

INMUNIZACION PASIVA CONTRA LA POLIOMIELITIS*

W. McD. HAMMON, M.D., DR. P.H.

Profesor de Epidemiología y Jefe del Departamento de Epidemiología y Microbiología de la Escuela de Salud Pública, Universidad de Pittsburgh, Estados Unidos de Norteamérica

ANTECEDENTES Y LITERATURA

Cuando los epidemiólogos tuvieron la certeza de que no sería posible controlar la poliomielitis interrumpiendo la cadena de infecciones, todos los pensamientos se dirigieron naturalmente hacia las posibilidades de la inmunización. Pocas fueron las esperanzas depositadas en la realización de una inmunización activa en gran escala, en vista de las muchas y evidentes dificultades que existían hasta hace muy pocos años; de aquí que desde el principio se creyera que la inmunización pasiva resultaría más práctica y factible de llevarse a cabo en fecha más temprana. De todos modos, aun este último procedimiento presentaba notorias dificultades.

Durante las épocas de epidemias se efectuaron varias pruebas, sin control, de profilaxis pasiva, empleando sangre total proveniente de adultos, o bien suero de adultos o convalecientes.^{11, 13, 25, 28, 31} Estos ensayos no permitieron establecer ninguna conclusión. Cuando se logró obtener globulina gamma del plasma⁸⁻¹⁰ y pudo contarse con ella por medio de la Cruz Roja Norteamericana²⁶ para la prevención del sarampión, se demostró en el laboratorio que ésta podía proteger a los roedores contra una inyección intracerebral de poliomielitis tipo Lansing,³⁰ conocido ahora como tipo 2, pero que entonces no se diferenciaba antigénicamente de las otras cepas. Finalmente, tras la determinación de los tres tipos antigénicos, se halló que una partida de globulina gamma de la Cruz Roja contenía anticuerpos para los tres tipos,³ lo que se esperaba de antemano, pues la globulina gamma fué preparada de una mezcla de

plasmas a la que contribuyeron entre 50.000 y 100.000 adultos voluntarios, habitantes de regiones geográficas totalmente dispares, de modo que podía suponerse fundadamente que un elevado porcentaje de dichos sujetos poseía anticuerpos para uno o más tipos de virus. Por tal causa, se supuso que la mezcla de plasmas así obtenida contendría todos los tipos de anticuerpos en su fracción de globulina gamma. Por otra parte, de toda mezcla de sangre de semejante magnitud cabe esperar que contenga un título de anticuerpos comparable a la de otra mezcla de la misma magnitud, siempre que se hayan uniformado los métodos de extracción. Otra ventaja de la globulina gamma consistía en que su concentración de anticuerpos era aproximadamente veinte veces mayor que la del plasma del cual se extraía. De esta forma, se llegó a considerar a la globulina gamma como el agente preferido para cualquier intento de profilaxis del ser humano. Entretanto, desde Texas llegaba un comunicado sobre el empleo limitado, pero sin mayor control, de la globulina gamma en contactos humanos.²

Las pruebas llevadas a cabo en monos infectados con inyecciones por vía intracerebral,²⁹ intranasal o intramuscular⁴ o haciéndoles ingerir virus inmediatamente después de la amigdalectomía,¹ mostraron que la protección sólo se obtenía con dosis de globulina gamma que hubieran resultado comparativamente mucho mayores de lo que era practicable o aun posible en el caso del hombre. Parecía probable, sin embargo, que la profilaxis humana no exigiría dosis comparables, ya que el equilibrio entre infección inocua y enfermedad parálitica se inclinaba, por un fenómeno natural, a favor del hombre y, por otra parte, la vía natural de acceso de la infección representaba probablemente un peligro menos grave.

* Este trabajo fué facilitado por una beca de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil, Inc., 120 Broadway, Nueva York, Estados Unidos.

ENSAYOS CONTROLADOS DEL EMPLEO DE
GLOBULINA GAMMA

Basándose en toda la información obtenida sobre la inmunidad conferida por la globulina gamma, se planeó la realización de un ensayo controlado y en gran escala en sujetos voluntarios.¹⁸ No se establecieron de antemano conclusiones sobre la posible eficacia de la globulina gamma. En tres epidemias ocurridas en 1951 y 1952¹⁹ se inyectó a más de 55.000 niños de edades entre 1 y 11 años, la mitad de ellos con 0,14 ml de globulina gamma por libra de peso corporal (0,31 ml por kg) y la otra mitad con igual cantidad de una solución de gelatina diluída que se asemejaba en su aspecto a la preparación con anticuerpos. Gran cantidad de niños de la misma edad permanecieron sin inocular y formaron un segundo grupo de control, aunque menos comparable que el anterior. Equipos especiales de médicos y especialistas siguieron todos los casos sospechosos que ocurrieron en esas colectividades comprendidos dentro de los límites de edad del grupo de sujetos inyectados. Después de 14 semanas de observaciones y tras fundamentar todas las decisiones respecto al diagnóstico y al grado de complicación muscular final, basado éste en un cuidadoso estudio de los músculos al cabo de 60 días de la aparición de la enfermedad, se reveló el tipo de inóculo administrado a cada uno de los pacientes. Con anterioridad a esto, y a fin de eliminar toda posibilidad de prejuicios, ninguno de los participantes en el ensayo conoció el tipo de inyección administrado al niño.

