

LOS PRINCIPIOS DE LA INMUNIZACION APLICADOS A LA POLIOMIELITIS Y A LA INFLUENZA*†

POR JONAS E. SALK, M.D., F.A.P.H.A.

*Profesor de Investigación Bacteriológica, Laboratorio de Investigación
de Virus, Universidad de Pittsburgh, Escuela de Medicina,
Pittsburgh, Pa. E.U.A.*

Sin entrar a discutir la cuestión del mecanismo por el cual los anticuerpos resultan eficaces en la prevención de las enfermedades microbianas, aceptemos la suposición razonable de que la relación entre los anticuerpos y la resistencia consiste en algo más que una simple asociación, que se trata de una relación causal. Se deduciría de esto la conveniencia de elevar y mantener los anticuerpos del suero por encima del nivel indispensable porque al hacerlo así cabe esperar que se logrará la inmunidad. A juzgar por los datos disponibles sobre influenza y poliomielitis, se ve claramente que la cuestión que nos interesa realmente no es averiguar si esto es así, sino más bien la forma de realizarlo. El objeto de este trabajo es tratar de responder a esta pregunta.

Desde hace tiempo se conoce que la formación de anticuerpos ocurre no solamente como resultado de un proceso infeccioso acompañado de síntomas de la enfermedad, sino que ocurre también después de infecciones asintomáticas. Es más, se ha demostrado que la formación de anticuerpos se puede provocar con la inyección de un toxoide, que es un preparado de toxina convenientemente modificada para eliminar el riesgo infeccioso, o inyectando una suspensión de bacterias inactivadas o de virus. Por lo tanto, parece que los métodos naturales para inducir inmunidad pueden simularse utilizando uno o más procedimientos basados en esas consideraciones fundamentales.

Un procedimiento conocido por método de variolación, fué el primero que se empleó de esta manera. Por basarse en el principio de infección inducida por un elemento esencialmente no patógeno, relacionado con el agente en cuestión, ese método es muy parecido al fenómeno natural.

* Cuarta Conferencia Anual "Don W. Kudakunst" en la Escuela de Salud Pública, Universidad de Ann Arbor, Mich., 12 de mayo, 1953.

† Este artículo se publicó en inglés en la revista *American Journal of Public Health* de noviembre, 1953, p. 1384, y se publica en este BOLETÍN, en español, con la autorización de dicha revista.

Nota: Los estudios sobre poliomielitis a que se refiere este trabajo, se realizaron con la ayuda de becas concedidas por la National Foundation for Infantile Paralysis.

Los estudios sobre influenza se realizaron bajo los auspicios de la Comisión de Influenza, la Junta Epidemiológica de las Fuerzas Armadas y sostenidos por la Oficina del Cirujano General, Departamento del Ejército.

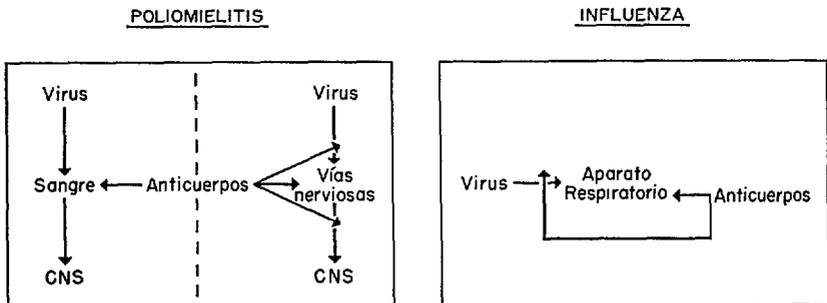
Algunos consideran que este es un procedimiento mejor que el de inducir la inmunidad por métodos en los que no se emplea la infección con un agente vivo. Sin embargo, existen pruebas de la posibilidad de mejorar los métodos naturales de inmunización.

Debe recordarse que la variolación se empleaba antes de que existiera la ciencia de la inmunología, y que frente a peligros graves, en aquella época no existía otra alternativa. El hecho de que la poliomielitis puede causar invalidez, hace necesario que, aun a costa de grandes sacrificios, se trate de encontrar una solución por lo menos al problema de esta enfermedad, sin necesidad de someter a un ser humano más que a un peligro razonable. Aun cuando el peligro de la influenza continúa y el de la poliomielitis parálitica aumenta rápidamente, nuestros adelantos en el conocimiento de la inmunología y de los mecanismos inmunológicos, y el desarrollo de medios para inducir artificialmente el estado de inmunidad han progresado tanto que esos peligros pueden vencerse por medio de procedimientos que no encierran el riesgo de adquirir la enfermedad al tratar de inducir un estado de inmunidad.

CONCEPTOS INMUNOLÓGICOS

Sitios de intervención de los efectos de los anticuerpos.—La forma en que los anticuerpos pueden actuar en la prevención de la poliomielitis parálitica o de la influenza, se ilustra en forma de diagrama en la Fig. 1. Como se verá, para que los anticuerpos sean eficaces en la detención del virus de la poliomielitis antes de que invada el sistema nervioso central, es necesario que esta detención se realice bien en la corriente sanguínea en caso de que ésta sea la avenida al sistema nervioso central, o bien en su marcha a lo largo de las vías nerviosas. Si el estado de viremia recientemente descubierto representa una ocurrencia constante antes de la invasión del sistema nervioso central, entonces se necesitarían relativamente pocos anticuerpos para interceptar el virus

FIG. 1.—*Sitios de intervención de los efectos de los anticuerpos en la prevención de la poliomielitis y la influenza.*



