

GACETA MEDICA DE MEXICO

ORGANO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Registrado como artículo de 2ª clase en la Administración de Correos de México, D. F.
con fecha 21 de marzo de 1939

TOMO LXXXII

NOVIEMBRE-DICIEMBRE DE 1952

NÚM. 6

ESTUDIOS SOBRE LA INMUNIZACION PASIVA CONTRA LA POLIOMIELITIS CON GLOBULINAS HOMOLOGAS * †

LUIS GUTIÉRREZ VILLEGAS

Académico de número

JOSÉ LAGUNA

CARLOS CAMPILLO S.

y ROSA RIZO Q. F. B.

Las epidemias de poliomielitis que se han presentado regularmente en México desde el año de 1946, indican que se trata de un problema digno de la mayor atención y que, sin duda, no desaparecerá de manera espontánea en los años venideros. En efecto, la poliomielitis se ha extendido con firmeza en nuestro país, lo que plantea la necesidad de combatirla, no sólo con los recursos que hasta ahora se han puesto en práctica, sino también, por medio de la búsqueda de nuevos caminos que puedan a la postre conducir a mejores resultados.

Como es bien sabido, a la fecha no se dispone de ningún medio realmente eficaz para prevenir o curar la enfermedad. Sin embargo, la acción profiláctica de las globulinas homólogas constituye una posibilidad que merece ensayarse.

Son varias las razones que apoyan este punto de vista:

En primer lugar, por analogía con lo que se ha observado en otros padecimientos causados por virus, como el sarampión y la hepatitis, en los cuales los sueros inmunes específicos y mejor aún, sus fracciones globulínicas, han demostrado una acción profiláctica indiscutible.

* Trabajo presentado a la Academia Nacional de Medicina y leído en la sesión efectuada el 1º de octubre de 1952.

† Este trabajo fué patrocinado por el "Centro de Estudios Sobre la Poliomielitis".

Asimismo, por el hallazgo confirmado por numerosos autores^{1 2 3 4 5} de la existencia de anticuerpos neutralizantes específicos contra los tres tipos de virus de poliomiélitis, en la sangre de un porcentaje elevado de individuos adultos sanos, sin antecedentes clínicos de la enfermedad; hecho que ha sido generalmente interpretado como el resultado de infecciones inaparentes, muy difundidas y capaces por sí mismas de conferir inmunidad.

Además, con las técnicas de fraccionamiento de plasma, entre otras las propuestas por Cohn,¹⁷ se encuentra que las globulinas contienen la mayor cantidad de anticuerpos protectores, y que, la subfracción gamma es la más activa.

En el campo experimental, el papel protector contra la poliomiélitis del plasma sanguíneo y de las fracciones globulínicas, ha sido estudiado por diversos autores,^{6 7 8 9 10 11 12} tanto en ratones como en monos.

De estos estudios se desprenden algunas conclusiones:

- 1) Las globulinas gamma y los sueros inmunes, a dosis adecuadas, tienen poder protector contra la enfermedad experimental en los animales, y la actividad del producto depende de su contenido en globulinas específicas.
- 2) Las globulinas procedentes de mezclas de sueros humanos, tienen acción polivalente contra los tres tipos de virus.
- 3) Los sueros homólogos exhiben mayor actividad protectora que los heterólogos.
- 4) La inmunidad pasiva provocada no interfiere con los mecanismos habituales de inmunización activa, que se desencadenan a consecuencia de la infección.
- 5) Con dosis adecuadas, la inmunidad pasiva se establece en los monos desde el momento de la aplicación de las globulinas y dura tres semanas, lapso durante el cual impiden el desarrollo de la infección experimental. Si el virus es inoculado antes de inyectar la globulina, ésta impide el desarrollo de la infección hasta tres días después de principiar la incubación.
- 6) Existe un estado de resistencia a la infección por vía oral, cuando en la sangre existen concentraciones de anticuerpos pasivamente introducidos, apenas demostrables por las técnicas adecuadas de laboratorio. En otras palabras, la presencia de anticuerpos circulantes puede tomarse como un índice de resistencia al virus por esa vía.
- 7) En condiciones comparables a las de la infección humana, bastan en *Macacus cynomolgus*, inoculados por vía oral, pequeñas dosis de globulina gamma por vía parenteral, para prevenir la infección.
- 8) La globulina gamma no tiene efecto curativo.

