa vacuna así desecada fué enviada, en 1909, al Sr. Joyeux, en Kankank, lográndose del 71 al 98% de resultados positivos (4); pero, tanto en el curso de la preparación como del transporte, se observó una disminución importante de la virulencia inicial.

En 1911 y 1912, los doctores Sorel y Arlo (5), en la Costa de Marfil, procedieron a hacer un estudio sistemático de una preparación nueva de vacuna desecada que les había enviado el Dr. Camus. Se estudiaron tres lotes: en junio de 1911 se experimentó con el primer lote, en el Gran Basán (Grand Bassam), donde dió resultados positivos en un 97%, ya que después de 350 km de transporte por mensajero (portador) a Bouake, el éxito de las vacunaciones llegó a un 100%. El segundo lote, en octubre de 1911, no llegó a Bouake sino después de haber partido los médicos; este lote los siguió de un lugar a otro durante 19 días, y llegando al fin a manos de ellos, fué utilizada como semilla vacunal para las terneras, obteniéndose una buena recolecta. El tercer lote, en enero de 1912, fué transportado por el mismo Dr. Sorel. El paquete fué puesto en su morral e hizo toda la travesía en su camarote. De la costa a Bouake, el Dr. Sorel transportó un tubo en el bolsillo de su chaleco, y los demás tubos en su equipaje. El primer tubo dió 66% de positivos, y los otros, el 82%.

Los resultados de esta prueba son extremadamente interesantes (6), por motivo del estudio paralelo de las condiciones de transporte y del porcentaje de resultados positivos de los diferentes tubos de vacuna desecada. Sin embargo, este ensayo, muy favorable, no fué confirmado por los lotes siguientes de vacuna desecada preparada bajo iguales condiciones.

Fué durante la guerra (1914–1918) cuando Lucien Camus y André

Fasquelle, trabajando en estrecha colaboración en el Instituto de Vacuna animal de la calle Ballu, entonces transformado en el Centro de Vacuna del Ejército, aportaron una modificación esencial a la técnica utilizada anteriormente: inspirándose en los trabajos de d'Arsonval y Bordas sobre la destilación y la desecación al vacío a baja temperatura (7), en vez de desecar una pulpa solamente en frío, recurrieron ellos a la desecación al vacío, del virus vacunal congelado. Como expresaron Wurtz y Camus, cuando publicaron la técnica una vez terminada la guerra, la pulpa vacunal se congela, luego se deseca gradualmente mientras se recalienta, "deshidratándose el virus sin alterarlo" (8). Una vez seca, la vacuna se manipula bajo cubierta de cristal o en un cuarto seco, para evitar su rehidratación; repartiéndose finalmente en ampollitas cerradas a la llama y al vacío.

Nosotros hemos aportado hasta hoy día pocos perfeccionamientos, salvo de detalle, a esta técnica original donde debe subrayarse todo su valor y que, a nuestro saber, representa la primera aplicación práctica del método de desecación de un producto congelado primeramente para conservar un ultra virus (9).

Sin embargo, llaman la atención ciertos puntos particulares que se citan a continuación:

(1) Trituración de la pulpa antes de la desecación: la importancia de moler la pulpa fué constatada desde hace tiempo para la vacuna glicerizada, en que la adición de glicerina facilita la liberación del virus del complejo celular. En la vacuna desecada, por el contrario, la liberación del virus debe efectuarse mecánicamente; un molino eléctrico especial, que tritura lenta y progresivamente la pulpa garantiza mejor esa liberación. Esta simple mejora de moler se traduce en un aumento aparente del 10% de la virulencia inicial de la pulpa.

(2) Selección de semillas de virus vacunal: la selección de la semilla es hecho bien experimentado. Después de la desecación, las recolecciones provenientes de diferentes terneras no ofrecen con igual constancia, las mismas propiedades de conservación; algunos virus pierden su virulencia con bastante rapidez, y otros, por el contrario, poseen propiedades extraordinarias de conservación de su actividad (10).