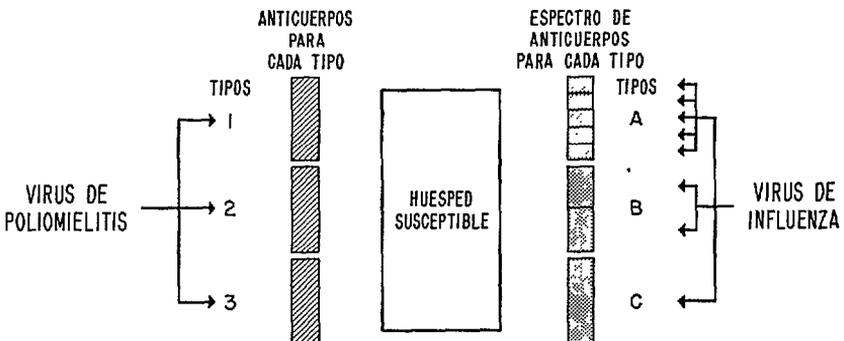
en su marcha hacia los centros donde el daño que hace es irreparable. Por otra parte, se ha comprobado ampliamente (de modo directo en los animales de experimentación e indirectamente en los sujetos humanos), que el virus de la poliomielitis puede a veces avanzar a lo largo de las vías nerviosas. Es evidente que en un caso se necesitarían menos anticuerpos que en otro. Más adelante trataremos de nuevo este asunto.

En la influenza, donde el virus ataca el epitelio superficial del aparato respiratorio y los anticuerpos presentes en la sangre se encuentran del lado opuesto de esta membrana, es evidente que la propagación de la infección puede ser cohibida por los anticuerpos contenidos en el exudado inflamatorio. Si el nivel de anticuerpos del suero es elevado, pueden desbordarse en una concentración suficientemente alta dentro de las secreciones que bañan la superficie del aparato respiratorio y de esa manera impedir la invasión primaria del epitelio susceptible por el virus de la influenza. Así, para que los anticuerpos sean eficaces deben hallarse presentes donde puedan entrar en contacto íntimo con el virus *antes* de la invasión de las células susceptibles.

Especificidad del mecanismo de inmunización.—Otra consideración importante en la inmunidad efectiva contra la poliomielitis y la influenza, cada una de las cuales representa realmente una familia de enfermedades, es la necesidad de crear una barrera de anticuerpos de todas las variedades inmunológicas. Este punto se ilustra en la Fig. 2, que nos muestra que el sujeto susceptible a cualquiera de las dos enfermedades e invadido por el virus respectivo, sólo se librará de sus perniciosos efectos si cuenta con una barrera infranqueable de anticuerpos de todos los tipos y subtipos de dichos virus. La lucha contra la poliomielitis por este procedimiento parece problema relativamente sencillo dado que parece existir un alto grado de homogeneidad dentro de cada tipo.

En la influenza el problema es más complejo por cuanto el grado de heterogeneidad es bastante amplio, por lo menos entre las cepas de

FIG. 2.—La inmunidad efectiva contra la poliomielitis y la influenza requiere anticuerpos para todas las variedades inmunológicas.



tipo A, desconociéndose todavía toda la extensión de la variación. El hecho de que las epidemias de influenza A ocurran con más frecuencia que las epidemias de influenza B, (a intervalos de 2 a 3 años aquéllas y de 5 a 7 años éstas) puede muy bien obedecer al mayor grado de heterogeneidad de las variedades A que las variedades B. El virus de la influenza C, recientemente identificado, resulta ser diferente en muchos respectos de los virus de influenza A y B. Aun cuando es un miembro de la familia de los virus de la influenza, el comportamiento epidemiológico de este agente es diferente del de los otros dos virus y es posible que la homogeneidad inmunológica sea una de las razones de la aparente ausencia de influenza C como causa principal de erupciones periódicas.

REQUISITOS DE UNA VACUNA CONTRA LA POLIOMIELITIS

Por las precedentes ilustraciones se ve que los principios inmunológicos fundamentales que se aplican por igual a la influenza y a la poliomiélitis, lo hacen de maneras diferentes. Sin embargo, un procedimiento que ha tenido éxito en parte y que se trata de mejorar, para el control de la influenza, ha servido para facilitar el adelanto del problema de la inmunización contra la poliomiélitis. Debido a que este aspecto está mucho menos adelantado es conveniente detenerse brevemente en los requisitos esenciales de una preparación que pueda emplearse para inducir la inmunidad a la poliomiélitis. En la Fig. 3 se presenta un resumen de los requisitos necesarios en los dos procedimientos principales, ya sea una vacuna de virus inactivado o una vacuna de virus vivo.

El primer requisito en una vacuna de virus vivo es que esté desprovista de la capacidad de inducir la enfermedad en su forma paralizante en el hombre. Las preparaciones que contienen virus vivo deben ser administradas por vía oral o por inyección. Si se administran por vía oral, es probable que el agente aparezca en las secreciones o excreciones; en esas condiciones el virus puede ser transmisible de hombre a hombre. Por lo tanto, es necesario asegurarse de que el virus originalmente no patogénico no es capaz de recuperar la forma patógena después del pase humano. Si una vacuna de virus vivo se administra en inyección, los mismos requisitos se aplicarían si el virus así administrado se encontrara en la secreción de la orofaringe o en el contenido intestinal.

Una vacuna de virus inactivado no presenta problemas de seguridad con respecto al componente del virus si el tratamiento se efectúa de modo que quede destruída completamente la capacidad de multiplicarse sin perjudicar la eficacia antigénica. Para esto es necesario disponer de una fuente bastante rica de virus relativamente libre de antígenos extraños y contar con un método reproducible seguro

cias entre las cepas del virus de la poliomielitis con respecto a su virulencia o patogenicidad, cuando se inyectan por vía intracerebral a monos.

