

TENDENCIAS RECIENTES EN LA VACUNACION CONTRA VIRUS DE LAS VIAS RESPIRATORIAS ¹

D. A. J. Tyrrell, M.D., F.R.C.P.²

El primer virus de influenza se recobró de un hombre en 1933, y a partir de esa fecha se han hecho numerosas tentativas de vacunar contra este virus y otros de las vías respiratorias. Ascenden a millones las dosis de vacuna viva o muerta, preparada con virus reproducido en embrión de pollo. Los resultados de la administración de esta vacuna han sido evaluados por grupos que merecen crédito, tales como el Comité de Vacunas contra el Virus de Influenza y otros de las Vías Respiratorias, del Consejo de Investigaciones Médicas, y la Junta Epidemiológica de las Fuerzas Armadas de los Estados Unidos de América; sin embargo, en comparación con la poliomielitis, por ejemplo, son relativamente pocas las personas vacunadas. En años recientes, a partir del descubrimiento de los adenovirus en 1953, se han identificado muchos más virus que causan enfermedades respiratorias y que en la actualidad se pueden cultivar en el laboratorio. Varias empresas comerciales y grupos científicos han tratado de producir vacunas protectoras contra esos virus y, si bien se ha experimentado algún progreso, han sido tantas las contrariedades que todavía no se ha logrado ningún producto clínicamente útil. Por consiguiente, este trabajo tiene por objeto exponer los requisitos generales para la producción y empleo de estas vacunas, y luego se concentra en las dificultades surgidas con respecto a las vacunas contra el virus de la influenza y cómo se están venciendo. Otra finalidad es la de examinar las dificultades todavía mayores en la elaboración de vacunas contra los virus de las vías respiratorias.

Algunos factores básicos

Multiplicidad de virus

Investigaciones recientes han demostrado claramente que las enfermedades agudas de las vías respiratorias se deben a numerosos virus distintos, los más importantes de los cuales se presentan en el cuadro 1. Los casos mortales son poco comunes, pero varios causan trastornos que incapacitan al

individuo afectado durante días o semanas y, a veces, lo obligan a hospitalizarse. Estos virus son: a) virus de influenza A y B; b) adenovirus en los niños y en comunidades tales como los campos de contratación de trabajadores y los pensionados; c) virus paragripales, tipos 1, 2 y 3 en niños pequeños y tipo 1 en adultos; d) virus sincicial de las vías respiratorias, causa principal de la bronquiolitis de los lactantes y causa ocasional de neumonía en los ancianos. Todos estos virus causan afecciones leves de las vías respiratorias superiores, que prácticamente constituyen las únicas enfermedades debidas a: e) rinovirus en individuos norma-

¹ Este es el noveno artículo en español de la serie que se publicó en inglés en el *Brit Med Bull* 25(2), 1969. Se reproduce aquí con la autorización de dicha revista. El primer artículo apareció en el *Boletín* de noviembre de 1972.

² Consejo de Investigaciones Médicas, Unidad de Investigaciones del Resfriado Común, Hospital de Harvard, Salisbury, Wiltshire, Inglaterra.

CUADRO 1—Algunos virus relacionados con enfermedades agudas de las vías respiratorias.

Virus		Células huésped susceptibles	Enfermedad causada
Grupo	Tipo		
Mixovirus (que contienen ARN; lábiles en éter)	Influenza A y B	Embrión de pollo; riñón de mono, ternero y otros	Influenza; neumonía; resfriado común
	Paragripal 1,2, 3 y 4	Riñón de mono; embrión de pollo (Tipos 1 y 2)	Neumonía; crup (en lactantes); influenza; resfriado común
	Sincicial de las vías respiratorias	Estirpes celulares malignas; riñón de mono; CCDH	Bronquitis en lactantes; enfermedades menores
Adenovirus (que contienen ADN; estables en éter)	Tipos endémicos 1, 2, 5 y 6; Tipos epidémicos 3,4, 7,14 y 21.	Estirpes celulares malignas; riñón de mono primario; riñón humano; CCDH	Enfermedades respiratorias endémicas en los lactantes; brotes de ERA o catarro febril y fiebre faringoconjuntival; neumonía ocasional.
Picornavirus (que contienen ARN; estables en éter)	Rinovirus (más de 90 serotipos)	Riñón de mono (solo cepas M); riñón de embrión humano; CCDH	Resfriado común; bronquitis ocasional

Siglas:

ERA—Enfermedad respiratoria aguda
CCDH—Cepas de células diploides humanas

les, y f) enterovirus, causa ocasional de faringitis febril.

Multiplicidad de serotipos

Todos estos virus, salvo el sincicial, existen en una multiplicidad de serotipos. Los virus de influenza A y B suelen cambiar en forma progresiva de un año a otro, con una repentina alteración radical de la influenza A al comienzo de cada pandemia. Los demás virus parecen más estables, y en el curso de muchos años se recobran una y otra vez virus casi idénticos. Sin embargo, para ejercer un efecto apreciable sobre los segmentos pertinentes de la enfermedad se necesitaría preparar vacunas contra los tipos 1, 2 y 3 de virus paragripales, tipos 3, 7, 14 y 21

de adenovirus (1, 2 y 5 con respecto a los lactantes y niños pequeños), y también contra el virus sincicial de las vías respiratorias. Para reducir la frecuencia de la enfermedad tendrían que incluirse, además, varios enterovirus y serotipos de rinovirus que se aproximan a 100.

Producción de antígeno

Las vacunas contra el virus de influenza en realidad nunca resultaron prácticas hasta que el virus se propagó en la cavidad alantoidea del embrión de pollo. Hasta ese momento el pulmón de ratón era la única fuente de antígeno, pero en la actualidad se producen en huevos grandes cantidades de virus casi sin contaminación y que se puri-

fican aún más mediante la centrifugación. De todas maneras, la mayoría de los “nuevos” virus de las vías respiratorias no pueden cultivarse en huevos y se multiplican solo en cultivo tisular. En el caso de los rinovirus, es particularmente difícil obtener una cantidad suficiente de células apropiadas; solo unos cuantos rinovirus, las cepas M, proliferan en células de riñón de mono; la mayoría de los restantes se multiplican en cepas de células diploides humanas, pero estas no resultan todavía aceptables de un modo general para la preparación de vacuna de uso humano y en todo caso no producen títulos de virus particularmente elevados. Se han adaptado virus paragripales al embrión de pollo, pero no se reproducen tan bien como los de influenza y por eso algunos investigadores consideran mejor preparar vacunas a base de líquidos de cultivo tisular. Aun en el caso de que un virus proliferare relativamente bien en cultivo tisular, la cantidad de antígeno en los líquidos es, a menudo, demasiado reducida para estimular anticuerpos si se administra sin concentración. Así que, con respecto a numerosos virus, es necesario elaborar un proceso nuevo de concentración y purificación o modificarlo.