(3) Necesidad de un control riguroso de la resistencia de la vacuna desecada después de su preparación: ese control, tal cual lo hemos instituído nos parece esencial y comprende dos pruebas: a) control de actividad después de permanecer un mes en la estufa a 37°C; b) control de actividad después de 12 meses de estar expuestas a las variaciones de la temperatura ambiente. Ese doble control se hace en el conejo, de acuerdo con el procedimiento de Calmette y Guerin, y nos permite apreciar experimentalmente en el laboratorio, el comportamiento de la vacuna seca en las mismas condiciones a que será expuesta durante su transporte y permanencia en las colonias. Sólo se reservan para enviar los tubos de vacuna desecada provenientes de un lote que ha pasado este doble control satisfactoriamente. La experiencia ha demostrado que es posible así garantizar la conservación satisfactoria durante mucho años, de la virulencia, de ese lote de vacuna.

Además de estos puntos, otro problema ha sido objeto de nuestras investigaciones, el de gérmenes secundarios contenidos en la pulpa y provenientes de la piel del animal vaccínífero. En la vacuna glicerínada, esas bacterias son destruídas progresivamente por contacto con la glicerina, mientras que por el contrario, éstas subsisten al desecarse la pulpa. Estos gérmenes saprofiticos de la piel de la ternera no son patógenos, como lo comprueba su inoculación animal, y como lo confirma de manera aún más evidente la experiencia apoyada sobre los millones de vacunaciones humanas efectuadas sin incidente alguno en las colonias francesas con la vacuna desecada.

Consideran algunos autores que esos gérmenes, al absorber el virus en su superficie, contribuyen a fijarlo en el sitio de inoculación y a oponerse a su generalización (11). Para hacerlos desaparecer de la vacuna desecada o al menos disminuir su número, se puede recurrir a un tratamiento antiséptico de la piel de los animales vaccíníferos o a la purificación de la pulpa antes de su desecación. Sin embargo, esos métodos producen, por lo general, una disminución de la virulencia de la pulpa recolectada del animal vaccínífero, es decir, se logra obtener una vacuna satisfactoria en cuanto a su contenido de gérmenes visibles (no patógenos), pero insuficiente en cuanto a su riqueza en virus vacunal, lo que puede explicar un alto porcentaje de fracasos en las vacunaciones. Se obtiene una satisfacción moral bacteriológica a expensas de una pérdida epidemiológica antivariólica.

En 1939, se preparó una vacuna desecada purificada, con pocos gérmenes secundarios, la que controlada primero por el Prof. Henri Benard en el Instituto Superior de Vacuna de la Academia de Medicina, y luego utilizada en Dakar, ha dado resultados excelentes a los Sres. Peltier, Durieux, Jonchère y Arquie (12). Sabíamos que su virulencia era la mitad de la de nuestra vacuna desecada corriente. Por lo tanto, y a solicitud nuestra, fué sometida a prueba en las regiones más cálidas de Tchad, en Logoué, en Mayo Kebbi, obteniéndose sólo un 45% de positivos, en comparación con el 80 a 95% obtenidos con nuestra vacuna desecada corriente.

Desde entonces se han proseguido los estudios y actualmente se cuenta con una vacuna desecada con muy pocos gérmenes secundarios, y que en nuestro criterio, es suficientemente activa. Ha soportado con éxito la prueba de conservación de actividad después de un mes de permanecer en la incubadora a 37°C, y se está terminando la segunda prueba de conservación de actividad después de 12 meses de exposición a la temperatura ambiente.

Ante los primeros resultados favorables en gran escala obtenidos en 1917 y 1918 con el empleo de la vacuna desecada, en Africa y en la Guayana, particularmente por la vacunación de las tropas negras antes de partir para el frente europeo, el Servicio de Salubridad de las Colonias decidió generalizar su empleo. En el Africa Occidental y Ecuatorial se

logró un alto porcentaje de éxito. Después de esa época, el empleo de esta vacuna se ha extendido a todas las Colonias Francesas y a numerosos países extranjeros, especialmente Angola Portuguesa. Con más frecuencia se emplea directamente para la vacunación humana, y en algunas regiones, sirve para renovar las semillas de los centros locales productores de vacuna. (Instituto Pasteur de Tananarive, Misión Médica Francesa de China.)