Se han observado diferencias aun mayores entre las cepas con respecto a su efecto paralizante cuando se administran por una vía no neural. La Fig. 4 contiene un resumen de los resultados de una serie de experimentos dirigidos a determinar si ocurre o no parálisis y formación de anticuerpos cuando se inyecta intramuscularmente a monos *cynomolgus* con diluciones diferentes de flúidos de cultivo de tejidos que contienen cepas escogidas de los tres tipos de virus. Se ve claramente en este cuadro que la cepa Mahoney del virus tipo 1 es sumamente paralitogénica; aun a la dilución más elevada capaz de inducir la formación de anticuerpos, es posible que ocurra parálisis. En cuanto a las cepas MEF-1 y Saukett, de virus tipo 2 y tipo 3, respectivamente, parece que no se produce parálisis como resultado de la inyección aun tratándose de grandes cantidades de virus vivo. Pudiera ser que las diferencias en cuanto a la capacidad de invadir el sistema nervioso central, sean la razón de la diferencia de comportamiento de las diferentes cepas. Sin embargo, es posible también que un período de incubación más prolongado de las cepas MEF-1 y Saukett, en comparación con la cepa Mahoney, permita que aparezcan los anticuerpos antes de la invasión del sistema nervioso central. Aunque no se comprenden las razones del distinto comportamiento de estas cepas, no cabe duda que son diferentes.

La información contenida en la Fig. 4 no trata de sugerir que todas

FIG. 4.—Disociación de los efectos paralitogénico y antigénico por dilución e inyección por vía no neural.

		Dilución del fluido de cultivo de tejido					
		10^0	10^1	10^2	10^3	10^4	10^5
MAHONEY (Tipo 1)	Parálisis	+	+	+	+	+	0
	Antigenicidad	+	+	+	+	+	0
MEF-1 (Tipo 2)	Parálisis	+	0	0	0	0	0
	Antigenicidad	+	+	+	+	+	0
SAUKETT (Tipo 3)	Parálisis	+	0	0	0	0	0
	Antigenicidad	+	+	+	+	+	0

Estudios realizados en monos cynomolgus inyectados intramuscularmente con flúidos emulsionados con aceite mineral.

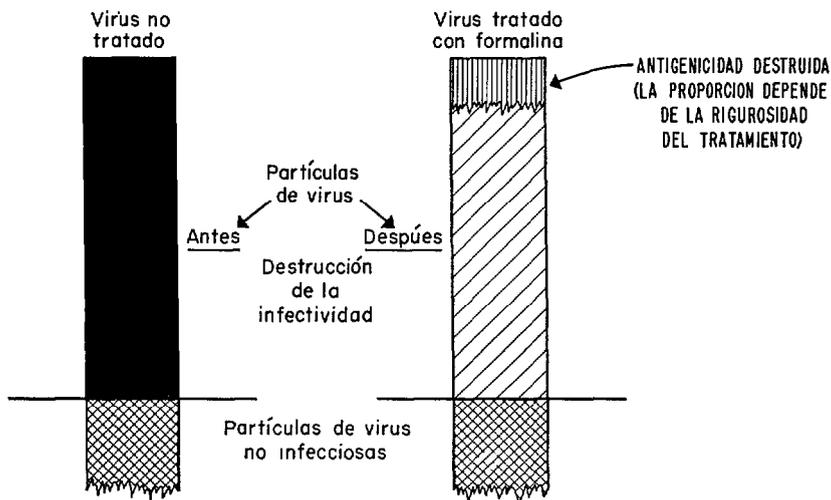
las cepas de tipo 1 se comportan como la Mahoney; en realidad esta cepa es extraordinaria en este respecto y la mayor parte de las otras cepas de tipo 1 son semejantes a los virus de tipos 2 y 3 escogidos para esta ilustración. En caso de que los actuales esfuerzos para producir una inmunidad duradera con una vacuna de virus inactivado no dieran los resultados esperados, es muy probable que se obtenga éxito por un procedimiento basado en los descubrimientos que aparecen en la Fig. 4, siempre que se escojan debidamente las cepas. Durante varios años se ha estado investigando este método y se puede decir que dos años después de la inoculación se encuentran anticuerpos en un nivel no inferior al nivel máximo obtenido poco después de la inmunización de monos rhesus.

Debido al riesgo indeterminado del empleo en el hombre de una vacuna de virus vivo para una enfermedad como la poliomielitis, nuestro interés especial se encaminó a explorar la posibilidad de lograr una preparación no infecciosa que pudiera resultar eficaz en la prevención de la parálisis. El objetivo principal de estos estudios ha sido determinar las condiciones necesarias para inducir la formación de anticuerpos de manera constante y reproducible. Un segundo objetivo de más largo alcance es el de determinar cómo puede hacerse que los anticuerpos así formados persistan o puedan producirse rápidamente y en concentración suficiente para que resulten eficaces en la prevención de la parálisis aun cuando la infección ocurra algún tiempo después de la inmunización. Como se indica más arriba es necesario cumplir ciertos requisitos antes de poder considerar desde el punto de vista real, la preparación de una vacuna de virus no infeccioso contra la poliomielitis. Consideremos esto más detalladamente.

Probable existencia de material antigénico oculto en los flúidos de los cuales se preparan las vacunas.—Uno de los requisitos a que hay que hacer frente es la disponibilidad de una masa suficiente de virus preformado que resulte efectivo en la formación de anticuerpos sin necesidad de la multiplicación del virus para proporcionar el antígeno necesario para un estímulo adecuado. La posibilidad de que se encontrara una concentración suficiente de virus en los flúidos de cultivos de tejido disponibles, estaba basada en el concepto ilustrado en forma de diagrama en la Fig. 5. La columna negra representa las partículas de virus completamente infecciosas; sin embargo, se cree que, además de las partículas de virus capaces de causar la enfermedad, existen también en esos flúidos partículas que pueden ser no infecciosas, pero que aun son antigénicas.

Hace algunos años la probable existencia de partículas de virus capaces de comportarse de estas dos maneras, se puso de relieve en los experimentos en que se empleaban suspensiones de tejido CNS de ani-

FIG. 5.—Proporción de partículas de virus infecciosas y no infecciosas en suspensión en virus antes y después del tratamiento con formalina.