Estimulación de la inmunidad

En el caso de la mayoría de los grupos de virus de las vías respiratorias, se ha demostrado que después de la infección aparecen anticuerpos neutralizantes específicos en la circulación y el paciente adquiere resistencia a la reinfección. Por ello se ha concluido que, si después de la vacunación aparecen anticuerpos circulantes, el sujeto resistirá la infección. Pero ahora los conceptos van cambiando. Hace años Fazekas de St. Groth y Donnelley (1) observaron que los ratones vacunados por vía parentérica estaban menos protegidos de la infección intranasal de virus de influenza que los que recibían el estímulo antigénico por vía respiratoria. Esta especie de inmunidad local

se denominó “potenciación patotópica”, pero aunque de momento no se confirmaron los resultados, muchos de los que colaboraron en la vacunación creyeron que el anticuerpo protector verdadero era el que lograba introducirse en la superficie del epitelio de las vías respiratorias.

Hace poco se demostró que existe una subdivisión separada del sistema inmunitario que se relaciona con el anticuerpo que contienen las secreciones. Se trata de una especie de IgA con un coeficiente de sedimentación más elevado (11s) que el del tipo más común de IgA en el suero (7s), y que difiere de él en que posee otro componente antigénico denominado la porción T (2). La IgA 11s, al parecer, se sintetiza de nuevo en la mucosa de las vías respiratorias en lugar de ser transportada desde el suero (3); mediante la técnica de la inmunofluorescencia se han detectado las células productoras de anticuerpos. Además, se ha comprobado que existe una correlación mejor entre la resistencia a la infección de influenza, parainfluenza y rinovirus y la presencia de anticuerpos específicos en las secreciones nasales que la que se observa con la presencia de anticuerpos en el suero (4, 5). En realidad, voluntarios que habían recibido virus vivo de parainfluenza tipo 1 por vía intranasal mostraron resistencia a la reinfección, y todos poseían anticuerpos nasales. En cambio, los que habían recibido una vacuna de virus muerto no quedaron protegidos si bien todos ellos acusaban títulos elevados de anticuerpos circulantes (5). Por otro lado, una vacuna viva de adenovirus tipo 4, que se multiplica en el tubo digestivo inferior, previno eficazmente la infección natural de las vías respiratorias superiores, sin duda porque, tal como lo hace la vacuna muerta, indujo la formación de anticuerpos circulantes (6).

Por último, se ha observado que la vacuna muerta, que produce títulos bajos de anticuerpos circulantes si se inyecta por vía parentérica, puede ocasionar, en realidad,

graves formas de infección a los sujetos. Así, pueden presentarse erupciones asombrosas o afección grave de las vías respiratorias inferiores como en los niños inmunizados con vacuna antisarampionosa muerta y luego expuestos a la enfermedad³. Las vacunas muertas pueden intensificar la gravedad de la afección de las vías respiratorias producida por virus sincicial de las vías respiratorias (7) y también del *Mycoplasma pneumoniae*.

Por lo tanto, es evidente que las vacunas contra los virus de las vías respiratorias no serán eficaces salvo que induzcan la formación del tipo de anticuerpo necesario en el lugar apropiado.

Vacunas contra virus específicos de las vías respiratorias

En esta sección se examina brevemente el estado de las vacunas contra ciertas infecciones víricas de las vías respiratorias. Para mayor información sobre el tema el lector puede consultar tres publicaciones recientes (8-10).

Virus de influenza

Las primeras vacunas contra los virus de las vías respiratorias fueron las antigripales, la primera de ellas se introdujo hace más de 20 años. Su uso está autorizado en muchos países y numerosas empresas farmacéuticas las fabrican; pero las epidemias de esta enfermedad continúan en todo el mundo, principalmente porque al aparecer un nuevo serotipo, este se propaga a otros países antes de que la correspondiente vacuna pueda elaborarse, a pesar de que la OMS intensifica la detección y distribución de virus en la mayor medida posible. Un grupo de Ann Arbor, Michigan, EUA, ha sugerido que, mediante la administración de una vacuna que incluyera una serie de serotipos viejos

y nuevos, se podría inducir una inmunidad básica contra cepas futuras de influenza A; se alegó que los antígenos menores de los primeros años se convertirían, con las adaptaciones pertinentes, en los antígenos principales en los virus de años posteriores. Sin embargo, estas vacunas polivalentes tuvieron escaso valor práctico en 1957 cuando se manifestó la influenza A2, y en la actualidad se sigue la práctica de incluir las cepas víricas más recientes en las vacunas. Aun cuando el serotipo de virus no cambie demasiado entre una epidemia y otra, es preciso administrar todos los años vacunas salinas para mantener los niveles de anticuerpos. No se considera que los gastos y molestias inherentes justifiquen el empleo sistemático de estas vacunas en la población general. Ahora bien, se administran vacunas a individuos especialmente expuestos al riesgo de graves secuelas de la infección, tales como los que padecen enfermedades crónicas de las vías respiratorias y cardiopatías. También puede ser muy conveniente vacunar a ciertos grupos —médicos y enfermeras— que en realidad corren gran riesgo de contraer la infección, así como otros que viven en internados (11) y otras instituciones en que puede registrarse una incidencia elevada de la enfermedad, con la consecuente desorganización. Las recomendaciones oficiales suelen variar muy poco de un país a otro y de una época a otra (12).

Para reducir la cantidad de virus necesario, y favorecer y mantener el título de anticuerpos producidos, hay que combinar las vacunas con coadyuvantes; las combinaciones de aceite mineral, a menudo conocidas como coadyuvante incompleto de Freund, han ofrecido resultados particularmente satisfactorios para este propósito. En un ensayo, los virus incorporados en una emulsión coadyuvante indujeron títulos diez veces mayores que los provocados por la correspondiente vacuna salina, y estos títulos se mantuvieron por lo menos durante un año. Algunos investigadores han logrado

³ Véase el trabajo del Dr. J. A. Dudgeon "Vacunas antisarampionosas" publicado en el *Boletín* 73(5): 401-413, 1972.

resultados menos satisfactorios (13-16). En teoría, hay ciertas objeciones a la administración de hidrocarburos parafínicos, sujetos a poco o ningún metabolismo en el organismo y cuya actividad poderosa como coadyuvantes puede estimular anticuerpos contra sustancias de grupos sanguíneos u otros antígenos tisulares (17); pero un estudio prolongado y completo no ha revelado indicación alguna de posibles trastornos alérgicos o de otra naturaleza después de administrar vacunas con coadyuvante de aceite (18). No obstante, han surgido dificultades de orden práctico en el sentido de que en el punto de la inyección, se han manifestado nódulos, abscesos estériles y, de vez en cuando, edema extendido. Si bien la incidencia de estas reacciones significativas es de uno por varios miles, no es aceptable.