Al analizar los resultados,^{20, 21} se compararon las tasas de incidencia de la enfermedad paralítica y el grado de severidad de la parálisis de cada uno de los grupos. Las tasas de incidencia fueron muy semejantes en los grupos de niños inoculados con gelatina y en los no inoculados, pero resultó significativamente mucho menor en el grupo que había recibido globulina gamma. Cuando los datos se analizaron de acuerdo con el tiempo transcurrido, se comprobó una morbilidad poco menor entre los sujetos en los

que se inició la enfermedad dentro del término de una semana de haber sido inyectados con globulina gamma, si bien la gravedad de la parálisis fué menor. Sin embargo, durante las cuatro semanas siguientes se comprobó una marcada reducción de la morbilidad. después de las cuatro o cinco semanas este fenómeno se volvió rápidamente menos claro, de modo que a las 10 semanas de la inyección las tasas eran nuevamente similares en ambos grupos. No se observó ninguna modificación en la gravedad de la enfermedad entre los que fueron inoculados con globulina gamma y luego presentaron parálisis, excepto en los casos en que ésta se produjo durante la primera semana de la enfermedad.

Partiendo de este ensayo controlado se llegó a la conclusión²¹ de que, durante un período limitado tras la inyección de 0,14 ml de globulina gamma por libra de peso corporal (0,31 ml por kg), todo niño expuesto a la poliomielitis tenía mayores probabilidades de no resultar afectado por la enfermedad paralítica. Una repetición de estos resultados dependería por supuesto, de que la globulina gamma poseyera un título de anticuerpos contra el virus causante igual o mayor que el empleado en dicho ensayo. Youngner,³⁴ mediante el método de cultivo de tejidos, sometió subsiguientemente a prueba muestras de una cierta cantidad de los lotes empleados, para determinar su contenido de los tres tipos de anticuerpos, y como era de esperar, los títulos encontrados no revelaron desviaciones mucho mayores de las previstas teóricamente de acuerdo con los límites de exactitud del método de prueba. La potencia de otros productos provenientes de mezclas de sangre más reducidas y de otras zonas geográficas pueden variar entre sí en forma considerable, de modo que lotes con un título inferior en un 50 % (variaciones que no pueden descubrirse con exactitud empleando los métodos actuales) proporcionarían un período mucho más reducido de protección, o ninguno, si se empleara la misma dosis administrada en el ensayo que comentamos. Se ha demostrado

que en los niños que pertenecen al grupo de edad más frecuentemente afectada por la poliomielitis el 50 % de la globulina gamma es eliminada en 21 días.¹² Por consiguiente, el período de protección razonable es apenas algo más largo que el tiempo en el cual se destruye la mitad de los anticuerpos inoculados. Doblando la dosis o empleando un producto cuyo contenido en anticuerpos sea el doble del valor anterior, cabe esperar que la protección se prolongue por 21 días más.

Por las muestras de suero y materias fecales provenientes de los pacientes y de las personas que habían estado en contacto con ellos, durante el curso de este ensayo, se trató de determinar si la globulina gamma interfería con la infección, a juzgar por las reacciones serológicas y las pruebas de aislamiento del virus. Otro objeto de estos análisis fué el de determinar los tipos de virus presentes en los brotes que se habían producido en los lugares donde se realizaba el ensayo. Los análisis fueron realizados en parte por el Dr. Coriell y el Dr. McAllister, en el Hospital de Niños de Filadelfia, y por el Dr. Ludwig y la Srta. Sather, de nuestro departamento. Aún no se han completado todas las pruebas, pero ya se han observado algunos resultados. Todas las epidemias se debieron especialmente a virus del tipo 1, aunque el 10 % de los casos, aproximadamente, fueron debidos a los tipos 2 ó 3. En la epidemia de mayor magnitud, en la región de Iowa-Nebraska, no pudieron aislarse cepas de tipo 2 ó tipo 3.

Los hermanos que estuvieron en contacto con casos declarados y que habían sido previamente inyectados con globulina gamma o solución de gelatina, o que no fueron inyectados, excretaron virus en proporciones semejantes. Hasta la fecha no se ha realizado un número suficiente de reacciones de fijación del complemento o de neutralización como para establecer una comparación correcta, pero en la actualidad no parece existir gran diferencia en la respuesta serológica final.

De todo ello se concluye en forma provisional, que la globulina gamma, a la dosis empleada, no ha interferido con la infección,

con el estado de portador ni con el desarrollo de inmunidad activa en los niños expuestos posteriormente a contactos familiares íntimos con un caso reconocido. El único efecto demostrado ha sido la protección que algunos adquirieron contra la invasión del sistema nervioso central (SNC), en un grado tal que hubiera podido dar lugar a manifestaciones reconocibles de parálisis. De ello puede concluirse que debe haber ocurrido inmunización activa-pasiva.