Todos estos resultados autorizaron a aplicar el método a la especie humana en una serie de experiencias que en Estados Unidos se realizan en Missouri, Texas y Utah y cuyos resultados no han sido publicados hasta el momento. En México las hemos emprendido con el patrocinio del "Centro de Estudios Sobre Poliomiélitis", en esta Ciudad y en la de Colima. En la presente comunicación se relatan los trabajos efectuados.

Los elementos que hay que tener en cuenta en un ensayo de inmunización pasiva en México son los siguientes:

Según las encuestas realizadas por Hammon⁵ los anticuerpos aparecen de manera muy temprana en los habitantes y su difusión aumenta progresivamente con la edad, de modo que a partir de los 10 años cerca del 100 por ciento de los niños de la Ciudad de México los presentan en su sangre. Esta situación se establece más tempranamente en algunos sectores de la población de la Ciudad de México, así como en otras partes del país, por ejemplo, Metepec, Puebla, donde se ha encontrado la presencia de anticuerpos en casi el 100 por ciento de los niños a partir del primer año de edad.

Es de esperarse, por lo tanto, un elevado contenido de anticuerpos en la sangre de los sujetos adultos de nuestro país, circunstancia que desde el punto de vista práctico, debe considerarse en extremo favorable.

Los anticuerpos arriba mencionados no sólo serían para la cepa Lansing, —única utilizada en estos estudios—, sino para los tres tipos de virus. Es probable que si un tipo determinado de virus de la poliomiélitis se encuentra ampliamente diseminado en el seno de una población, otro tanto ocurra con los tipos restantes, pues en las ciudades donde ha sido posible hacer aislamiento y clasificación de este virus, se ha encontrado la presencia de las tres cepas.¹³

Aunque no haya razones para suponer la existencia de cepas autóctonas de virus de poliomiélitis en México, es indiscutible que las preparaciones de globulinas obtenidas de sangres locales, son estrictamente específicas para las cepas prevalentes.

Como la epidemiología de la enfermedad en México adopta una distribución bien circunscrita en las diferentes edades, ya que comprende en su gran mayoría al grupo de niños de 6 meses a 5 años, se facilita la aplicación del método en gran escala.

El objeto de la presente comunicación es el de informar sobre los trabajos que ha venido realizando a este respecto el "Centro de Estudios Sobre la Poliomiélitis", así como los resultados obtenidos hasta la fecha.

En términos generales, el conjunto de trabajos realizados comprende:

- 1o. Recolección de sangres para determinar su contenido en anticuerpos contra la poliomielitis.
- 2o. Fraccionamiento del plasma obtenido de ellas.
- 3o. Purificación de la fracción globulínica.
- 4o. Titulación de anticuerpos en las fracciones globulínicas.
- 5o. Muestreo de la presencia de anticuerpos en la sangre de niños en la Ciudad de México.
- 6o. Aplicación de las globulinas en dos experiencias de campo, una verificada en Colima, Col., y otra en la propia Ciudad de México.

RECOLECCIÓN DE LOS SUEROS

Aunque las experiencias ya referidas de Hammon, señalaban que en los adultos sanos de México, D. F., existían anticuerpos neutralizantes, dichos estudios sólo confirmaron ese hallazgo en número reducido de individuos y no proporcionaron datos cuantitativos al respecto. Por tanto, fué necesario ampliar esta información y se practicó la *determinación cuantitativa* del contenido de anticuerpos. En un grupo de prueba formado por seis hombres y seis mujeres, de edades entre 15 y 25 años y pertenecientes a las clases pobres, se confirmó la presencia de un poder neutralizante, igual a 43 dosis protectoras 50, título que se consideró satisfactorio para los fines del presente trabajo.