Es indudable la necesidad de nuevos estudios. Investigadores de los EUA han propuesto el empleo de un coadyuvante (coadyuvante 65) basado en un aceite vegetal metabolizado (19). También se han sugerido emulsiones múltiples (20) en que se dispersa una emulsión de aceite de parafina en una fase acuosa. A pesar de que no se ha informado de efectos adversos de estas preparaciones, y de que la emulsión múltiple constituye un coadyuvante eficaz en el hombre (cuadro 2), hay que recordar que en la experiencia reciente de la Gran Bre-

taña con vacuna de aceite mineral no se observaron reacciones hasta que el total de personas vacunadas llegó alrededor de un millón.

Los trabajos recientes sobre la purificación y fraccionamiento de virus han sugerido otros procedimientos para mejorar las vacunas. La ultracentrifugación de zona es una técnica que hoy puede aplicarse en gran escala a los virus de influenza y permite elaborar unas preparaciones casi exentas en su totalidad de proteínas del huésped (21). El virus también puede desdoblarse con solventes tales como el éter (22), o con detergentes como el sulfato de dodecilo sódico (SDS) (23). Este desdoblamiento elimina la propiedad tóxica del virus que produce fiebre, y limita así la cantidad de antígeno que puede administrarse en una inyección (24). Además, permite que la hemaglutinina que contiene el antígeno superficial específico se separe del antígeno interno que contiene ARN y no es inmunógeno. Sin embargo, ha resultado difícil aplicar estos métodos a la fabricación en gran escala, y todavía otros virus han demostrado variaciones en su susceptibilidad a los agentes "desdobladores" y su estabilidad en ellos.

Los antígenos de hemaglutinina estimulan reacciones de anticuerpos en los adultos y niños (25), pero no se ha demostrado toda-

CUADRO 2—Efectos de varios coadyuvantes sobre la reacción de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación a la vacuna contra la influenza A, administrada por vía intramuscular. (Resultados inéditos comunicados por cortesía del Dr. T. M. Pollock y el Comité sobre Vacunas contra la Influenza y otros Virus de las Vías Respiratorias, Consejo de Investigaciones Médicas.)

Ensayo	Vacuna	Proporción, un año después, de sujetos que mostraron aumento de anticuerpos	Título de la media geométrica
A	Acuosa	15/31 ^a	81.6
	Coadyuvante 65	27/37	146.2
B	Acuosa	24/42	97.7
	Emulsión múltiple	38/44	213.8
	Emulsión de aceite patrón	28/42	154.9
	Ninguna	0/41	25.1

^a En la columna 3, los numeradores representan los resultados positivos, y los denominadores el número de sujetos ensayados.

vía que confieran protección. En general, los antígenos purificados ofrecen menos probabilidades que los antígenos impuros de producir reacciones adversas cuando se preparan con coadyuvante de aceite. Ahora bien, es posible que la reacción inmunógena a la hemaglutinina no sea favorecida por los coadyuvantes; Davenport, Hennessy y Askin (26) observaron que el fosfato de aluminio no mejoraba la respuesta de anticuerpo a la hemaglutinina en el hombre, como lo hacía en el ratón.

En la URSS se han venido utilizando, desde hace unos años, virus vivos atenuados que se administran en forma de pulverización intranasal para vacunar contra la influenza. Isaacs y Roden (27) se refirieron a los primeros trabajos sobre estas vacunas. Los investigadores rusos atenúan el virus mediante series de pases en embrión de pollo, y el grado de atenuación se determina mediante la administración de virus a grupos de voluntarios. En general, se consideran satisfactorios los virus que producen menos de un 2% de reacciones febriles e infectan a una proporción considerable de voluntarios. Aunque se han administrado a muchos millones de sujetos, estas vacunas no son de uso general en la URSS, y su eficacia es todavía objeto de discusión. Los recientes ensayos controlados parecen indicar que los virus pueden reducir la incidencia de influenza clínica hasta una tercera o cuarta parte de la que se observa en los testigos no vacunados (28) si bien se produjeron bajos títulos de anticuerpos circulantes (29). Un problema de consideración es el de producir y seleccionar cepas debidamente atenuadas. Se ha afirmado que los virus quedan atenuados en su totalidad después de pases múltiples en huevo (30), pero en estudios recientes efectuados en la Unidad de Investigaciones sobre el Resfriado Común, Salisbury, la virulencia de tres cepas, para el hombre, parecía invariable después del 30° pase en huevo (31). Se afirma también que las cepas de vacuna deberían ser resistentes

a los inhibidores, pero los resultados de experimentos decisivos sobre esta cuestión no se han publicado aún.

En fechas posteriores se observó que las cepas adaptadas a bajas temperaturas resultaban atenuadas para los ratones (32) y para los niños (33), quienes al parecer experimentan graves reacciones si se les administra un virus apropiado para los adultos. El procedimiento actual ruso de evaluación de los virus vivos (30) dura un año, desde que comienza el estudio de una cepa hasta su empleo definitivo como vacuna; además, los investigadores rusos utilizan concentraciones bastante fuertes de líquido alantoideo. Estos dos factores dificultarían, con las técnicas actuales, la producción de vacunas para una población ante una pandemia debida a una "nueva" cepa de virus de influenza. Los experimentos preliminares sugieren la posibilidad de que una cepa "antigua" de influenza (AO) confiera cierta protección contra una cepa actual (A2) si se administra en el momento de una epidemia, seguramente porque induciría la producción de interferón (34). De otro modo, como en el caso de la vacuna muerta, es preciso utilizar una cepa que se aproxime antigénicamente a la que causa la epidemia (12).