OTRAS COMPROBACIONES EFECTUADAS MEDIANTE EXPERIMENTOS CON ANIMALES

Al tiempo que progresaban los ensayos a que nos referimos en el párrafo anterior, se comunicaron otros hallazgos confirmatorios, derivados de experimentos en animales. En nuestro laboratorio¹⁷ se logró proteger contra la parálisis a ratones no destetados aún, mediante una dosis mucho menor de globulina gamma (0,05 ml por libra de peso ó 0,11 ml por kg) que la empleada en el ensayo mencionado anteriormente. Se empleó virus tipo 2 (MEF₁), adaptado para producir infección por vía intraperitoneal.¹⁶ Se comprobó también que una dosis mayor de globulina gamma (0,1 ml por libra ó 0,22 ml por kg) no interfería con la infección y con el posterior desarrollo de inmunidad activa, aun cuando protegía contra la parálisis.¹⁷ Poco tiempo después de darse a conocer este informe, Bodian⁶ demostró que con la cepa de virus Mahoney (tipo 1), que posee la peculiar capacidad de producir de inmediato trastornos paralíticos después de ser administrada por vía oral repetidas veces y en forma abundante a monos cynomolgus, bastaba 0,1 ml de globulina gamma por kilogramo de peso para proteger contra la parálisis, pero no contra la infección. Posteriormente, tanto Horstmann²² como Bodian,⁵ empleando chimpancés y monos cynomolgus y cepas de virus infectantes por vía oral, lograron comprobar la existencia de viremia en algunos animales antes de la aparición de la enfermedad clínica. Sin embargo, en la serie de Bodian, ello ocurrió sólo

en animales con subsecuente parálisis o complicación del sistema nervioso, y si bien se verificó en cinco infecciones no paralíticas de la serie de Horstmann, no se efectuaron estudios para descartar lesiones medulares o cerebrales. Dichos autores postularon la viremia como la vía de invasión del SNC, viremia que según ellos se producía como resultado de infección intestinal primaria. Bodian⁵ y Horstmann²³ recalcaron que los anticuerpos existentes en la sangre del hombre no previenen la infección intestinal, pero que ejercen acción protectora sobre el sistema nervioso, previniendo o dominando la viremia. En otras oportunidades se realizaron cuidadosas investigaciones^{7, 24} con respecto al análisis de la viremia en personas que habían estado en contacto con casos de poliomiélitis, observándose unos pocos aislamientos de virus, aunque en ningún caso se produjeron posteriormente manifestaciones paralíticas.

Creímos entonces en la necesidad de investigar la viremia en los ratones lactantes o que habían demostrado ser protegidas con tanta facilidad por pequeñas cantidades de anticuerpos, aunque sin prevenir la infección. Por tanto, analizamos a intervalos frecuentes a dichos animales (a los que no se había administrado globulina gamma) y que fueran inoculados con virus, y no se hallaron pruebas de viremia en ningún momento, antes de desarrollarse la enfermedad paralítica (Hammon y colaboradores, datos no publicados). Nos vemos forzados, pues, a concluir que en este huésped experimental la prevención de la viremia no protege necesariamente a nivel de la corriente sanguínea o del SNC.

La hipótesis sobre la patogenia de la poliomiélitis humana expuesta por Bodian y Horstmann, fundada especialmente en la experimentación sobre chimpancés y monos cynomolgus infectados, posee considerable interés, ya que permitiría explicar al mismo tiempo el modo de actuar de la profilaxis pasiva. Sin embargo, considerando la efectividad semejante de la globulina gamma en los ratones, en los que no puede demostrarse la viremia, y en vista de que aun no ha sido dable establecer definitivamente que

la invasión del SNC humano depende normalmente de la viremia, en la actualidad no pueden establecerse conclusiones definitivas respecto a la viremia y al mecanismo de protección pasiva.

APLICACION A LA POSIBLE EFECTIVIDAD DE LA INMUNIZACION ACTIVA

Hipótesis semejantes a las ya analizadas se han propuesto para predecir la posible efectividad de la inmunización activa. Con todo, en lugar de considerar la inmunización activa desde un punto de vista teórico, basado en su probable mecanismo de acción, mejor será considerarla según la efectividad demostrada por la administración pasiva de anticuerpos al hombre. Según los principios generales de la inmunidad, puede predecirse sin riesgo que si un determinado nivel de anticuerpos permite prevenir la enfermedad, al ser administrados pasivamente, el mismo nivel de anticuerpos similares, adquirido por vacunación o enfermedad, será capaz de proporcionar una protección igual, o tal vez mejor. Una mejor protección puede ocurrir si la inmunidad celular se ha producido también como respuesta a la presencia del antígeno, y si bien la inmunidad depende totalmente de los anticuerpos, una respuesta rápida de tipo secundario, posterior a la infección, puede dotar al organismo de los anticuerpos necesarios, aun cuando el nivel obtenido primitivamente por la vacuna haya disminuido en forma muy notable.

El nivel de anticuerpos en la sangre del hombre tras la inyección de 0,14 ml de globulina gamma por libra de peso (0,31 ml por kg) es sumamente bajo. Calculando su dilución en el volumen total del plasma, puede decirse que si los anticuerpos se hallasen todos presentes al mismo tiempo en la sangre, en un momento determinado, su nivel apenas sería revelado por las pruebas más sensibles con que contamos en la actualidad. Wood y colaboradores³³ efectuaron tales pruebas para anticuerpos de tipo 2 en personas en que no se había percibido anticuerpos tipo 2 antes de la inyección de globulina gamma. Dicho autor inyectó entre

0,1 y 0,4 ml por libra de peso (0,22-0,88 ml por kg), y aun durante la primera semana posterior a la inyección no pudo descubrir concluyentemente anticuerpos en todos los sujetos, y en caso de encontrarlos, su nivel era mínimo. Ello se halla en marcado contraste con los niveles que se comprobaba eran necesarios en trabajos anteriores de vacunación en monos, a los que se había infectado por vía intracerebral. Se demostró entonces que era imprescindible un nivel muy elevado en la sangre, apreciable en dilución de 1/1.000, con el que por lo general era posible observar anticuerpos en el líquido céfalorraquídeo.²⁷ Muchos otros autores han llegado a la conclusión de que en el hombre los niveles esenciales son semejantes. Sin embargo, es lógico pensar que en el hombre resulta suficiente un nivel mucho más bajo, juzgando por los resultados de los ensayos realizados en el campo con globulina gamma.²¹