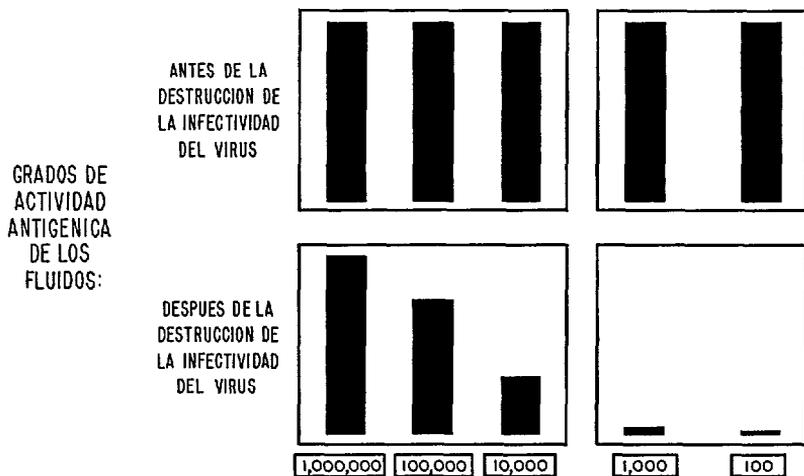


males paralizados. Aunque no disponemos aún de métodos de medición directa de la proporción relativa de partículas de virus infecciosas y no infecciosas en una mezcla de las dos variedades, al parecer las preparaciones utilizadas en el curso de nuestras recientes investigaciones en monos y en el hombre poseían un grado de actividad antigénica mayor que el que se hubiera podido esperar suponiendo que se hallaba presente una cantidad de virus no mayor que la revelada por las más sensibles mediciones de infectividad. De ser cierto este supuesto, explicaría, en parte, por qué ha sido posible probar la eficacia antigénica de las preparaciones de virus que poseen esos títulos de infección relativamente tan bajos en comparación con los flúidos que contienen virus necesarios en la preparación de vacunas contra la encefalitis B japonesa, la influenza y otras enfermedades por virus.

Cuando se trata químicamente la preparación de virus vivo, se destruye la actividad infecciosa. En esas circunstancias cabe esperar que la actividad antigénica, tanto de las partículas infecciosas como de las no infecciosas, pueda dañarse. Puesto que el grado de destrucción de la actividad antigénica depende de la severidad del tratamiento químico, parece, como se demuestra esquemáticamente en la Fig. 5, que la cantidad de masa antigénica efectiva que queda después del tratamiento químico, depende de dos factores: (1) la masa antigénica total en el material inicial, que consiste en partículas de virus infecciosas y no infecciosas; y (2) la proporción que queda de cada una después de la alteración química para destrucción de la infectividad. La importancia de ambas se ilustrará en cuadros subsiguientes.

La importancia de la masa antigénica.—La relación observada entre la concentración de virus y el grado de actividad antigénica de los flúidos que contienen el virus de la poliomielitis, antes y después de la destrucción de la actividad del virus, se muestra en la Fig. 6. La altura de las columnas verticales representa el grado de actividad antigénica de las vacunas preparadas con diferentes concentraciones de virus. Los números que representan las partículas de virus son hipotéticos más bien que exactos y están basados en el número aproximado de unidades infecciosas para cultivo de tejido. La Fig. 6 se ha dividido en cuatro cuadros: los dos de la derecha muestran las relaciones que se observan al establecer comparaciones entre los preparados de virus vivo y virus muerto que contienen una masa antigénica demasiado pequeña para que resulte eficaz sin la multiplicación del virus; los dos cuadros de la izquierda muestran los efectos observados con los preparados de concentración de virus cada vez más alta después de un tratamiento ligero con formalina para la destrucción de la infectividad. La parte superior del diagrama muestra que el virus infeccioso ejerce un efecto antigénico uniforme. Se ve claramente que esto es resultado de la infección que, mediante la multiplicación del virus, produce el estímulo antigénico completo. La porción inferior del diagrama ilustra la gradación del efecto que resulta de la inyección de preparaciones de virus que no son capaces de multiplicación; la reacción a esas preparaciones puede ser únicamente a la masa antigénica introducida en el inóculo.

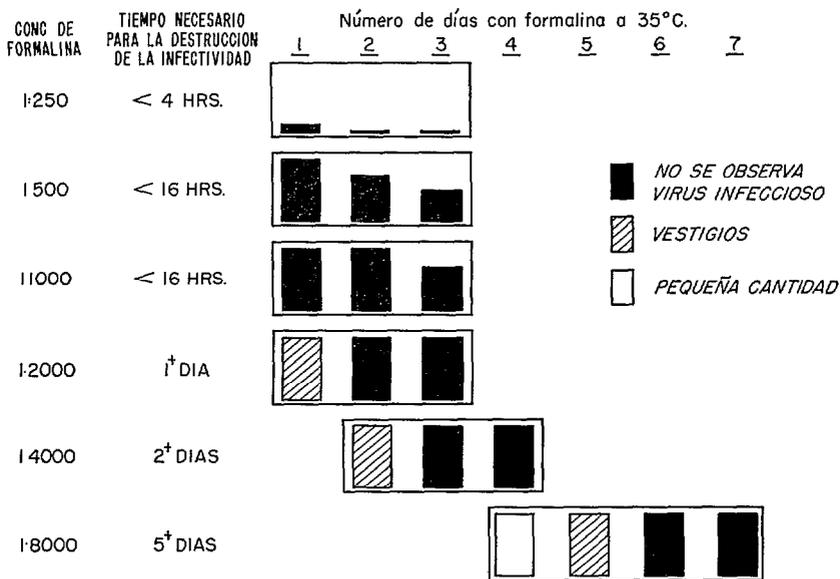
FIG. 6.—Ilustración de la relación entre la concentración del virus y el grado de actividad antigénica de los flúidos que contienen virus de poliomielitis.



Estimado de la concentración del virus en el fluido usado para la preparación de la vacuna (número hipotético de partículas de virus).