Ciertas circunstancias fortuitas han permitido observaciones muy interesantes sobre la conservación de la virulencia. Entre otros, el siguiente informe de la Costa Francesa de los Somalíes (24 de febrero de 1929) (13) merece mención:

“Según podemos juzgar en los casos de primovacunas, los resultados positivos deben ser alrededor del 100%.

La mayor ventaja de esta vacuna desecada es la de soportar admirablemente altas temperaturas.

Sin refrigeración, y con frecuencia sin hielo, las cajas de vacuna desecada han permanecido un año entero en la Oficina del Médico Jefe del Hospital sin precauciones especiales, soportando temperaturas de 35° a 38°C y a veces aún de 40°C sin que por eso la vacuna pierda su actividad.

El verano pasado, en el tiempo más caluroso, algunos tubos de vacuna fueron enviados a Harrar, por correo, sin precauciones especiales, obteniéndose con ellos implantaciones típicas. De Djibouti a Harrar, los sacos postales viajan for 12 horas en un furgón de ferrocarril, luego sobre mulas por una distancia de 60 kms. hasta Harrar.”

En las Indias Francesas, en Karikal, al hacer las vacunaciones efectuadas con motivo de la epidemia de 1932-33, el médico encargado informó que sobre 8,400 primovacunas con vacuna desecada, se lograron 95.5% de positivos, y al final de dos meses de vacunación intensa, la epidemia había terminado (14).

En 1931, en su informe a los “Días Coloniales” sobre la vacunación antivariolosa en las Colonias, el Médico General, después de señalar que el éxito de la vacunación en las Colonias depende de tres factores: la calidad de la vacuna, el empleo de un personal vacunador competente, y de una estrecha colaboración médico-administrativa (necesaria para reunir a los indígenas los días de vacunación) insiste sobre la importancia del primer factor.

Frecuentemente en el pasado, la vacuna ha llegado inerte a manos del vacunador y las operaciones que han costado sumas ingentes, no sólo han sido en vano, sino hasta perjudiciales, pues han comprometido el prestigio de los métodos europeos y favorecido las maniobras de los ‘variolizadores’ indígenas que la vacuna tiende a desacreditar “y muestra desde el punto epidemiológico de la viruela en los países cálidos, la reticencia producida por el empleo de esa vacuna desecada cuya resistencia a los factores climáticos y particularmente al de la temperatura, es tan grande” (15).

En 1939, en la Academia de Medicina, Blanchard manifiesta que gracias a la vacuna seca "se ha podido obtener disminución de las epidemias de viruela, tan mortíferas en otros tiempos para los indígenas del Imperio Francés en Ultramar" (16).

En 1940, durante la guerra de Liberación, las batallas contra Alemania, en las costas del Africa Ecuatorial primero y luego por toda el Africa Francesa, con la consecuente interrupción de las comunicaciones con Francia, se suspendió el abastecimiento de vacuna desecada a esos territorios, reapareciendo las epidemias de viruela. Al terminarse las hostilidades se recuperaron pequeños lotes de vacuna seca que databan de 1939, y que quedaban aún en los centros médicos dispersados por la selva. Esa vacuna seca, aunque vieja y conservada sin cuidado alguno durante varios años, mostró una actividad perfecta.

Asimismo, además de esas observaciones particulares, las estadísticas acumuladas por el Servicio de Salubridad de las Colonias revelan ya igual éxito en decenas de millones de vacunaciones efectuadas desde 1917 con esa vacuna desecada.

En 1919, en la Academia de Medicina, Wurtz y Camus terminaban sus comunicaciones expresando su convencimiento de que la vacuna desecada estaba llamada a rendir los más grandes servicios en los países cálidos; gracias a ella "los gobiernos de las Colonias dispondrán de mayores facilidades para luchar contra la viruela y para favorecer la repoblación."