Con todo, aunque en un principio me inclinara a pensar lo contrario,³¹ no creo en la actualidad que *ningún nivel apreciable* de anticuerpos producido por una cepa de virus, que represente a cada uno de los tres tipos, sea capaz de proteger contra *cualquier* tipo de virus de la poliomielitis hallado en la naturaleza, aun cuando dicho tipo pueda ser clasificado dentro de los tipos 1, 2 ó 3. Si realmente ocurren variaciones más o menos considerables entre las cepas como sugieren las pruebas actuales, una muy elevada titulación contra la cepa empleada como vacuna puede dar, con todo, una titulación muy débil contra otra cepa del mismo tipo. Una prueba notable de ello es lo que ocurre con el virus de la influenza. Además, debe recordarse, con relación a la globulina gamma de la Cruz Roja Norteamericana empleada en las pruebas de campo, que las grandes mezclas de plasmas de donde fué extraída, no contenían meramente anticuerpos de una sola cepa de cada tipo, sino que representaban la experiencia adquirida con 50.000 personas o más durante muchos años y en diversas zonas. El nivel protector de una globulina gamma así obtenida resulta, indudablemente, elevado para numerosas cepas de cada tipo. Una propiedad semejante de

protección no ha sido todavía demostrada para la respuesta específica de anticuerpos en el hombre inmunizado contra una sola cepa de virus. Precisamente ha sido la consideración de esta posible variación del tipo de virus lo que me ha inducido a retractarme de anteriores opiniones, en las que expresaba que si una vacuna produce anticuerpos apreciables para cada uno de los tres tipos, cabía esperar que protegería en uso general, y por tanto no precisaba de ensayos en el campo. Por consiguiente, hasta tanto no se haya demostrado la completa uniformidad de las cepas, será conveniente considerar que los anticuerpos contra cualquiera de las cepas de cada tipo de virus no protegerán necesariamente contra cualquier otra cepa como ocurre con los niveles semejantes de anticuerpos producidos por la inyección de un preparado adecuado de globulina gamma. Por esta razón, puede establecerse la conclusión de que el nivel poco elevado de anticuerpos de amplio espectro, resultante de la inyección de globulina gamma, puede ser más efectivo que otro nivel similar o más elevado aún, resultante de la inmunización activa con una cepa de cada tipo reconocido.

ESTANDARIZACION DE LA GLOBULINA GAMMA

Como ya se dispone de técnicas adecuadas para realizar titulaciones comparativas, todo lote de globulina gamma, antes de ser empleado, debe ser comparado por titulación con el tipo estándar (lote 116-1) empleado por Youngner,³⁴ o con un lote utilizado en el ensayo de campo, pudiendo entonces determinarse la dosis equivalente apropiada para ese lote. Resultaría muy costoso estandarizar de esta manera los lotes pequeños.

SUBSTITUTOS POSIBLES DE LA GLOBULINA GAMMA

Como la globulina gamma es sumamente escasa en la mayor parte del mundo, se han sugerido gran número de substitutos, todos poco satisfactorios. Todo suero

humano que no haya sido fraccionado químicamente en la forma seguida para la separación de la globulina gamma, tal como la preparara la Cruz Roja Norteamericana (precipitación por el alcohol), puede contener virus de serohepatitis. El suero de convalecientes o el suero de adultos, que no haya sido mezclado con otros, o que provenga de una mezcla pequeña, puede carecer totalmente de los anticuerpos contra uno o dos tipos de virus, y el anticuerpo que contiene puede serlo únicamente contra una sola cepa del virus. La titulación de un suero o mezcla así obtenida es, por lo general, desconocida, y no puede realizarse ninguna estimación válida de la dosis requerida. El suero hiperinmune de animales o la globulina gamma preparada de tales sueros tiene el riesgo concomitante de ser capaz de producir sensibilización y reacciones comunes a las proteínas extrañas. Así pues, no parece que haya un sustituto completamente adecuado de la globulina gamma humana, obtenida de grandes mezclas de plasmas o extractos placentarios.

LIMITACIONES DEL USO DE LA GLOBULINA GAMMA EN LA PRACTICA

Consideraciones generales

Al considerar el uso de globulina gamma en la práctica de la medicina preventiva, muchas son las limitaciones que fácilmente se ponen de manifiesto, limitaciones señaladas repetidas veces en otras oportunidades.^{14, 15, 21} Algunas de ellas se deben a características inherentes a la enfermedad, algunas a la falta de pruebas inmunológicas baratas y de fácil ejecución, otras a la misma globulina gamma y, otras a los inconvenientes de la profilaxis pasiva.