Efecto del tratamiento químico en la actividad antigénica.—Se ha realizado un gran número de experimentos para definir las condiciones óptimas de la destrucción de la actividad infecciosa, con retención máxima de la actividad antigénica. Las observaciones efectuadas se resumen en la Fig. 7. La concentración de formalina usada en la preparación de cada vacuna experimental queda indicada en la primera columna, y la segunda columna indica el tiempo necesario para la destrucción de la infectividad; el resto del diagrama muestra el grado relativo de reacción de los anticuerpos inducida en monos por medio de flúidos tratados con las diferentes concentraciones de formalina a 35°C en el número de días indicado. Resulta claro que el exceso de formalina destruye la antigenicidad, y que existe un margen considerable entre el tiempo en que la infectividad queda completamente destruída y la antigenicidad comienza a disminuir o es destruída completamente. Sucede así únicamente si existe una concentración suficiente de substancia antigénica antes de la aplicación del tratamiento químico. Si es insuficiente la concentración de virus en el material inicial, el margen entre la destrucción de la infectividad y la eliminación de la antigenicidad se estrecha o disminuye, como se ve en la Fig. 6.

Fig. 7.—Retención de la antigenicidad más allá del punto de destrucción de la infectividad.



La altura de las columnas indica el grado aproximado de efecto antigénico inducido en monos, con dos dosis de fluido emulsionado con aceite mineral.

USO DE UN COADYUVANTE DE ACEITE MINERAL PARA
AUMENTAR LA EFICACIA ANTIGÉNICA

Hace mucho tiempo que se ha reconocido la necesidad de contar con un método que aumente el efecto inmunizante de las preparaciones de vacuna que tienen una eficacia marginal, así como para prolongar el efecto de aquellas que tienen un valor establecido. Por este motivo muchos investigadores han dedicado gran atención a estudiar los métodos de conseguirlo. Uno de los más efectivos empleados es el de la emulsificación en aceite mineral en la forma prescrita por el Dr. Jules Freund. El único obstáculo a la aplicación clínica de este fenómeno fué la ocurrencia de efectos secundarios inconvenientes en el sitio de la inoculación. Parece que debe ser posible en alguna forma eliminar esos inconvenientes. En el curso de la investigación sobre la utilidad de este método para las vacunas contra el virus de la influenza, se han realizado considerables adelantos en ese sentido. Como resultado de extensos experimentos en animales y aun más extensas observaciones en sujetos humanos, que abarcan ahora más de 30,000 personas, es posible presentar, a vía de ensayo, un resumen de la relación entre la ocurrencia de los efectos secundarios y la composición de la mezcla coadyuvante. Esa relación se muestra en la Fig. 8.

Los que han trabajado con vacunas emulsionadas saben bien que la mezcla coadyuvante Freund original, que contiene bacilos ácidosre-

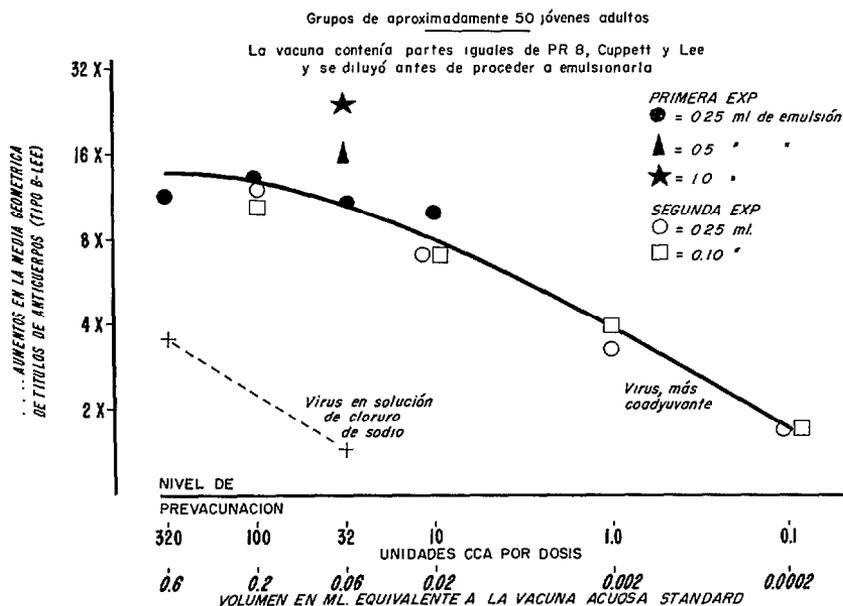
FIG. 8.—Relación entre los efectos secundarios y la composición de mezclas coadyuvantes.

<i>VIRUS EN SUSPENSION DE TEJIDO CNS Y ACEITE MINERAL, PREPARADO EN FORMA DE EMULSION CON</i>	<i>POTENCIALIZACION DE FORMACION DE ANTICUERPOS</i>	<i>REACCION LOCAL INDESEABLE</i>	<i>ENCEFALO- MIELITIS ALERGICA</i>
Arlacel A Standard + Bacilos ácidosresistentes	++	++	++
Arlacel A Standard	+	±	0
Arlacel A Purificado	+	0	0

sistentes, produce una marcada potencialización de formación de anticuerpos, pero produce también marcadas reacciones locales y si la emulsión contiene tejido CNS se producirá igualmente encéfalomieltis desmielinizante. Sin embargo, cuando en la mezcla de emulsión se omiten los bacilos ácidosresistentes ocurre potencialización de formación de anticuerpos algo menos marcada que la que se observa con los microorganismos ácidosresistentes; pueden ocurrir o no reacciones locales indeseables y el tejido CNS sin los bacilos ácidosresistentes no ha producido encéfalomieltis en más de mil monos inoculados repetidamente con esas mezclas. Por lo tanto, la omisión de los bacilos ácidosresistentes parece eliminar el peligro de daño a los órganos o autosensibilización al tejido que pudiera existir en la mezcla de vacuna. Además, nuevos estudios han demostrado que mediante la purificación del agente emulsificador se retiene aún la potencialización de la formación de anticuerpos y al parecer se han eliminado las reacciones locales indeseables. Con esas preparaciones será posible ahora explorar más ampliamente la aplicación de este principio a fin de determinar si existen o no peligros ocultos no observados aún en la utilización de este método altamente eficaz para aumentar y prolongar la formación de anticuerpos.