En vista de lo anterior, se procedió a la obtención de sangre en cantidades mayores, para lo cual se eligieron 400 donadores, originarios y residentes en México, entre los 15 y 25 años de edad, sanos y sin antecedentes de haber padecido poliomielitis en su forma paralítica, y todos ellos provenientes de clases sociales pobres. La última característica se hizo obligatoria para los componentes del grupo, puesto que se admite que el número de portadores de anticuerpos aumenta a medida que empeoran las condiciones higiénico-sanitarias de un grupo considerado de población,^{14 15 16}

De los 400 donadores se obtuvieron 200 litros de sangre y cerca de 100 litros de plasma que fueron divididos para su preparación, titulación y manejo en tres lotes, dos lotes de 20 litros y uno de 60 litros.

FRACCIONAMIENTO DEL PLASMA

En el fraccionamiento y purificación de las fracciones globulínicas activas, se siguió el método de Cohn.¹⁷ Se llegó así hasta la separación de las

fracciones denominadas por Cohn II+III, en las que existen gran parte de las globulinas gamma y cierta proporción variable de las globulinas beta y otras. El producto obtenido se suspendió en un solvente adecuado (amortiguador de fosfatos), se agregó un preservativo, se filtró por bujía y una vez hechas las pruebas de esterilidad y tolerancia, se procedió a envasarlo. Uno de los lotes fué liofilizado. Del producto final de cada uno de los lotes se tomó una muestra representativa para practicar las titulaciones de anticuerpos.

TITULACIÓN DE ANTICUERPOS EN LOS PLASMAS Y FRACCIONES

Con este objeto se practicaron las pruebas de neutralización, que consisten en mezclar, *in vitro*, un virus de potencia conocida y el material en estudio e inyectar la mezcla en el neuroje a animales susceptibles, los que se observan un lapso conveniente, y al final se anotan las muertes específicas. Al mismo tiempo se emplea un grupo testigo del virus que permita comparar los resultados obtenidos, los cuales se valorizan de acuerdo con el método de Reed y Muench,¹⁸ para calcular la dosis protectora 50, o sea la que indica la dilución que impide la muerte del 50 por ciento de los animales.

Seguimos, en general, la técnica propuesta por Morgan y otros.¹⁹ El virus utilizado fué del tipo Lansing, que se obtuvo de la National Type Culture Collection.

Para reactivarlo, se efectuaron tres pases sucesivos de ratón a ratón por vía intracerebral, titulándolo después en ellos por esa misma vía. El título fué de 1/1300 DL₅₀.

En nuestras pruebas de neutralización se utilizaron 32 DL₅₀ contenidas en la dilución final, que se obtuvo mezclando el virus suspendido en solución salina, con plasma sin diluir y diluido progresivamente al tercio hasta alcanzar la dilución máxima de 1/729. Las mezclas se incubaron una hora a temperatura ambiente y 0.03 cc. de cada una de ellas se inyectaron por vía intracerebral a grupos de 8 ratones blancos.

Los resultados obtenidos en las pruebas de neutralización hechas con los plasmas crudos y los productos purificados se consignan en el cuadro I. Como puede observarse, los títulos de los distintos lotes de plasmas crudos fueron respectivamente, 43, 43.9, 77 y 46, con un promedio de 52.48; lo que quiere decir que este material diluido respectivamente 43, 43.9, 77 y 46 veces es capaz de proteger en la prueba de neutralización al 50 por ciento de los ratones. Asimismo, puede apreciarse que los títulos del plasma reconstituido a partir de la fracción globulínica aislada II + III L, fueron sensi-

blemente iguales a los anteriores, o sea 43 para el Lote 2, 74 para el Lote 3 y 30 para el Lote 4. Un hallazgo de interés lo constituye el título encontrado en la fracción III pura, que corresponde en gran proporción a las globulinas beta, y que fué de 8.5 por ciento cuando se reconstituyó, a partir de ella, el volumen del producto original.

CUADRO I.

Núm. de Lote	Cantidad de Sangre	Núm. de donadores	Título Plasma crudo	Título promedio	Tit. de la Frac. II-III-L Reintegrada al vol. original.	Fracción III Reintegrada al vol. original
1	100 cc.	12	43.	52.48	—	—
2	40 lts.	80	43.9		43	8.5 %
3	40 lts.	80	77.		74	—
4	120 lts.	240	46		30	—
• 5	100 cc.	56	69		—	—

• Sangres procedentes de Colima.