No cabe duda que el problema requiere nuevos estudios. Un ensayo reciente realizado en Gran Bretaña, demostró que se podía proteger casi en su totalidad a voluntarios contra una cepa vacunal de influenza B mediante dos vacunaciones a un intervalo de tres semanas y que esta protección se mantenía en medida considerable después de siete meses. La vacuna empleada en ese ensayo (35) consistía en líquido de huevo diluido 10,000 veces, con lo cual su empleo resultaría muy económico. No obstante, otros estudios han demostrado que en alguna ocasión el virus causa reacciones que impiden la aceptación de la vacuna para su empleo común. De todas maneras, se han ampliado los trabajos y se ha demostrado (cuadro 3) que una dosis de vacuna viva

CUADRO 3—Efecto de las vacunas vivas y muertas contra la influenza, juzgadas por la reacción de anticuerpos y por la inmunidad a la infección de virus vivo, cepa B/Inglaterra/13/65 (31).

Vacuna	Vía	Respuesta cuádruple o mayor de anticuerpos a la vacuna	Prueba de laboratorio de la infección después de la confrontación (aislamiento de virus, aumento de anticuerpos o ambos)
Tipo B viva	Intranasal	23/45 ^a	1/40 ^a
Tipo B muerta por formol	Intramuscular	32/45	6/41
Tipo B muerta por calor	Intranasal	5/23	6/23
Tipo A2 muerta por formol	Intramuscular	1/22	11/21

^a En las columnas 3 y 4 los numeradores representan los resultados positivos, y los denominadores el número de sujetos ensayados.

administrada por vía intranasal, al parecer, es más eficaz en la protección contra los efectos de una dosis posterior de vacuna viva que una dosis de vacuna muerta administrada por vía intramuscular (36).

Se viene observando interés en la posibilidad de estimular la producción de inmunidad local sin reacciones mediante la administración intranasal de vacuna muerta, procedimiento que induce la formación de anticuerpos locales (37). En una epidemia se observó que la vacuna muerta administrada por vía intranasal prevenía la enfermedad, si bien la proporción de virus administrada por esta vía fue igual al inoculado por vía parentérica (38). Este procedimiento ha recibido buena acogida pero es preciso confirmar las observaciones particularmente porque los primeros investigadores llegaron a la conclusión de que la vacuna muerta administrada por vía intranasal producía muy poco estímulo antigénico (39). Asimismo deben considerarse los peligros posibles tales como la sensibilización del aparato respiratorio.

A medida que se introducen más métodos de vacunación contra la influenza surge la necesidad de calcular su valor relativo. Si bien es claro que la concentración de anticuerpos en el suero es una base insatisfactoria para ello, es muy posible que la resistencia a la confrontación con una cepa

atenuada pueda utilizarse para planificar ensayos sobre el terreno en gran escala. Se ha observado que la neuraminidasa presente en la superficie del virus de influenza se comporta como un antígeno distinto del de la hemaglutinina. Se han hallado en sueros humanos, después de infecciones o de la vacunación con virus de influenza, anticuerpos antineuraminasa (40), y que estos anticuerpos producidos en animales evitan la liberación de virus de las células y limitan la infección en cultivos (41) y en animales (42). Hay que determinar la importancia de este factor en la vacunación humana.

Por último, se abriga la esperanza de que se obtendrá un serotipo nuevo de virus de influenza A en el laboratorio antes de que cause una epidemia. Esto se trató de hacer con anticipación, pero sin éxito, mediante la selección de variantes de cepas corrientes, tratándolas con suero o pases en animales inmunizados (43). En estos últimos años se han recobrado virus de influenza A de especies de aves cada vez más numerosas, así como de equinos; uno de los virus equinos se parece al de la pandemia ocurrida a fines del siglo pasado, y un virus de pavo se asemeja al de influenza A2 (44). Los estudios serológicos en el hombre indican que la pandemia de 1918 se debió, según parece, a un virus semejante al de la influenza porcina (45). Es posible que cuando aparezca el

próximo serotipo de influenza A, radicalmente nuevo, habrá surgido por transmisión de una especie animal o por la combinación entre una cepa humana y animal; por consiguiente, podría ocurrir que fuera antigénicamente análogo a un virus de influenza animal ya disponible en el laboratorio. La vacunación con virus de influenza equina inactivado, adaptado a huevos, puede estimular anticuerpos de influenza A2 (46, 47) y el virus equino vivo infecta al hombre (48). Se ha observado en ratones una protección heterotípica entre distintas cepas de influenza A (49). Estos fenómenos pueden todavía aprovecharse para acelerar y simplificar la producción de vacuna, en particular frente a la nueva epidemia de influenza.

Adenovirus

Poco después de descubrirse los adenovirus se observó que los de tipo 4 podían propagarse en células de riñón de mono e inactivarse con formol. Este antígeno, administrado por vía intramuscular, estimuló los anticuerpos, y las vacunas resultaron casi totalmente protectoras contra la infección durante las grandes epidemias en cuarteles de los EUA (50). Estos resultados ofrecieron grandes esperanzas, pero desde aquella fecha la situación se ha hecho cada vez más difícil. En primer lugar, las vacunas preparadas en escala comercial bajo un control más estricto, demostraron ser antígenos más bien débiles y no se observó protección (51, 52). En segundo lugar, resultó que los virus que se habían adaptado a células de riñón de mono habían adquirido todos o algunos de los genomas del virus SV40, que causa tumores en los cricetos lactantes; y después se descubrió que tipos epidémicos de adenovirus —tipos 3 y 7— causaban tumores en estos animales (53).

Los primeros experimentos revelaron que los adenovirus adaptados a células de riñón de cerdo podían utilizarse para preparar vacunas vivas atenuadas, administradas por

las vías respiratorias superiores, pero en la actualidad estas vacunas no son aceptables (54). No obstante, un adenovirus de tipo 4 sometido a pases en células de embrión humano, y de seguro no muy modificado, se multiplica en el intestino sin causar síntomas, siempre que se administre en pequeñas dosis en cápsulas con revestimiento entérico (55). Además, se induce el anticuerpo circulante, y los vacunados adquieren resistencia a la infección de las vías respiratorias en condiciones experimentales y epidémicas. La vacuna sigue siendo objeto de estudio, pero tal vez sea difícil determinar sus efectos mediante pruebas de laboratorio en una comunidad en que estén presentes las cepas naturales y vacunales (56).