El Dr. Freund ha demostrado que varios antígenos emulsionados con

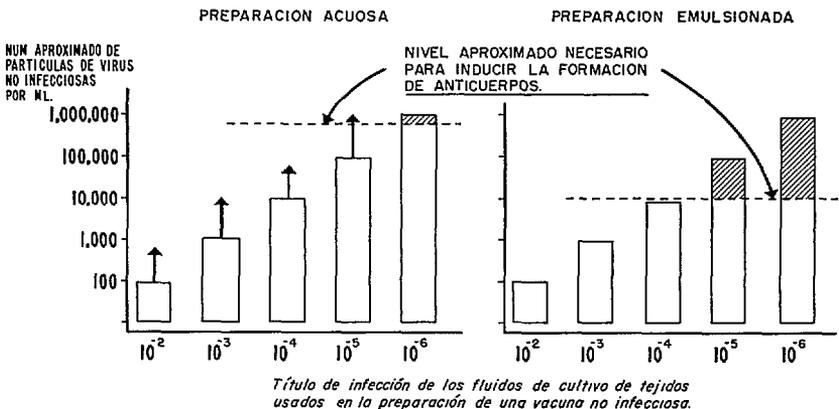
Fig. 9.—Respuesta de los anticuerpos a la disminución de las cantidades de vacuna contra el virus de la influenza emulsionada en aceite mineral o en solución salina.



aceite mineral en una emulsión de agua en aceite, con bacilos ácidos-resistentes o sin ellos, aumentarán el nivel y persistencia de formación de anticuerpos. En los estudios en que empleamos este fenómeno, usando vacunas contra el virus de la influenza, tanto en animales de experimentación como en el hombre, hemos observado que cantidades de material antigénico que son ineficaces cuando se administran como preparación acuosa, son de una efectividad considerable cuando están propiamente emulsionadas (Fig. 9).

Esta observación se ha aplicado a estudios sobre vacunas contra el virus de la poliomielitis, y en la Fig. 10 se ilustra, quizás de manera no muy sencilla, la diferencia entre la cantidad de virus necesario para la preparación de una vacuna no infecciosa, tanto emulsionada con aceite mineral, como sin emulsionar. La línea de puntos situada en dos niveles, indica el nivel aproximado de virus necesario para inducir la formación de anticuerpos si se emplea una preparación acuosa o si se ha fortificado el antígeno emulsionándolo con aceite mineral. Resulta claro de esas relaciones que las preparaciones de virus de poliomielitis, así como de virus de influenza que puedan contener una cantidad insuficiente de antígeno cuando se usan como preparación acuosa, pueden hacerse eficaces si se emulsionan con aceite mineral. Las flechas sobre las columnas indican los límites viables de la concentración de virus que es posible obtener por medios físicos o químicos. Otros procedimientos que están aún sin explorar de aumentar la masa antigénica antes de que se establezcan los límites de concentración de virus que pueden lograrse, requieren la manipulación del sistema en que tiene lugar la multiplicación

FIG. 10.—Cantidad de virus necesaria para la preparación de una vacuna no infecciosa.



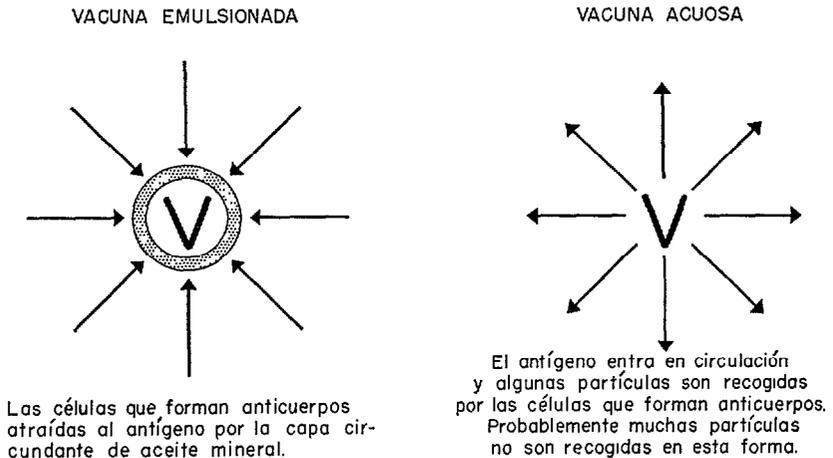
↑ Indica los límites viables de variación de nuevas concentraciones de virus que pueden lograrse por métodos físicos o químicos.

de virus. Así, pues, como un auxiliar de los métodos que proporcionarán una masa antigénica suficiente para una vacuna eficaz, parece que la emulsión con aceite mineral puede ser de la mayor utilidad.

En la Fig. 11 se da un esquema del mecanismo para mejorar la eficacia de las vacunas emulsionadas en aceite mineral. El virus emulsionado en aceite mineral está contenido en la fase acuosa de la emulsión de agua en aceite; por lo tanto el antígeno está rodeado de una fina película de aceite mineral que atrae las células que parecen ser importantes en la formación de anticuerpos. De este modo es más fácil establecer el contacto directo entre el antígeno y las células que forman los anticuerpos que cuando el antígeno está en una preparación acuosa; esta última queda absorbida en la circulación y distribuída de tal modo que algunas partículas son recogidas por las células que forman los anticuerpos y probablemente muchas no son recogidas en esta forma. Por lo tanto, parece que, aparte de crear lo que pudiéramos llamar órgano de formación de anticuerpos en el sitio de la inoculación, se hace una utilización más eficaz del antígeno inyectado.