Analizaremos primeramente el problema relacionado con la profilaxis individual. La mayor parte de los niños no precisan de la inmunización artificial, de ningún tipo, que los proteja contra la poliomielitis parálitica; sólo un pequeño porcentaje necesita de ella, porcentaje que, por desgracia, no puede ser descubierto. Entre quienes no precisan de protección se hallan los niños que ya han ad-

quirido inmunidad activa natural a causa de una leve afección previa o infección inaparente, de modo que pueden poseer mayor cantidad de anticuerpos que la que podría dárseles por inyección; otros niños, sin inmunidad específica, sufrirían una infección de tipo inaparente o no parálitica, sin inmunización artificial. Ninguno de estos últimos puede ser excluido fácilmente de los programas de inmunización. De este modo, la inoculación, de cualquier tipo que sea, debe ser aplicada a millares, para poder proteger así a los pocos sujetos que realmente la necesitan.

Pocas veces se reconoce el momento y lugar de exposición a la poliomielitis, de modo que un agente que protegerá durante poco más de un mes puede ser administrado mucho tiempo antes de que ocurra de hecho la exposición o también después de haberse producido ésta. Por otra parte, puede no producirse la exposición a la enfermedad, en cuyo caso el empleo de globulina gamma resulta un procedimiento extremadamente costoso, un "palo de ciego." Con respecto a otras personas que puedan tener contacto con el niño protegido en forma pasiva y expuesto posteriormente a la infección, no se cuenta con datos que indiquen que tales personas puedan beneficiarse en algo, a menos que sean también inyectadas, ya que el niño protegido en forma pasiva se infecta y comienza a excretar virus tras la exposición. No existen aún cifras referentes a la excreción mencionada, de modo que no puede descartarse del todo la posibilidad de una excreción reducida.

Uso en la profilaxis colectiva

La eficacia de la profilaxis colectiva durante una epidemia también tiene marcadas limitaciones. El número de casos prevenidos se hallará en proporción directa a la tasa de morbilidad que hubiera ocurrido en el grupo de edad inoculado durante el corto período de protección efectiva. En un brote de escasa intensidad, pocas serán las personas protegidas por cada mil inyecciones, ya que

los riesgos de exposición a la enfermedad son pequeños. Además, si las inyecciones no se administran hasta después que la epidemia haya alcanzado su punto culminante, la efectividad también se hallará limitada, ya que también en este caso, los riesgos son menores de lo que eran unas semanas antes. La mayor efectividad se alcanzará durante los brotes más graves, cuando el agente se administra en forma tal que el punto culminante de la epidemia coincida con la mitad del período de efectividad máxima de la globulina gamma inyectada, probablemente al cabo de tres semanas de haber inyectado a todos los niños. Desgraciadamente, los métodos de predicción de epidemias resultan inadecuados para permitir la selección del momento y lugar oportunos para la inmunización en masa. En 1953, año en que la globulina gamma fué empleada para la profilaxis colectiva de 23 colectividades en los Estados Unidos de Norteamérica, seleccionadas sobre la base de lo que se creyó eran criterios razonables, sólo en una oportunidad se administró antes del aparente punto culminante del brote, y en más del 50% de los brotes, se administró justamente cuando la epidemia parecía haber terminado espontáneamente. Muchos de los brotes epidémicos no alcanzaron la intensidad calculada, y algunos ni siquiera pudieron ser considerados como epidemias, aun de ínfima importancia.

Muchos médicos y autoridades sanitarias esperaban que la inoculación colectiva podía llegar a detener una epidemia o afectar la curva epidémica en forma dramática. En realidad, no cabe esperar nada de ello. Si la inoculación se lleva a cabo en el momento oportuno para producir el mayor efecto, el período de protección terminará bastante antes de que concluya el brote, de modo que no habría en realidad ninguna interferencia con su continuación, aun para el grupo de población inoculada, a no ser que se inoculara a los niños por segunda vez. Cuando sólo se inocula a niños de hasta cierto límite de edad, la curva epidémica no resulta afectada en forma muy notable, pues continúan ocurriendo casos entre los niños y los adultos

no inoculados, y aun entre sujetos inyectados. Por otra parte, como la excreción de virus no parece disminuir entre los niños inoculados y expuestos a la infección, no hay ninguna razón para esperar una reducción de la transmisión de la enfermedad. En esta forma, la profilaxis colectiva de muchas colectividades proporcionará, por regla general, la protección necesaria a muy pocas personas y a un costo elevado. Quienes esperen resultados sorprendentes quedarán desilusionados, y si el programa se halla respaldado por la contribución pública, las autoridades sanitarias pueden ser objeto de severas críticas por utilizar cantidades considerables de los fondos públicos sin resultados proporcionados o al menos tangibles. En 1953 se demostró que los resultados de tal programa no pueden ser medidos.³² Dichos resultados pueden ser valorados sólo por medio de una prueba perfectamente controlada, como la que se hizo en 1951 y 1952.

Uso en la profilaxis de los contactos

Otro campo en donde se ha sugerido que la aplicación de la profilaxis puede resultar efectiva es el de la inmunización pasiva de familiares y otras personas que hayan tenido contacto íntimo con casos reconocidos de poliomiélitis. No existen pruebas experimentales directas de su efectividad en tales circunstancias, pero teniendo en cuenta ciertas hipótesis epidemiológicas e inmunológicas, el método parece tener algún valor.