Llama la atención la uniformidad de los títulos obtenidos en los diferentes lotes, a pesar de que estos estuvieron constituidos por un número muy variable de donadores, 12 en el lote 1, y 240 en el lote 4. Este hecho autoriza a inferir que los títulos individuales en la población adulta de México, D. F., son bastante constantes y que, en el momento en que se realizó el estudio, estaban alrededor de la cifra promedio encontrada.

De los resultados obtenidos, se derivan algunas consideraciones de importancia: se obtiene por primera vez el dato *cuantitativo* sobre el contenido de anticuerpos para la poliomiélitis en la sangre de los habitantes adultos de México, D. F. Además, se confirman las observaciones de Hammon en el sentido de que prácticamente el 100 por ciento de estos individuos los presentan.

Por otra parte, el título promedio encontrado autoriza, por sí mismo, a emplear sangres locales para la obtención de las globulinas. Por último, el

método de separación asegura un rendimiento elevado del producto activo y juzgamos igualmente que el proceso de purificación no debe llevarse hasta la obtención de las fracciones de globulina gamma en estado de pureza, puesto que en la fracción III reside un grado de actividad no despreciable.

Aparte del estudio de los plasmas que se utilizaron para la obtención de las globulinas, se hizo una investigación en la Ciudad de México, estudiando los anticuerpos neutralizantes en la sangre de cada uno de 213 niños, de las clases pobres, de una edad comprendida entre 8 a 24 meses; grupo seleccionado por la circunstancia de que en él se encuentra la máxima frecuencia de formas paralíticas de poliomiélitis (poco más de la tercera parte de los casos).

Las pruebas de neutralización se llevaron a cabo siguiendo la misma técnica descrita, nada más que simplificada al empleo de un solo grupo de 8 ratones que recibieron la inyección del virus mezclado con el plasma sin diluir por vía intracerebral. El criterio seguido para interpretar los resultados fué el siguiente: prueba POSITIVA = presencia de anticuerpos, cuando sobrevivieron 5 ó más ratones; prueba NEGATIVA = ausencia de anticuerpos, cuando murieron más de 5 ratones; DUDOSA = cuando sobrevivió la mitad de los animales.

En vista de lo reducido del grupo, no es posible aplicar a los resultados un tratamiento estadístico, por lo que se considerará al grupo en conjunto, como un todo homogéneo, haciendo caso omiso de la edad y sexo de los individuos que lo componen.

De las 213 pruebas practicadas, 22 se descartaron del análisis general por diversas razones. De las 191 restantes 86, o sea el 45 por ciento, fueron consideradas positivas; 94, o sea el 50 por ciento, se calificaron de negativas y 11 o sea el 5 por ciento, resultaron dudosas, como se muestra en el cuadro 2.

Una vez más se comprueban, en mayor escala, los hallazgos de la encuesta emprendida por Hammon, quien encuentra en niños de las clases pobres de 1 a 3 años de edad el 69 por ciento con anticuerpos. Por lo que se refiere a la técnica empleada es de recomendarse tanto por su sencillez como por que da una información muy útil en este tipo de encuestas.

EXPERIENCIAS DE CAMPO

I. COLIMA. El brote de poliomiélitis que ocurrió en Colima, Col., durante el presente año, permitió ensayar por primera vez en nuestro país, el método de protección con las globulinas homólogas, preparadas por el "Centro de

Estudios Sobre la Poliomiélitis", con sangre de adultos jóvenes de México, D. F.

La poliomiélitis paralítica en Colima nunca había alcanzado una frecuencia elevada, pues en un análisis de los 10 últimos años, sólo se habían registrado en todo el Estado cuatro casos en el año de 1947 y un caso en 1951.