La observación de que los antígenos solubles de adenovirus tipo 1, administrados por vía parentérica, inducen anticuerpos neutralizadores circulantes ha abierto otro posible campo de investigación (57); en la actualidad ya se ha obtenido el antígeno "hexon" de adenovirus tipo 5 en estado químicamente puro y cristalino (58) y es posible que en el futuro se utilice este material para vacunar. El problema de la vacunación contra los adenovirus es en parte de carácter epidemiológico, en el sentido de que solo ocurren epidemias con regularidad en cuarteles militares u organizaciones parecidas. Estas pueden combatirse con facilidad empleando las vacunas, pero no es probable que se aplique la vacunación con virus intacto salvo que de común acuerdo se llegue a la conclusión de que este virus no supone ningún riesgo de causar tumores en el hombre.

Virus paragripales

Bajo la Junta de Elaboración de Vacunas, EUA, se han llevado a cabo considerables esfuerzos encaminados a producir vacunas de virus gripales tipos 1, 2 y 3 proliferados en cultivo tisular. Esta labor ha sido, por lo menos en parte, satisfactoria en el sentido de que se han estimulado anticuerpos, y que

hay pruebas limitadas de que protegen a los lactantes y niños contra infecciones graves subsiguientes derivadas de estos organismos (7). Los resultados y las pruebas de la vacuna de tipo 1 en voluntarios adultos ya se han mencionado en la página 227. Se han utilizado vacunas paragripales de tipo 3, en fórmulas de coadyuvantes de aceite contra la septicemia hemorrágica de los bovinos (59). Sin embargo, este síndrome es solo parcialmente vírico, y las vacunas paragripales con coadyuvante de aceite y vivas no han sido ensayadas en el hombre.

Virus sincicial de las vías respiratorias

El virus sincicial de las vías respiratorias ha sido adaptado a cultivos de riñón de mono, pero la producción de una vacuna muerta ha tropezado con considerables dificultades. Esta vacuna, administrada por inyección, no indujo la producción de anticuerpos hasta después de una fuerte concentración (en un estudio, de razón 100), y en ensayos clínicos los sujetos no quedaron protegidos de la infección; y como se indicó en la página 230, algunos de estos sujetos fueron más afectados que si no hubieran recibido la vacuna (60). No se han publicado todavía los detalles completos de este estudio.

En vista de los últimos resultados, parece acertado tratar de preparar una vacuna viva atenuada con este virus. Aunque solo se obtuviera una cepa satisfactoria tendría un gran valor, pues como en el caso de los virus paragripales, es probable que no perdería su eficacia al aparecer un nuevo serotipo. Según parece, se ha atenuado una cepa para adultos mediante el pase en células de riñón de ternero a temperatura reducida, y se espera que resulte satisfactoria para emplearla en los niños (7).

Enterovirus

El virus Coxsackie A21 puede causar el resfriado común, y el virus Coxsackie B y otros pueden ser causa de una serie de enfermedades febriles de las vías respiratorias.

Todos estos virus pueden multiplicarse en cultivo tisular y convertirse en vacunas con los métodos utilizados para preparar la vacuna antipoliomielítica. Sin embargo, no se ha informado de la preparación o ensayo de vacunas de esta naturaleza.

Rinovirus

La mayoría de los rinovirus pueden propagarse en cultivo tisular de células diploides humanas, pero en los primeros experimentos con vacunas se emplearon virus que se reproducen en cultivos celulares de riñón de mono. Los virus se inactivaron con formol y se inyectaron por vía parentérica, e indujeron reacción de anticuerpos. Se observó en los voluntarios que habían recibido vacuna de rinovirus tipo 2 la manifestación de resfriados febriles al confrontarlos con rinovirus vivo de tipo 2, administrado por gotas intranasales, y, sin embargo, no recibieron protección contra los rinovirus de tipo 1A (61). Los niveles elevados de anticuerpos iban acompañados de una reducción de la excreción de virus (62). Algunos experimentos exploratorios con virus vivo demostraron que este ejercía el mismo efecto que el virus muerto cuando se administraba por inyección intramuscular y que producía reacciones clínicas después de la administración intranasal (63). Se han hecho varios experimentos con vacuna viva de administración oral, pero en ninguno de ellos se ha observado un aumento satisfactorio de anticuerpos circulantes, a pesar de haberse administrado el virus en cápsulas con revestimiento entérico (64). En un experimento (65) se empleó, como vacuna oral, virus vivo adaptado a la proliferación a 37° C, pero tampoco se obtuvo una respuesta de anticuerpos satisfactoria; es posible que existan otros factores distintos de la temperatura que inhiben la proliferación del virus (66).

Otros virus

Hace poco se identificaron virus parecidos a los de la bronquitis infecciosa de las aves

como causa de enfermedades de las vías respiratorias superiores del hombre (67-70) pero hasta la fecha no se ha informado de ningún estudio relativo a las vacunas. Al parecer existe una diversidad de tipos antigénicos, y la mayoría de las cepas solo proliferan con facilidad en cultivos de órganos, lo que dificultaría la producción de vacuna.

Vacunas polivalentes

Comúnmente se han utilizado dos o más virus distintos combinados en las vacunas muertas y vivas de influenza, y cada uno de los componentes ha resultado eficaz, siempre que su actividad fuera satisfactoria. En fechas recientes, se han descrito los resultados de estudios sobre vacunas que contenían hasta siete elementos, incluido el *M. pneumoniae* (71). Se detectaron respuestas de anticuerpos contra la mayoría de los componentes, pero los títulos resultaron bajos, y el efecto protector en estudios realizados en niños no reveló significado estadístico. Es evidente que las vacunas contra los rinovirus deberían contener numerosos elementos, tal vez 100, para ejercer cualquier efecto perceptible sobre la frecuencia de enfermedades de las vías respiratorias, y no es de extrañar, pues, que no se haya informado todavía de la preparación de estas vacunas.

Situación actual e investigaciones futuras

Con la posible excepción del caso de los virus de influenza, no se ha demostrado que las vacunas contra enfermedades de las vías respiratorias aporten, en el momento actual, una contribución de importancia a la salud pública.

Ni siquiera en el caso de los virus de influenza se puede obtener una aceptación general de las vacunas eficaces conocidas. Las incomodidades de las vacunas, por lo general administradas por vía parentérica, podrían reducirse mediante el empleo de

preparaciones víricas purificadas y de inyecciones sin aguja. Las vacunas vivas son fáciles de administrar y resultan económicas, pero las reacciones causadas por las cepas empleadas hoy en la Gran Bretaña son demasiado fuertes para que se acepten de un modo general. Además, no existen técnicas de laboratorio bien definidas para atenuar las cepas ni para identificar una cepa de un grado de atenuación apropiado. Se están estudiando cepas adaptadas a temperaturas bajas que pueden ser valiosas, como ocurrió con las vacunas vivas antipoliomielíticas y antisarampionosas.