Lo que hace treinta años no era más que una aspiración, es hoy una realidad. Los higienistas y epidemiólogos tienen hoy en sus manos el arma para luchar contra las epidemias de viruela dondequiera que éstas acontezcan.

REFERENCIAS

- (1) *Semaine Médicale*—7 de diciembre de 1898.
- (2) *Soc. Biol.* 1898 5. 235—*Soc. Biol.* 1897. 4. 1087.
- (3) *Soc. Biol.* 1909. 67. 626.
- (4) *Soc. Biol.* 1909. 67. 624.
- (5) *Revue Méd. et Hyg. Tropic.* 1912. 9. 126.
- (6) *Paris Médical* 1912, 7. 538.
- (7) *C. R. Acad. Sciences* 142 et 143 14 mayo 1906, 28 mayo 1906, 22 obre. 1906.
C. R. Congrès Froid Toulouse, sbre. 1912.
Bull. Acad. Méd. 1919. 82. 225.
- (8) *Bull. Acad. Méd.* 1919, 82. 12.
Soc. Biol. 1916. 79. 1010.
- (9) Consúltese en este respecto Flosdorf y Mudd, *Jour. de Immunol.* 1935. 29. 389.
- (10) *Soc. Biol.* 1941. 135. 30.
- (11) Véase, Vacuna seca y encefalitis post vacunal.
Bulletin O. M.S. 1947-48 1. 42.
- (12) *Bull. Acad. Méd.* 1940. 123. 127.
- (13) *Archive Inst. Vacc.* inédito.
- (14) *Archives Inst. Vacc.* inédito.
- (15) *Higiene Social* No. 68 25 de dbre. 1931. 1. 318.
- (16) *Bull. Acad. Méd.* 1939. 122. 158.

DRIED VACCINE AND CAMPAIGNS AGAINST SMALLPOX IN WARM COUNTRIES (*Summary*)

Since Jenner's discovery of vaccine against smallpox in 1796, the disease has disappeared wherever vaccination has been systematically applied; and ever since vaccination was made compulsory in France, in 1902, has become almost unknown there, except for a few imported cases. The success encountered in France prompted the health authorities to extend systematic vaccination to their colonies and territories, where smallpox still causes great havoc among the people. However, the vaccine then used in France (glycerinated vaccine pulp) unable to withstand high temperatures, was destroyed in transportation, and although the establishment of vaccine production centers in the colonies permitted the vaccination of those in nearby areas, when carried to remote regions, the vaccine that withstood transportation lost its potency. In 1897, Professor Wurtz was sent to Abyssinia to study bovine plague, and knowing how deadly smallpox epidemics were in that country, took with him some dried vaccine prepared by Chambon and St. Yves Menard, directors of the Vaccine Institute of the Rue Ballu. Later, Prof. Wurtz published an article explaining how this dried vaccine had enabled him to inoculate calves successfully, and to prepare 250,000 doses in the field. As a result, King Menelik II, in May 12, 1898, declared vaccination compulsory in that country.

Dried vaccines, although more resistant than the glycerinated type, kept their potency only for a limited period of time. Lucien Camus, a pupil of Prof. Wurtz and who later was to become director of the Vaccine Institute of the Academy of Medicine, continued the research on dry vaccine, and in 1909 he devised a technique of rapid evaporation which consisted in placing the vaccine pulp in thin layers in a sulphuric acid drier. This type of dried vaccine was sent in 1909 to Dr. Joyeux in Kan-Kan, who obtained from 71 to 98% positive takes, though a considerable reduction in virulence, both during preparation and transportation, was observed.