En los últimos días del mes de junio del presente año, se inició un brote de la enfermedad en Colima, Col.; el trazo de la curva de morbilidad ascendió con lentitud en los primeros días del mes de julio y luego con rapidez a partir del día 13. Con fecha 5 de agosto se empezaron a inyectar las globulinas, y la víspera se presentó el último caso de los que se incluyen en este estudio. En total, se registraron diez casos en Colima, Col., y dos en las poblaciones vecinas. Su distribución por sexos y edades, así como otros datos pertinentes aparecen en el cuadro 3. Como puede observarse, ocho casos fueron del sexo masculino y dos del femenino. Todos ellos quedaron comprendidos dentro de las edades de 8 a 18 meses; predominaron las parálisis de los miembros inferiores y no hubo defunciones.

Sólo se consideran aquí los casos en que se desarrolló parálisis clínicamente confirmada.

El coeficiente de morbilidad general por 100,000 habitantes, estimando la población de la ciudad en 24,538 habitantes, fué de 40, cifra cuya magnitud puede apreciarse, si se compara con la correspondiente del Distrito Federal en el año de 1951, que fué de 33, con un total de más de 1,000 casos paralíticos y que representa, hasta ahora, el coeficiente más alto para esta entidad.

Después de haber realizado una intensa labor publicitaria y de convencimiento, se logró la aplicación del producto a 1,600 niños en el lapso de 4 días, del 5 al 8 de agosto, inclusive. La edad de los niños inyectados varió entre 6 meses y 5 años. El número de niños inyectados representa el 43 por ciento de la población infantil de esas edades, y el resto, o sea el 57 por ciento, quedó como testigo.

La aplicación del producto se hizo por vía intramuscular profunda, a la dosis de 2.6 c.c. de la solución preparada por cada 10 kilos de peso. La concentración de la proteína en el producto inyectable es de 8 g. por 100 c.c. por lo que una inyección de 2.6 c.c. para un niño que pesara 10 kilos representaba 208 mg. de globulina.

Aunque el empleo de esta dosis es un poco arbitrario, se fundamentó en la actividad calculada según las pruebas de neutralización realizadas en ratones, y tomando como punto de comparación ideal la que en los experimentos de Bodian ya citados, hechos con monos, producía una protección completa ante la entrada del virus por vías oral o parenteral. En un escaso

CUADRO II.

Determinación de Anticuerpos neutralizantes en la sangre de 213 niños de las clases pobres de la Ciudad de México, de edad comprendida entre 8 y 24 meses.

Positivas	86	45 %
Negativas	94	50 %
Dudosas	11	5 %
Total:	191	100 %

Se descartaron 22 pruebas

CUADRO III.

Características del grupo atacado en el brote de Colima, Col.

Núm. del caso	Edad	Sexo	Fecha de principio	Modalidad clínica
1	18 meses	Fem.	29 Junio	Parálisis. 2 miembros inf.
2	12 "	Masc.	1 Julio	" 2 miembros inf.
3	12 "	Fem.	2 "	" 2 miembros inf.
4	12 "	Masc.	14 "	" 1 miembro inf.
5	8 "	"	15 "	" 1 miembro sup.
6	8 "	"	15 "	" 2 miembros inf.
7	9 "	"	18 "	" 2 miembros inf.
8	9 "	"	22 "	" 4 miembros
9	9 "	"	30 "	" Facial, miemb. ⁸ /der.
10	18 "	"	4 agosto	" 2 miembros inf.

Mortalidad Nula.

número de niños se presentaron reacciones alérgicas, fácilmente dominables con pequeñas dosis de algún antihistamínico, o reacción local discreta y transitoria.

Se consideró de gran interés hacer un estudio de los títulos de anticuerpos de los habitantes adultos jóvenes de la ciudad de Colima, Col. Con este fin se obtuvieron 56 muestras de sangre, los sueros separados se mezclaron y se realizó una prueba de neutralización. El título encontrado que fué 69, es comparable a los obtenidos en la Ciudad de México.

Resultados. A partir del momento en que se terminó la inmunización no se volvió a presentar ningún caso de poliomielitis paralítica; sin embargo se tiene noticia de la aparición de un caso bulbar que se registró el día 4 de septiembre, perteneciente al grupo testigo.