Cuando surge un problema médico grave relacionado con la infección por un número limitado de virus, como por ejemplo los paragripales y el sincicial de las vías respiratorias, se justifica la continuación de una labor encaminada a encontrar antígenos eficaces y procedimientos de administración, pero hay que proceder con cautela para garantizar que los sujetos reciben protección y no quedan sensibilizados. Las células de las que se obtienen antígenos víricos pueden constituir un factor limitante pero, aunque se obtengan en cantidades pequeñas, tal vez sea posible hallar respuestas definitivas mediante ensayos en voluntarios adultos y un estudio intensivo de las poblaciones susceptibles, como las de asilos de infancia y cuarteles.

Resumen

Se sabe que las enfermedades agudas de las vías respiratorias superiores e inferiores se deben a una multiplicidad de virus, entre ellos los mixovirus (virus de la influenza, parainfluenza y el sincicial de las vías respiratorias), adenovirus, picornavirus, en particular los rinovirus y enterovirus. La resistencia a la infección de estos virus está correlacionada con la presencia de anticuerpos en el suero y las secreciones de las vías respiratorias. Sin embargo, hay muchos serotipos, particularmente de rinovirus y

adenovirus y de virus de influenza que cambian con el transcurso del tiempo.

Se pueden producir virus de influenza en huevos embrionados. El virus muerto en solución salina, administrado por vía parentérica, confiere una protección limitada durante unos meses. Las vacunas con coadyuvante de aceite producen títulos elevados de anticuerpos por un período más prolongado pero las emulsiones de aceite de parafina causan reacciones locales, y el empleo de la emulsión de aceite vegetal no se ha aceptado todavía. Se está investigando, como posible mejor antígeno, el virus purificado y concentrado y las partículas víricas divididas. El virus vivo atenuado, administrado por vía intranasal, confiere protección parcial, pero los métodos de atenuación siguen siendo lentos y meramente empíricos. De todas maneras, si pudiera disponerse de una cepa diluible, se facilitarían el empleo común de la vacuna. La administración local

de vacuna muerta tiene un valor limitado.

Se están estudiando con más detenimiento las vacunas contra los adenovirus de administración oral en cápsulas con revestimiento entérico. Otra posibilidad es la inyección de antígeno vírico purificado. Las vacunas muertas preparadas con virus sincicial de las vías respiratorias aumentó la gravedad del trastorno y no evitó la infección. Las vacunas, también muertas, contra los rinovirus han conferido protección al hombre pero no se han usado en gran escala porque los serotipos son excesivamente numerosos.

Se requieren investigaciones sobre cepas de vacunas atenuadas a un grado más satisfactorio y sobre la preparación de antígenos puros con partículas víricas. En definitiva, solo cabe esperar que se logre protección contra un número limitado de serotipos de virus, seguramente los que ocasionan las enfermedades clínicas más graves. □

REFERENCIAS

- (1) Fazekas de St. Groth, S. y Donnelley, M. *Aust J Exp Biol Med Sci* 28:45, 61, 1950.
- (2) Tomasi, T. B., Jr.; Tan, E. M.; Solomon, A., y Prendergast, R. A. *J Exp Med* 121:101, 1965.
- (3) Butler, W. T.; Rossen, R. D., y Waldmann, T. A. *J Clin Invest* 46:1883, 1967.
- (4) Cate, T. R.; Rossen, R. D.; Douglas, R. G., Jr.; Butler, W. T., y Couch, R. B. *Amer J Epidem* 84:352, 1966.
- (5) Smith, C. B.; Purcell, R. H.; Bellanti, J. A., y Chanock, R. M. *New Engl J Med* 275:1145, 1966.
- (6) Edmondson, W. P.; Purcell, R. H.; Gundelfinger, B. F.; Love, J. W. P.; Ludwig, W., y Chanock, R. M. *J Amer Med Ass* 195:453, 1966.
- (7) Chanock, R. M.; Smith, C. B.; Friedewald, W. T.; Parrott, R. H.; Forsyth, B. R.; Coates, H. V.; Kapikian, A. Z., y Gharpure, M. A. En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, pág. 53. Publicación Científica de la OPS 147, Washington, D.C., 1967.
- (8) Pan American Health Organization (World Health Organization) *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*. Publicación Científica de la OPS 147, Washington, D.C., 1967.
- (9) Organización Mundial de la Salud. *Ser Inf Tec* 408, 1969.
- (10) Hobson, D. En Cruickshank, R. y Weir, D. M., ed. *Modern Trends in Immunology* 2, pág. 53. Butterworths, Londres, 1967.
- (11) Turtle, P. de B. *Practitioner* 200:254, 1968.
- (12) Bradstreet, C. M. P. et al. *Bull WHO* 35:775, 1966.
- (13) Himmelweit, F. *Brit Med J* 2:1690, 1960.
- (14) Forsyth, J. R. L. *J Hyg (Camb)* 65:485, 1967.
- (15) Forsyth, J. R. L. y Russell, E. E. *J Hyg (Camb)* 65:497, 1967.
- (16) Davenport, F. M. *Ann Allergy* 26:288, 1968.
- (17) Forsyth, J. R. L. y Wilson, T. E. *J Hyg (Camb)* 66:1, 1968.
- (18) Beebe, G. W.; Simon, A. H., y Vivona, S. *Amer J Med Sci* 247:385, 1964.