La profilaxis de los contactos es la base de la mayor parte del empleo de la globulina gamma en el sarampión. Poco tiempo después de la exposición, frecuentemente entre hermanos, se inyecta a los sujetos no inmunizados y expuestos al contagio. Una pequeña dosis poco después de la exposición, o una dosis más elevada si el intervalo es ligeramente mayor, confiere protección completa, mientras que con dosis más pequeñas se verifican modificaciones en cualquiera de los dos intervalos. La dosis necesaria ha sido determinada por el empleo en estas condi-

ciones exactas. Con todo, el problema de la poliomielitis es muy distinto. En primer lugar, no se pueden determinar los sujetos susceptibles sobre la base de la falta de ataque previo, de modo que debe considerarse que, hasta cierta edad tomada arbitrariamente, todos son susceptibles, aunque muchos no lo sean. Esto significa un gasto innecesario. El período de incubación y el de infectividad en poliomielitis son mucho más variables que en el sarampión, de modo que es más difícil determinar las relaciones de tiempo durante el período de incubación. Más importante aún es la diferencia en la distribución temporal de los casos producidos posteriormente en una familia, tras el caso primario. En el sarampión el caso primario es con mayor frecuencia, la infección familiar primaria, y los casos posteriores son verdaderas infecciones secundarias que se producen a los 12 días, aproximadamente. En el caso de la poliomielitis parece probable, según todas las informaciones, que el caso primario no sea de ordinario la infección familiar primaria, de modo que la mayoría de los casos posteriores se infectan simultáneamente con el caso primario, habiéndose expuesto todos probablemente al contacto con algún otro miembro de la familia o visitante que no manifestaron la enfermedad de modo que pudiera diagnosticarse como poliomielitis. Se ha observado, en repetidas ocasiones, que cerca del 60% de todos los casos ocurridos después del caso primario han sufrido la aparición de los síntomas dentro de un período de cinco o seis días tras la del caso primario, 30% durante los siete días siguientes, y sólo 10% después de 12 días. Estos últimos pueden consistir en infecciones adquiridas de hecho a partir del caso primario. Además, debe señalarse que la dosis de globulina gamma determinada por métodos experimentales en los ensayos colectivos puede aplicarse en gran parte o totalmente a las necesidades, si se administra antes de la infección, mejor que después; en cambio, cuando se trata de contactos familiares con casos de la enfermedad, casi todos los que sufrirán la infección ya se

hallan probablemente infectados al aplicarse la inyección. En tales circunstancias podrá requerirse una dosis mayor, aunque sólo los análisis cuidadosos llegarán a determinar este problema.

A primera vista, como podría deducirse de las antedichas consideraciones y del concepto corriente sobre la tasa de incidencia de morbilidad de casos familiares múltiples, sería fácil creer que no es éste campo apropiado para el empleo de la globulina gamma. Con todo, existen ciertos detalles teóricos en su favor. Cuando se considera la población de familias, enumerando tan sólo los componentes de todas las familias en que se haya diagnosticado un solo caso de poliomielitis, y se calcula la tasa de morbilidad de todos los casos subsecuentes, tal índice resulta notablemente elevado en relación con el que corresponde a la población en general. Por ejemplo, de los datos correspondientes a 475 familias afectadas con un solo caso, con 1.512 miembros de las mismas expuestos, en dos de las zonas comprendidas en los ensayos colectivos de 1951 y 1952 (Utah y Iowa-Nebraska), hubo 51 casos subsecuentes en esas mismas familias. La tasa de casos subsecuentes, para todas las edades, fué entonces de 3.373 por 100.000. En el grupo de 0-15 años, con 41 casos, la tasa fué de 6.175. Si esas tasas se reducen al 10% para referirse sólo a los casos que ocurrieron después de 11 ó 12 días a contar del caso primario, habrá 373 y 617 casos por 100.000, para todas las edades y para el grupo de 0-15 años, respectivamente. Estos casos tardíos resultan, presuntamente, afecciones secundarias al caso primario, y pueden compararse con los casos secundarios de sarampión. La mayor parte ocurrirá dentro de un período situado entre la segunda y la tercera semana de haber sido administrada la globulina gamma, de modo que índices tan elevados como estos, en cualquier otro período de tiempo igualmente corto, antes del cual sea posible emplear la globulina gamma en la profilaxis colectiva de la población general, sólo se comprueban en condiciones sumamente raras. De esta manera, si

la globulina gamma puede prevenir una elevada proporción de los casos subsecuentes tardíos en una familia, éste parece ser el uso más efectivo que de ella pueda hacerse, en función de casos prevenidos por millar de dosis usadas.

Además de los beneficios posibles que hemos enumerado, si la globulina gamma posee algún efecto preventivo o, como parece más factible, efecto modificador, al ser administrada menos de una semana antes de la aparición del ataque, podrían beneficiarse—hasta cierto punto—otro 30% de los casos subsecuentes (de aparición entre los 5 y 12 días después del caso primario). La información experimental sobre este punto no resulta tan clara, aunque de los ensayos de campo controlados parece deducirse que, entre las personas cuyos síntomas se manifestaron menos de una semana después de la inyección, se observó una modificación de la gravedad de la parálisis. No se conoce con exactitud, sin embargo, si dichas personas fueron inyectadas antes o después de la exposición, pues se cree que, en ciertos casos, el período de incubación puede ser inferior a 7 días. De todas maneras, puede suponerse con mucho fundamento que los casos subsecuentes en una familia, con aparición entre 5-12 días después de producido el caso primario, se hallan ya infectados al diagnosticarse éste.

Todo el problema del uso de la globulina gamma entre los miembros de una familia afectada reside, por tanto, en si la globulina protegerá o modificará la enfermedad si se administra tras la infección, y, en tal caso, cuál sería la dosis necesaria. No se conoce respuesta a esta interrogante, pero nos inclinamos a esperar un comportamiento similar al del caso de la hepatitis o del sarampión. Sugerimos, con carácter empírico, que se duplique la dosis empleada para casos postinfecciosos, hasta que pueda contarse con información más valedera.