Al tratar de interpretar estos datos, y dado que coincidiendo con la aplicación de globulinas, no se registraron nuevos casos, en el grupo inyectado ni tampoco en el grupo testigo, se tropieza con una dificultad insuperable, como es la falta de información sobre brotes previos de la enfermedad en Colima, lo que proporcionaría el único medio de trazar la curva de expectación del brote en estudio. En otras palabras, la influencia de las globulinas sobre el brote no puede apreciarse con todo rigor científico, puesto que se desconocen las características que hubiera adoptado el mismo, en el caso de no haberse inyectado aquéllas. Sin embargo, en un terreno especulativo, los hechos pueden discutirse de acuerdo con cualquiera de estas dos posibilidades:

1. El brote no fué influenciado por las globulinas. Según esta suposición:
a) el brote siguió su curso natural ya descrito y después de poco más de treinta días de haberse iniciado, tuvo lugar su declinación de una manera espontánea que por casualidad coincidió con la práctica de la supuesta inmunización pasiva; *b)* en el supuesto de haber seguido el brote, se habrían presentado más casos, inclusive en el grupo inyectado, puesto que las globulinas no habrían impedido la aparición de aquellos que se encontraban en pleno período de incubación en el momento de aplicar el método y tampoco hubiera impedido el desarrollo de los nuevos contagios; *c)* el último niño enfermo con un cuadro bulbar registrado 30 días más tarde, tiene el significado de esos casos aislados que se presentan al final de cualquier brote epidémico.
2. El brote sí fué influido por las globulinas. En este caso los hechos podrían explicarse en la forma siguiente: *a)* la rápida declinación del brote, no sería un fenómeno casual, sino la consecuencia directa de la inmunización pasiva; *b)* que como se practicó en un lapso muy breve y abarcó un porcentaje considerable de la población total de susceptibles, tuvo

el efecto de perturbar la difusión natural del virus; el que por otra parte no desapareció en absoluto, como lo prueba el hecho de que todavía un mes después se presentó un caso de poliomielitis bulbar en un niño no inmunizado.

En resumen, aunque por el momento no vamos a derivar conclusiones definitivas de esta experiencia, creemos, que con las reservas necesarias, debe aceptarse la utilidad de las globulinas en la profilaxis de la poliomielitis paralítica. Además por las razones de orden teórico y experimental en las que se basaron estas experiencias, y por los resultados de las mismas, pensamos que se justifica plenamente el empleo de las globulinas homólogas y nuestra actitud de intentar y apoyar la ejecución de nuevas experiencias en una escala lo suficientemente amplia como para obtener conclusiones categóricas.

Otra experiencia de campo, semejante a la anterior, se ha venido realizando entre algunos niños de clases pobres del Distrito Federal. Las globulinas se han inyectado a partir de julio hasta la fecha, con intervalos de tres semanas, a un grupo de niños en los que se demostró previamente la ausencia de anticuerpos en su sangre. Como la experiencia todavía está en marcha, los resultados que se obtengan serán dados a conocer oportunamente.

Sólo informamos que, de julio hasta esta fecha, todavía no ha ocurrido ningún caso de poliomielitis entre los niños inyectados, y sí entre los testigos.

CONCLUSIONES

1. Por el momento, el único recurso con base científica en la profilaxis de la poliomielitis, es la aplicación parenteral de dosis adecuadas de sueros homólogos o sus fracciones globulínicas, que contengan una concentración apreciable de anticuerpos neutralizantes para esa enfermedad.

2. Se estudió por primera vez en México la *concentración* de anticuerpos en sangres procedentes de adultos jóvenes y se encontró un título promedio de 52.8 DP₅₀, el que se considera como satisfactorio.

3. Se procedió a fraccionar 400 litros de sangre para la obtención de las distintas fracciones globulínicas, y se obtuvieron títulos para la fracción globulínica gamma más beta, de un alto valor. Un hallazgo de interés, lo constituyó la presencia de anticuerpos en cantidades no despreciables, en la fracción de beta globulinas.