In 1911-1912, Doctors Sorel and Arlo, on the Ivory Coast, made a systematic study of a new type of dried vaccine which Dr. Camus had sent to them. Studies were made of three lots: (a) in June 1911, with experiments in Grand Bassam, where 87% positive takes were obtained, and later in Bouake where the material was transported by messenger over 350 km, and the results obtained reached 100%; (b) in October 1911, the vaccine, arriving in Bouake after the physicians had departed, followed them for 19 days from place to place before overtaking them, and with it, calves were inoculated with excellent results; (c) in January 1912 when Dr. Sorel carried the vaccine in his medicine case, which he kept in his cabin throughout the voyage. On the trip from the coast to Bouake, Dr. Sorel placed one tube in his vest pocket, leaving the remainder in his baggage. From the first tube 66% positive takes were obtained, and 82% from the rest. This test, though most favorable, was not confirmed by all subsequent lots prepared under similar conditions.

It was during the war (1914-1918) that Camus and André Fasquelle, working in close collaboration at the Vaccine Institute, then under the Army, introduced an essential improvement in technique. Following the work of D'Arzonval and Bordas on distillation and drying in vacuum at low temperatures, they applied this method, drying the frozen vaccine pulp gradually while it is warmed up,

thus dehydrating it without alteration. Once dried, the vaccine was manipulated in a dry chamber, placed in ampules and vacuum sealed. However, certain details regarding the preparation of vaccine should be stressed: (1) The use of a special electric grinder which insures the slow and progressive liberation of the virus, and increases by 10% the initial virulence of the pulp; (2) the proper selection of vaccine seed; and (3) the careful control of the strength of the dried vaccine by means of two tests: (a) with vaccine that has remained in an incubator at 37°C (96.8°F) for a month; (b) with vaccine that has been exposed to room temperatures for a period of 12 months. This permits to test in the laboratories the behavior of dried vaccine against the conditions to which it will be subjected to while en route and in the Colonies, and to reserve for export only those tubes from a lot that has passed these tests satisfactorily. In the glycerinated type of vaccine, secondary bacteria are destroyed by the glycerin, while these subsist in the dried type.

In 1939, a purified dried vaccine was prepared which contained few secondary germs. This vaccine was first tested by Prof. Henri Benard and later used successfully in Dakar. However, its virulence was only less than half of that of ordinary dried vaccine. This purified vaccine was later tested in the hottest climates of Tchad, Logoué and Mayo Kebbi, yielding only 45% positive takes, as compared with 80 to 95% obtained with ordinary dried vaccine. After much research, there is today available a dried vaccine with a low bacterial count which is sufficiently active, having successfully passed the incubator test at 37°C (96.8°F) during a month's period. (Results on the second test, i.e., subjecting the vaccine for a 12 month period to room temperatures, are yet to be confirmed.)

After the first favorable results obtained with dried vaccine in mass vaccinations, namely, of negro troops leaving for the European front in 1917-1918, the Health Service of the Colonies decided to extend its use to Western and Equatorial Africa, and Portuguese Angola, in particular. A report from the French Coast of the Somaliles, dated February 1929, refers to the resistance of the vaccine to high temperatures; to the results of about 100% positive takes; and to the fact that stocks of this vaccine can be kept for an entire year without special precautions at temperatures ranging from 35°C (95°F) to 38°C (97.7°F) and even 40°C (104°F) without loss of potency.

During the smallpox epidemic in Karikal, French Indies, in 1932-33, it was reported that 95.5% of the 8,400 vaccinations with dried vaccine were positive and that the epidemic subsided after two months of mass vaccination. It was further reported that successful vaccination in the Colonies depends upon three factors: the quality of the vaccine, the employment of trained and qualified personnel, and a close medico-administrative cooperation to insure that natives will assemble for purposes of vaccination.

In 1939, Dr. Blanchard declared at the Academy of Medicine in Paris, that thanks to dried vaccine the outbreaks of smallpox which heretofore had proved so deadly to the native population of the French Colonies, had been considerably decreased. In 1940, during the war against Germany in French Africa, when communications with France were cut off, and the supply of dried vaccine to that territory was suspended, smallpox epidemics recurred. However, a few lots of vaccine, dating from 1939, were rescued from medical centers scattered throughout the jungle, and though old and neglected through those years, were found to be still in good condition.