- (19) Woodhour, A. F.; Metzgar, D. P.; Stim, T. B.; Tytell, A. A., y Hilleman, M. R. *Proc Soc Exp Biol Med* 116:516, 1964.
- (20) Herbert, W. J. *Lancet* 2:771, 1965.
- (21) Reimer, C. B.; Baker, R. S.; vanFrank, R. M.; Newlin, T. E.; Cline, G. B., y Anderson, N. G. *J Virol* 1:1207, 1967.
- (22) Hoyle, L. *J Hyg (Camb)* 50:229, 1952.
- (23) Laver, W. G. *Virology* 14:499, 1961.
- (24) Brandon, F. B.; Barrett, C. D., Jr.; Hook, A. E., y Lease, G. O. *Proc Soc Exp Biol Med* 125:683, 1967.
- (25) Davenport, F. M.; Hennessy, A. V.; Brandon, F. M.; Webster, R. G.; Barrett, C. D., Jr., y Lease, G. O. *J Lab Clin Med* 63:5, 1964.
- (26) Davenport, F. M.; Hennessy, A. V., y Askin, F. B. *J Immun* 100:1139, 1968.
- (27) Isaacs, A. y Roden, A. T. *Lancet* 2:697, 1956.
- (28) Slepúškin, A. N.; Bobyleva, T. K.; Russina, A. E.; Vitkina, B. S.; Éllengorn, N. S., y Ždanov, V. M. *Bull WHO* 36:385, 1967.
- (29) Popov, N. V. *Probl Virol* 6:52, 1961.
- (30) Zhdanov, V. M. En *First International Conference on Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases of Man, Washington, D.C., 7-11 November 1966*, pág. 9. Publicación Científica de la OPS 147, Washington, D.C., 1967.
- (31) Beare, A. S.; Bynoe, M. L., y Tyrrell, D. A. *J. Brit Med J* 4:482, 1968.
- (32) Maassab, H. F. *Nature, Londres* 219:645, 1968.
- (33) Medvedeva, T. E.; Alexandrova, G. I., y Smorodintsev, A. A. *J Virol* 2:456, 1968.
- (34) Smorodintsev, A. A. Comunicación personal, 1965.
- (35) Beare, A. S.; Tyrrell, D. A. J.; Hobson, D.; Howells, C. H. L.; Pereira, M. S.; Pollock, T. M., y Tyler, L. E. *J Hyg (Cambridge)* 67:1, 1969.
- (36) Beare, A. S.; Hobson, D.; Reed, S. E., y Tyrrell, D. A. J. *Lancet* 2:418, 1968.
- (37) Waldman, R. H.; Kasel, J. A.; Fulk, R. V.; Togo, Y.; Hornick, R. B.; Heiner, G. G.; Dawkins, A. J., Jr., y Mann, J. J. *Nature, Lond* 218:594, 1968.
- (38) Waldman, R. M.; Mann, J. J., y Small, P. A. Trabajo inédito, 1968.
- (39) Pavilanis, V.; Frappier, A.; Somlo, F.; Boudreault, A., y Claveau, P. *Canad Med Ass J* 79:527, 1958.
- (40) Schild, G. C. y Newman, R. *J Hyg (Camb)* 1969.
- (41) Kilbourne, E. D.; Christenson, W. N., y Sande, M. *J Virol* 2:761, 1968.
- (42) Kilbourne, E. D.; Laver, W. G.; Schulman, J. L., y Webster, R. G. *J Virol* 2:281, 1968.
- (43) Magill, T. P. *J Exp Med* 102:279, 1955.
- (44) Pereira, H. G.; Tumova, B., y Webster, R. G. *Nature, Londres* 215:982, 1967.
- (45) Davenport, F. M.; Hennessy, A. V., y Francis, T., Jr. *J Exp Med* 98:641, 1953.
- (46) Davenport, F. M.; Hennessy, A. V., y Minuse, E. *J Exp Med* 126:1049, 1967.
- (47) Masurel, N. *Nature, Londres* 218:100, 1968.
- (48) Kasel, J. A.; Alford, R. H.; Knight, V.; Waddell, G. H., y Sigel, M. M. *Nature, Londres* 206:41, 1965.
- (49) Schulman, J. L. y Kilbourne, E. D. *J Bact* 89:170, 1965.
- (50) Hilleman, M. R.; Stallones, R. A.; Gauld, R. L.; Warfield, M. S., y Anderson, S. A. *Amer J Public Health* 47:841, 1957.
- (51) Culver, J. O.; Lennette, E. H., y Flintjer, J. D. *Amer J Hyg* 69:120, 1959.
- (52) Seltser, R.; Sartwell, P. E., y Bell, J. A. *Amer J Hyg* 75:112, 1962.
- (53) Rapp, F. *Symp Soc Gen Microbiol* 18:273, 1968.
- (54) Hitchcock, G.; Tyrrell, D. A. J., y Bynoe, M. L. *J Hyg (Camb)* 58:277, 1960.
- (55) Gutekunst, R. R.; White, R. J.; Edmondson, W. P., y Chanock, R. M. *Amer J Epidem* 86:341, 1967.
- (56) Rosenbaum, M. J.; Berry, P. de; Sullivan, E. J.; Edwards, E. A.; Pierce, W. E.; Muldoon, R. L.; Jackson, G. G., y Peckinpugh, R. O. *Amer J Epidem* 88:45, 1968.
- (57) Kasel, J. A.; Huber, M.; Loda, F.; Banks, P. A., y Knight, V. *Proc Soc Exp Biol Med* 117:186, 1964.
- (58) Pereira, H. G.; Valentine, R. C., y Russell, W. C. *Nature, Londres* 219:946, 1968.
- (59) Woods, G. T.; Mansfield, M. E.; Cmarik, G.; Marquis, G., y Segre, D. *Amer J Vet Res* 25:704, 1964.
- (60) Chanock, R. M. Comunicación personal, 1968.
- (61) Scientific Committee on Common Cold Vaccines. *Brit Med J* 1:1344, 1965.
- (62) Mufson, M. A.; Ludwig, W. M.; James H. D., Jr.; Gauld, L. W.; Rourke, J. A.; Holper, J. C., y Chanock, R. M. *J Amer Med Ass* 186:578, 1963.
- (63) Doggett, J. E.; Bynoe, M. L., y Tyrrell, D. A. J. *Brit Med J* 1:34 1963.
- (64) Mascoli, C. C.; Leagus, M. B.; Weibel, R. E.; Stokes, J., Jr.; Reinhart, H., y Hilleman, M. R. *Proc Soc Exp Biol Med* 121:1264, 1966.
- (65) Draper, C. Comunicación personal, 1968.
- (66) Cate, T. R.; Douglas, R. G., Jr.; Johnson, K. M.; Couch, R. B., y Knight, V. *Proc Soc Exp Biol Med* 124:1290, 1967.
- (67) Tyrrell, D. A. J. y Bynoe, M. L. *Brit Med J* 1:1467, 1965.
- (68) Hamre, D. y Proknow, J. J. *Proc Soc Exp Biol Med* 121:190, 1966.
- (69) Almeida, J. D. y Tyrrell, D. A. J. *J Gen Virol* 1:175, 1967.
- (70) McIntosh, K.; Dees, J. H.; Becker, W. B.; Kapikian, A. Z., y Chanock, R. M. *Proc Natn Acad Sci U.S.A.* 57:933, 1967.