4. En una investigación emprendida en la Ciudad de México, para descubrir la presencia de anticuerpos neutralizantes en la sangre de 200 niños

de 8 a 24 meses de edad, se comprobó que el 45 por ciento tenía dichos anticuerpos.

5. Se emprendió una experiencia de campo en Colima, Col., para estudiar el efecto profiláctico de las globulinas, en un brote de poliomiелitis ocurrido en esa población, en los meses de junio a agosto del presente año. Se inyectaron 1,600 niños de 6 meses a 5 años de edad con 21 mg. de globulinas por kilo de peso y se dejó el resto de los niños de las edades correspondientes como testigos.

6. Se ha emprendido una experiencia similar en México, D. F.

7. En los niños inyectados, tanto en Colima como en la Ciudad de México, hasta la fecha no se ha presentado ningún caso de poliomiелitis parálitica.

8. Finalmente, pensamos que se justifica plenamente el empleo de las globulinas homólogas y nuestra actitud de intentar y apoyar la ejecución de nuevas experiencias en una escala lo suficientemente amplia como para obtener conclusiones categóricas.

RESUMEN

Los autores presentan los resultados de las primeras experiencias en México con la inmunización pasiva contra la poliomiелitis. Los resultados parecen ser satisfactorios.

SUMMARY

The authors present the results of the first experiments with passive poliomyelitis immunization in Mexico. Results seem to be rather encouraging.

BIBLIOGRAFIA

1. Turner T. B., Young L. E. and Maxwell E. S.: The mouse-adapted Lansing strain of poliomyelitis virus. IV. Neutralizing antibodies in the serum of healthy children. *Am. J. Hyg.*, 1945. 42:119.
2. Aycock, W. L. and Meadors, G. F.: The principles of variolation as exemplified by subclinical immunization in poliomyelitis in cooler and warmer climates. *Amer. Jour. Med. Sci.* 1948. 215:296-310.
3. Pait, C. F., Kessel, J. F., and Grossman, P. The neutralization of the mouse-adapted poliomyelitis virus by sea of children. *Am. Jour. Hyg.*, 1948, 47:335-344.
4. Sabin, A. B.: Epidemiological patterns of poliomyelitis in different parts of the world. Papers and discussions presented at the First Internat. Poliomyelitis Conference New York: Lippincott, 1948, pp. 3-33.

5. Hammon, W. McD., Sather, G. E. and Hollinger, N.: Preliminary report of epidemiological studies on poliomyelitis and streptococcal infections. Lansing-neutralizing antibody and antistreptolysin "O" surveys of California cities, Texas, North Carolina, Mexico, Pacific Islands and Japan, 1950, *Am. Jour. Pub. Health*, 1950, 40:293-306.
6. Kramer, S. D.: Active immunization against poliomyelitis. A comparative study. III. Active immunization of monkeys with exactly neutralized mixtures of virus and serum., *Jour. Immunol.*, 1936, 31:191-197.
7. Kramer, S. D.: Protection in white mice with human post-convalescent serum against infection with poliomyelitis virus (Armstrong strain). II. *Jour. Immunol.*, 1943, 47: 67-76.
8. Rhodes, A. J., and Clark, E. M.: Passive immunity in poliomyelitis. II. Lansing antibody content of human gamma globulins. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1951, 76:379-381.
9. Bodian, D.: Experimental studies on passive immunization against poliomyelitis, I. Protection with human gamma globulin against intramuscular inoculation, and combined passive and active immunization. *Am. Jour. Hyg.*, 1951, 54: 132-143.
10. Bodian, D.: Experimental studies on passive immunization against poliomyelitis II. The prophylactic effect of human gamma globulin on paralytic poliomyelitis in *Cynomolgus* monkeys after virus feeding *Am. Jour. Hyg.* 1952, 56: 78-90.
11. Rhodes, A. J. et al.: Passive immunity in Poliomyelitis: IV. Protection of rhesus monkeys against cerebral challenge. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1952, 79: 421-424.
12. Bodian, D.: Neutralization of three immunological types of poliomyelitis virus by human gamma globulin. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 1949. 72: 259-261.
13. Paul, J. R., Melnick, J. L.: Antibody levels to the Lansing strain of poliomyelitis virus in native Egyptians. *Am. Jour. Hyg.*, 1952, 55.
14. Ames, W. R.: Variations in the age selection of poliomyelitis associated with differences in economic status in Buffalo, N. Y., 1929, 1939, 1944 and 1949. *Amer. Jour. Pub. Health*, 1951, 41: 388-395.
15. Hill, A. B., and Martin, W. J. Poliomyelitis and the social environment. *Brit. Med. Jour.*, 1949, 2: 357-358.
16. Melnick, J. L. and Ledinko N.: Social Serology: Antibody levels in a normal young population during an epidemic of poliomyelitis. *Amer. Jour. Hyg.*, 1951, 54: 354-382.
17. Cohn, E. J. Strong, L. E. Hughes, W. L. Jr. Mulford, D. J. Ashworth, J. N. Mel. N. M., and Taylor: R. L., Fraction of Human Plasma. *J. Am. Chem. Soc.* 68:459-050, 1946.
18. Reed, L. J. and Muench, H. A.: Simple method of estimating 50 per cent end points. *Amer. Jour. Hyg.* 27: 493-497, 1938.
19. Morgan, I. M., Howe, H. A., and Bodian, D.: The role of antibody in experimental poliomyelitis. II Production of intracerebral immunity in monkeys by vaccination. *Amer. Jour. Hyg.*, 1947, 45:372-389.