En el brote ocurrido en 1953 en los Estados Unidos, se intentó analizar los resultados obtenidos con dicho criterio, o sea empleando una dosis de 0,14 ml por libra de peso (0,31

ml por kg).³² Nosotros creemos que los datos reunidos no permiten efectuar un análisis adecuado.³² Por otra parte, la potencia de los lotes de globulina gamma empleados podía haber influido en los resultados. A este respecto, no se examinó el poder de los lotes específicos empleados, en relación con las familias que tuvieron casos de la enfermedad o estuvieron exentas de ella. Muchos de los lotes usados *no* provenían de amplias mezclas de plasmas. Este problema, por consiguiente, permanece sin solución y requerirá nuevos estudios cuando se efectúen ensayos controlados con globulina gamma de titulación conocida.

Otras circunstancias especiales

Los brotes de poliomiélitis en campos de veraneo e internados han dado por resultado, en ciertas ocasiones, tasas de morbilidad sumamente altas, debiendo considerarse entonces el empleo de la globulina gamma para evitar estos infortunios. Tal situación puede equipararse a un brote producido en una colectividad más populosa, o bien, a los múltiples casos verificados en una misma familia. Sin embargo, no puede predecirse lo que pueda ocurrir luego de producirse un solo caso, y aun tras varios casos. De todos modos, es tan grande el posible peligro que acecha al resto del grupo, que vive bajo tales condiciones de exposición íntima, y tan poco grata la responsabilidad de las personas encargadas, que parecería ser ésta una de las aplicaciones más imperiosas de la profilaxis pasiva en una población infantil.

Otro propuesto empleo del agente es su administración al niño que ha de ser sometido a la amigdalectomía durante la estación poliomiélfica. Parece muy probable que la poliomiélitis posterior a tales operaciones—el tipo bulbar, con aparición a los 7-18 días después de la operación—se produzca como resultado de una infección ya contraída con anterioridad a la amigdalectomía. El traumatismo ocasionado puede permitir la invasión directa de fibras nerviosas expuestas, por parte de virus presente en la garganta. Los trabajos de experimentación de Adams y colabo-

radores,¹ quienes emplearon monos cynomolgus, los que eran sometidos a la extirpación de las amígdalas e inmediatamente se les administraba el virus, demostraron que era necesario administrar grandes dosis de globulina gamma para prevenir la enfermedad y que debía ser inoculada antes de la ingestión del virus. En este caso, la enfermedad experimental puede guardar estrecha relación con el caso quirúrgico humano, de modo que la dosis de globulina necesaria para prevenir la invasión directa de los nervios a partir de la herida puede llegar a ser excepcionalmente grande. No teniendo otros datos disponibles, es razonable predecir poca efectividad a menos que se administren dosis de 1-2 ml por kg de peso corporal antes de la amigdalectomía. Como ello resulta enteramente impracticable, y aun de valor dudoso, no constituye entonces un medio recomendable para equilibrar los riesgos conocidos de las amigdalectomías de rutina, efectuadas durante los brotes de poliomiélitis.

CONCLUSION

La demostración de la efectividad que posee un nivel sumamente bajo de anticuerpos para prevenir la poliomiélitis parálitica en el hombre, sin prevenir la infección y el desarrollo posterior de inmunidad activa, probablemente tenga su mayor importancia en la modificación que ha producido en los conceptos, sostenidos en otros tiempos, sobre la posible efectividad de la inmunización activa con virus muertos. Sin embargo, queda aún por demostrar si un nivel similar o mayor de anticuerpos, producto de vacunación con una sola cepa de virus que represente a cada uno de los tipos conocidos, resulta tan efectivo como el de los anticuerpos producidos por la globulina gamma.

Aunque en los ensayos de campo debidamente controlados ha quedado demostrada la eficacia de la globulina gamma, el factor dosis sigue siendo siempre de la mayor importancia, y para ello es fundamental la titulación de la potencia de cada lote, en comparación con un lote patrón, a fin de determinar la dosis apropiada.

No parece haber substituto de la globulina gamma, ya sea en forma de suero humano adulto o de convaleciente, o bien globulina gamma proveniente de animales hiperinmunizados.

La globulina gamma, a pesar de sus reconocidos efectos en la prevención temporal de la poliomiélitis bajo ciertas condiciones, posee un campo muy limitado para ser aplicada en gran escala. Sería razonable suponer que entre las medidas sanitarias costeadas por el erario público en la mayor parte de los países del mundo, no podría compararse favorablemente con la mayoría de los programas existentes en lo que respecta a la relación entre costo y resultados, por cuya razón no puede recomendarse su empleo. A pesar de ello, existen algunas circunstancias especiales en las que su empleo puede estar indicado, entre las que debemos mencionar los grupos de instituciones y de los campos de veraneo, tras haberse descubierto un caso de la enfermedad.

Si, por el contrario, el costo de la globulina gamma es sufragado por una organización sanitaria privada o por el mismo consumidor y puede contarse con ella en cantidad y potencia conocidas, el problema cambia totalmente de aspecto. La administración puede llevarse entonces a cabo por medio de un departamento sanitario, a un costo mínimo para los contribuyentes, o por médicos, sobre la base de honorarios. En tales circunstancias, cuando el público así lo desea (lo que se expresa por las contribuciones a organizaciones privadas o por el pedido a profesionales en la práctica privada), la inmunización colectiva, en el tiempo y lugar adecuados, puede llegar a desempeñar un cometido sumamente útil.