La eficacia de la utilización del antígeno inyectado aumenta al eliminar del inóculo los constituyentes antigénicos extraños que han caracterizado a la mayor parte de las vacunas de virus preparadas de suspensiones de tejidos. Se ha logrado verificar experimentalmente este aspecto por medio de numerosos sistemas y lo han comprobado también nuestros estudios de vacunas contra el virus de la influenza y de vacunas contra

FIG. 11.—Relación entre las células que forman anticuerpos y el virus emulsionado en aceite mineral o el virus en solución acuosa.



también

Los nódulos linfáticos regionales representan un sitio de actividad de los anticuerpos en ambos casos.

el virus de la poliomielitis, emulsionadas con coadyuvantes de aceite mineral. La Fig. 12 muestra en forma esquemática que es posible el contacto directo de las células que forman anticuerpos con las partículas de virus, con suspensiones de virus relativamente puro en fluido de cultivo de tejidos; mientras que con una mezcla de virus y otras partículas en suspensiones de tejido crudo se establece una competencia entre el virus específico y las otras partículas por cabida en el sistema de formación de anticuerpos.

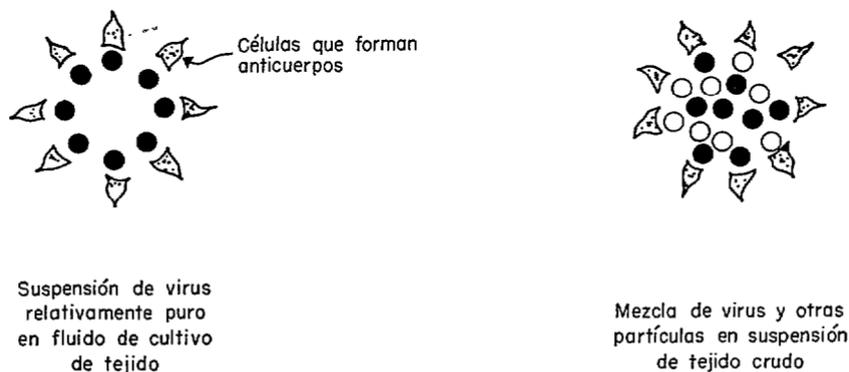
Además de que, con la emulsión, se aumenta la eficacia de la utilización del antígeno inyectado, el aumento de los niveles de anticuerpos brinda una ventaja, ya que no pueden obtenerse fácilmente con el antígeno acuoso, además de la ventaja de una persistencia mayor de los anticuerpos. El que puedan utilizarse o no estas ventajas, dependerá de que continúen siendo favorables las observaciones clínicas subsiguientes a la inoculación de emulsiones preparadas con reactivos purificados.

PERSISTENCIA DE LA INMUNIDAD CLÍNICA

Si se supone que la inmunidad clínica está relacionada, en parte, con el nivel de anticuerpos del suero, es lógico suponer que el intervalo durante el cual se encuentran presentes los anticuerpos en una cantidad que excede del nivel imprescindible, determinará el período de persistencia de la inmunidad. *A priori*, parece que la forma de patogénesis de la enfermedad dada, determina el nivel de anticuerpos necesarios para que prevalezca un estado de inmunidad.

Sobre esta base, las representaciones esquemáticas contenidas en la Fig. 13, tratan de indicar la diferencia del nivel de anticuerpos necesarios para una enfermedad en la que el virus es transportado por la corriente sanguínea al sistema nervioso central, o que invade

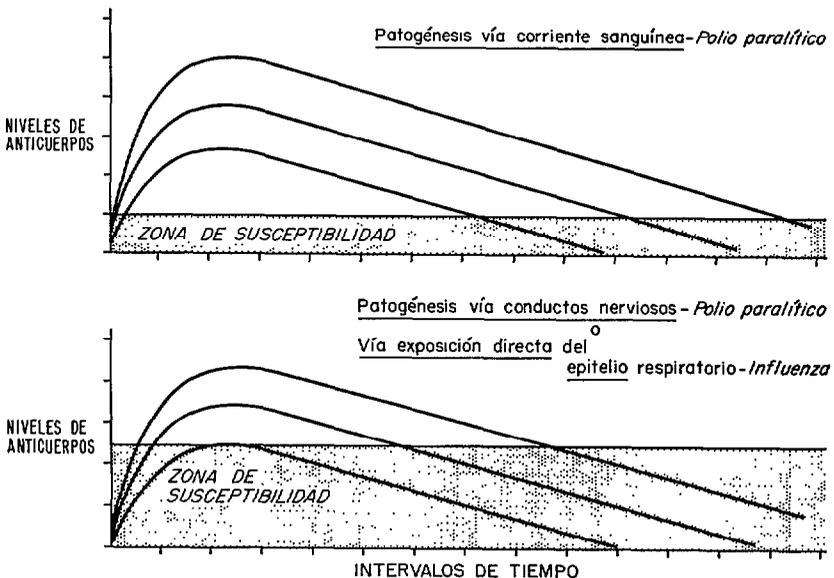
FIG. 12.—Mecanismo de interferencia con la formación de anticuerpos de un virus específico, ocasionada por la presencia de antígenos de tejido extraño.



directamente las células susceptibles del aparato respiratorio en la influenza, o del sistema nervioso en la poliomielitis. Si la patogénesis de la poliomielitis parálitica tiene lugar por vía de la corriente sanguínea, se necesitarán cantidades relativamente pequeñas de anticuerpos para interceptar el virus antes de la invasión del sistema nervioso central. Por otra parte, si el virus de la poliomielitis es transportado desde el punto de entrada al sistema nervioso central directamente por conducto de los nervios es necesaria la presencia de niveles de anticuerpos más altos en la circulación de la sangre, en cantidad suficiente para que afluyan a los canales perineurales y quizás intercepten la invasión del virus en esa forma.