(71) Woodhour, A. F.; Sweet, B. H.; Tytell, A. A.; Potash, L.; Stokes, J., Jr.; Weibel, R. E.;

Metzgar, D. P., y Hilleman, M. R. *Amer Rev Resp Dis* 94:350, 1966.

Some Recent Trends in Vaccination against Respiratory Viruses (Summary)

It is now known that acute upper and lower respiratory diseases are due to a multiplicity of viruses, including myxoviruses—*influenza*, *para-influenza* and *respiratory syncytial viruses*; *adenoviruses*; *picornaviruses*—in particular *rhinoviruses*; and also *enteroviruses*. Resistance to infection by these viruses is correlated with the presence of antiviral antibody in the serum and respiratory secretions. However, there are many serotypes, particularly of *rhinoviruses* and *adenoviruses*, and *influenza virus* serotypes change with the passage of time.

Influenza viruses can be produced in embryonated eggs. Killed virus in saline given parenterally gives limited protection for a matter of months. Oil adjuvant vaccines give higher titres of antibody for longer periods, but paraffin oil emulsions give local reactions and vegetable oil emulsion is not yet accepted for use. Purified and concentrated virus and split particles are being investigated as better antigens. Live attenuated virus given intranasally protects partially, but methods of attenuating

are still slow and empirical; but if a strain which could be diluted were available it would make widespread vaccine more practical. Local administration of killed vaccine is of limited value.

Adenovirus vaccines to be given orally as enteric-coated capsules containing live virus are being studied further. Purified virus antigen might be given by injection as an alternative. Killed vaccines made with *respiratory syncytial virus* increased the severity of illness and did not prevent infection. Killed virus vaccines against *rhinoviruses* have been made and have protected man, but they have not been used further because there are too many serotypes.

Research is required on attenuating vaccine strains to a more satisfactory degree and on preparing pure antigens from virus particles. Ultimately we can only hope to protect against a limited number of serotypes of virus, presumably those causing the most serious clinical disease.

Algumas tendências recentes da vacinação contra as viroses das vias respiratórias (Resumo)

Sabe-se hoje que as viroses agudas das vias respiratórias superiores e inferiores são provocadas por inúmeros vírus, inclusive *mixovírus*—*influenza*, *parainfluenza*, *infecção sincicial*, *adenovirose*, *picornaviruses* (particularmente a *rinovirose*) e *enterovirose*. A resistência à infecção por esses vírus está relacionada com a presença de anticorpos no soro da secreção respiratória. Entretanto, há muitos serotipos, principalmente o da *rinovirose*, da *adenovirose* e da *influenza*, que se modificam com o decorrer do tempo.

Pode-se provocar a *influenza* em embriões de ovos. A injeção de vírus mortos em solução salina por via parenteral assegura proteção apenas durante meses. Vacinas auxiliares em solução oleaginosa permitem maior concentração de anticorpos por períodos mais longos.

As emulsões em parafina, porém, provocam reações locais e as emulsões em óleo vegetal não foram ainda aceitas na prática. Estuda-se atualmente o uso de vírus purificados e concentrados e de partículas do mesmo como antígenos mais eficazes. A administração intranasal do germe vivo atenuado assegura proteção limitada. Os métodos de atenuação, entretanto, ainda são lentos e empíricos. Se se dispusesse de um tipo de vírus que pudesse ser diluído, teria o uso da vacina em larga escala resultados mais práticos. O valor da aplicação local da vacina de vírus morto é limitado.

As vacinas de *adenovírus* para administração por via oral sob a forma de cápsulas que encerram o vírus vivo estão sendo estudadas

com mais atenção. Como alternativa, poder-se-ia inocular o antígeno purificado por via intramuscular. Vacinas de vírus mortos aplicadas em caso de infecção sincicial provocaram o recrudescimento do processo, além de não prevenir a infecção. Vacinas de vírus mortos, aplicadas em casos de rinovirose, conferiram imunidade, mas não se insistiu no seu uso porquanto há número excessivo de serotipos.

Quelques tendances récentes en matière de vaccination contre les affections des voies respiratoires (Résumé)

On sait maintenant que les affections graves des voies respiratoires supérieures et inférieures sont causées par une multitude de virus, y compris les myxovirus—virus grippaux, paragrippaux et virus syncytiaux des voies respiratoires; adénovirus, picornavirus—notamment les rhinovirus ainsi que les entérovirus. La résistance à l'infection par ces virus est liée à la présence d'anticorps antiviraux dans le sérum et aux sécrétions des voies respiratoires. Il existe toutefois de nombreux sérotypes, en particulier de rhinovirus et d'adénovirus, et les sérotypes du virus grippal subissent des modifications avec le temps.

Des virus grippaux peuvent être produits dans des oeufs embryonnés. Des virus tués dans un soluté physiologique, administrés par voie parentérale, confèrent une protection limitée pendant un certain nombre de mois. Les vaccins à adjuvant d'huile donnent des titres d'anticorps plus élevés pendant des périodes plus longues; toutefois, les émulsions d'huile paraffinée provoquent des réactions locales et l'emploi des émulsions d'huile végétale n'est pas encore adopté. Des recherches sont en cours sur les virus purifiés et concentrés ainsi que sur les particules fractionnées en tant que meilleurs antigènes. Les virus vivants atténués, administrés par voie intranasale, con-

ferent une protection partielle; toutefois, les méthodes d'atténuation sont encore lentes et empiriques; cependant, si l'on disposait d'une souche qui peut être diluée, un vaccin général deviendrait plus réalisable. L'administration locale d'un vaccin tué n'a qu'une valeur protectrice limitée.

On continue à étudier les vaccins à base d'adénovirus à administrer par voie orale sous forme de capsules kératinisées renfermant du virus vivant. De l'antigène viral purifié pourrait être injecté par voie parentérale comme autre solution possible. Les vaccins tués préparés à partir du virus syncytial des voies respiratoires ont aggravé la maladie et n'ont pas empêché l'infection. Des virus-vaccins contre les rhinovirus ont été produits et ont protégé l'homme, mais ils n'ont plus été employés en raison du fait qu'il existe un trop grand nombre de sérotypes.

Il est nécessaire d'effectuer des recherches en vue d'atténuer les souches de vaccins de façon plus satisfaisante et de préparer des antigènes purs à partir de particules virales.

En définitive, il ne nous reste qu'à espérer pouvoir conférer une protection contre un nombre limité de sérotypes de virus, probablement contre ceux qui causent les maladies cliniques les plus graves.