El costo por cada caso prevenido, aunque elevado, sería probablemente menor que el exigido por el cuidado, durante el término medio de vida, de las personas que, de otra manera, quedarían totalmente incapacitadas, hasta el punto de requerir ayuda completa. Además, el trauma psíquico que implican los trastornos residuales de la parálisis, tanto

para el paciente como para sus familiares, no puede medirse en dinero. Por otra parte, cuando la globulina gamma es solicitada por padres cuyos niños acaban de sufrir probablemente una exposición a la enfermedad y es administrada bajo vigilancia adecuada, en las dosis razonables, puede suponerse que servirá para salvar vidas y para evitar in-

capacidades físicas, pues todos los conocimientos actuales así lo indican. En nuestra opinión, también en estas circunstancias está indicado su uso siempre y cuando sea factible su empleo. Sin embargo, no se ha demostrado la protección que resultaría de su administración en estos casos, habiendo muchas opiniones discordantes.

REFERENCIAS

1. Adams, J. M.; Boak, R. A.; Carpenter, C. M.; French, J. C.; Klein, S. J., Pressman, J. J., y Smith, J. L.: *Jour. Lab. Clin. Med.*, 41:142, 1953.
2. Bloxson, A.: *Text. St. Jour. Med.*, 45:468, 1949.
3. Bodian, D.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 72:259, 1949.
4. Bodian, D.: *Amer. Jour. Hyg.*, 54:132, 1951.
5. Bodian, D.: *Amer. Jour. Hyg.*, 55:414, 1952.
6. Bodian, D.: *Amer. Jour. Hyg.*, 56:78, 1952.
7. Bodian, D., y Paffenbarger, R. S., jr.: *Fed. Proc.*, 12:437, 1953.
8. Cohn, E. J.: *Ann. Int. Med.*, 26:341, 1947.
9. Cohn, E. J.; Onceley, J. L.; Strong, L. E.; Hughes, W. L., jr., y Armstrong, S. H., jr.: *Jour. Clin. Invest.*, 23:417, 1944.
10. Cohn, E. J.; Strong, L. E.; Hughes, W. L., jr.; Mulford, D. J.; Ashworth, J. N.; Melin, M., Taylor, H. L.: *Jour. Amer. Chem. Soc.*, 68:459, 1946.
11. Davide, H.: *Bull. Off. Int. Hyg. Publ.*, 20:74, 1928.
12. Dixon, F. J.; Talmage, D. W.; Maurer, P. H., y Deichmiller, M.: *Jour. Exp. Med.*, 96:313, 1952.
13. Gilliam, A. G.: *Publ. Hlth Bull. (Wash.) No.* 240, 1938.
14. Hammon, W. McD.: *Amer. Jour. Med. Sci.*, 226:125, 1953.
15. Hammon, W. McD.: *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 29:930, 1953.
16. Hammon, W. McD.; Cheever, F. S., y Sather, G. E.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 78:293, 1951.
17. Hammon, W. McD.; Cheever, F. S., y Sather, G. E.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 80:150, 1952.
18. Hammon, W. McD.; Coriell, L. L., y Stokes, J., jr.: *Jour. Amer. Med. Ass.*, 150:739, 1952.
19. Hammon, W. McD.; Coriell, L. L., y Stokes, J., jr.: *Jour. Amer. Med. Ass.*, 150:750, 1952.
20. Hammon, W. McD.; Coriell, L. L.; Wehrle, P. F.; Klimt, C. R., y Stokes, J., jr.: *Jour. Amer. Med. Ass.*, 150:757, 1952.
21. Hammon, W. McD.; Coriell, L. L.; Wehrle, P. F., y Stokes, J., jr.: *Jour. Amer. Med. Ass.*, 151:1272, 1953.
22. Horstmann, D. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 79:417, 1952.
23. Horstmann, D. M.: *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 29:910, 1953.
24. Horstmann, D. M., y McCollum, R. W.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 82:434, 1953.
25. Kessel, J. F.; Hoyt, A. S., y Fisk, R. T.: *Amer. Jour. Publ. Hlth.*, 24:1215, 1934.
26. McGinnes, G. F.; McIntire, H. T., y Hervey, G. W.: *Jour. Indiana Med. Ass.*, 43:393, 1950.
27. Morgan, I. M.: *Jour. Immunol.*, 62:301, 1949.
28. Park, W. H.: *N. Y. St. Jour. Med.*, 35:818, 1935.
29. Rhodes, A. J.; Shimada, F. T.; Clark, E. M.; Wood, M., y Ritchie, R. C.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 79:421, 1952.
30. Stokes, J., jr.: *Yale Jour. Biol. Med.*, 16:415, 1944.
31. Stokes, J., jr.; Wolman, I. J.; Carpenter, H. C., y Margolis, J.: *Amer. Jour. Dis. Child.*, 50:581, 1935.
32. United States Public Health Service, National Advisory Committee for the Evaluation of Gamma Globulin: *Jour. Amer. Med. Ass.*, 154:1086, 1954.
33. Wood, W.; Clark, E. M.; McKendry, J. B. J., y Rhodes, A. J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 80:522, 1952.
34. Youngner, J. S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 84:697, 1953.