La patogénesis de la influenza en relación con la forma en que pueden resultar eficaces los anticuerpos se semeja al último ejemplo relativo a la poliomielitis. El nivel de anticuerpos del suero tendría que ser suficientemente elevado para encontrarse presente en concentraciones apropiadas en las secreciones nasales, como ha demostrado el Dr. Francis, y únicamente así puede servir para interceptar el establecimiento de la infección y de la enfermedad. Si la persistencia de la inmunidad clínica está relacionada con el grado de persistencia de los anticuerpos del suero, se desprende también, por lo que se conoce sobre el índice de reducción de los anticuerpos subsiguiente a la inmunización, que la afectaría el nivel al cual se elevaron inicialmente los anticuerpos. Por lo tanto, sería posible predecir la probable duración de la inmunidad estudiando el nivel de

FIG. 13.—Persistencia de la inmunidad clínica en relación con el grado de persistencia del anticuerpo.



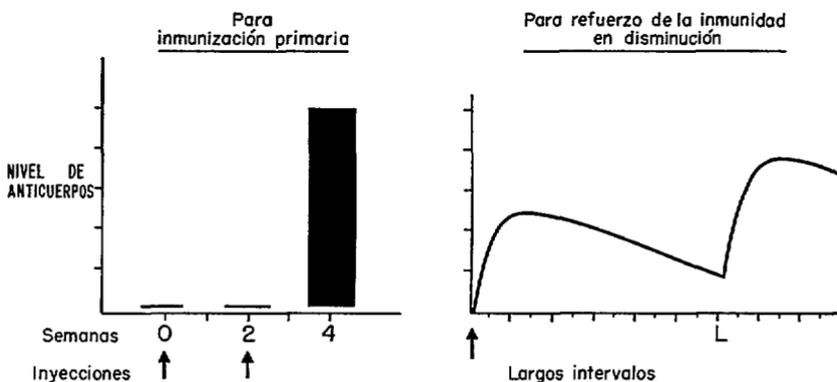
elevación de los anticuerpos y el curso general de su reducción en un período de meses después de la inoculación.

Aunque se ha supuesto que la persistencia de la inmunidad se relaciona con la presencia de los anticuerpos circulantes, es bien sabido que, una vez que una persona ha estado expuesta a un antígeno especial, en una ocasión subsiguiente reaccionará de manera mucho más rápida con una gran abundancia de anticuerpos y lo hará así en respuesta a cantidades mucho menores de antígenos que en la primera exposición.

El Dr. Colin MacLeod, en su discurso presidencial ante la Asociación Americana de Inmunólogos en 1952, presentó una interesante teoría para explicar la presencia o ausencia de una inmunidad de toda la vida, sobre la base de la duración del período de incubación de la enfermedad dada. Manifestó que se impedirá el segundo ataque de la enfermedad, aun en ausencia de anticuerpos neutralizantes en el momento de la exposición, si el período de incubación excede de los tres a siete días necesarios para la respuesta de la "reactivación" al segundo estímulo antigénico. Sugiere también que la causa del período relativamente corto de inmunidad a enfermedades tales como el resfriado común y la influenza, puede ser la reducción del nivel de anticuerpos con un regreso al estado de relativa susceptibilidad, la que no es reforzada con la rapidez necesaria por la nueva exposición debido a la brevedad del período de incubación. Si este fenómeno puede ser eficaz o no para producir lo que parece ser una inmunidad de toda la vida a la poliomielitis y puede afectar la persistencia de la inmunidad subsiguiente a la inmunización primaria artificial, no se ha determinado aún.

Sin embargo, en el curso de nuestros estudios sobre vacunas contra la poliomielitis, tanto en animales de experimentación como en seres humanos, hemos reunido información que indica que pueden inducirse niveles considerables de anticuerpos si se administran inoculaciones múltiples para inmunización primaria y además que en la rama de decli-

FIG. 14.—Ilustración del efecto de la reactivación.



nación de la curva de anticuerpos que indica la disminución de la inmunidad, la inoculación de cantidades relativamente pequeñas de antígeno es capaz de producir niveles muy considerables de anticuerpos. Esto se ilustra en forma esquemática en la Fig. 14. Al parecer, en la poliomiелitis el efecto de la reactivación, con el coadyuvante de aceite mineral o sin él, puede servir de medio para aumentar la eficacia de la inmunización primaria, así como para reforzar la inmunidad que va desapareciendo. Por lo tanto, la poliomiелitis en otro respecto semeja otras enfermedades que se controlan ahora eficazmente por medio de la inmunización activa empleando toxoides o bien otros antígenos no infecciosos.

OBSERVACIONES FINALES

He tratado de presentar en forma esquemática y quizás excesivamente sencilla, la forma en la cual los bien establecidos principios de la inmunología pueden aplicarse a la preparación de agentes inmunizantes activos para el control de la influenza y de la poliomiелitis. Las pruebas experimentales que han permitido la presentación de las ilustraciones han sido publicadas en parte, pero estos diagramas contienen muchos datos no publicados.

Durante mucho tiempo, la cuestión no ha sido saber lo que se necesita hacer para elaborar un agente inmunizador contra la poliomiелitis, *sino más bien en qué forma puede realizarse esto*. La respuesta a la primera cuestión la tenemos desde hace mucho tiempo en las ciencias de la inmunología y la epidemiología. La respuesta a la segunda cuestión se obtendrá por medio de la aplicación de los bien establecidos principios de esas ciencias. Utilizando la experiencia acumulada en el estudio de otras enfermedades en las que se han realizado grandes adelantos, se activará la solución de los problemas pendientes. Pero la solución del problema de la poliomiелitis se logrará únicamente mediante una síntesis de los procedimientos del investigador de laboratorio en los campos inmediatos y relacionados del investigador clínico y del epidemiólogo.