AGRADECIMIENTOS

La comunicación anterior es la síntesis del trabajo realizado por un grupo de investigadoras, que constituye el "Centro de Estudios Sobre Poliomiélitis", institución patrocinada por la iniciativa privada.

Intencionalmente no se ha entrado en detalles de técnica especializada, que distraerían la atención sobre los puntos fundamentales de esta comunicación y que por otra parte, serán objetos de trabajos especiales en que se expondrán las observaciones hechas en forma colateral durante el presente trabajo, como por ejemplo, sobre la obtención de globulinas homólogas; sobre el comportamiento de diversos lotes de ratones de distinta procedencia en presencia del virus Lansing; sobre las modalidades de la respuesta a la infección, relacionadas con el sexo de los animales inoculados; sobre los hallazgos hechos al estudiar las 1,800 tarjetas donde se han colectado los datos referentes a los niños inyectados, etc. etc. Pero desde este momento, están a disposición de las personas interesadas todos los protocolos de esta investigación.

Lo realizado hasta hoy es sólo el principio de una inmensa tarea llena de dificultades, que se impone realizar en beneficio de los niños de México y de la humanidad entera, y que esperamos poder continuar en el futuro, con la colaboración y ayuda de las autoridades sanitarias, del Cuerpo Médico y de la iniciativa privada.

Para terminar, deseo poner de manifiesto nuestro público agradecimiento a quienes promovieron la formación del *Centro de Estudios Sobre Poliomielititis*: el doctor Salvador Zubirán y el señor don Rafael Mancera.

Ellos supieron despertar el interés de algunos de nuestros hombres de empresa y lograron obtener su comprensión y entusiasmo, que se ha traducido en su decidido apoyo moral y económico.

Aunque hasta hoy, la identidad de estas personas ha permanecido en la más completa reserva por manifiesto deseo de las mismas, creo que ha llegado el momento en que por razones de elemental justicia, sean dados a conocer sus nombres y les manifestemos públicamente nuestro agradecimiento.

Ellas son por orden alfabético:

Sr. Lic. Antonio Carrillo Flores,
Sr. D. Octaviano Longoria,
Sr. D. Rafael Mancera,
Sr. Lic. Carlos Novoa,
Sr. Lic. Aarón Sáenz,
Sr. D. Carlos Trouyel,
Sr. Dr. Salvador Zubirán.

También deseamos expresar nuestro agradecimiento a las siguientes personas, que dieron facilidades para la realización de esta investigación:

Sr. Dr. Rafael Pascacio Gamboa, Secretario de Salubridad y Asistencia,
Sr. Dr. Francisco Zapata e Ing. José Ignacio Bolívar, de los Laboratorios Zapata.
Instituto Behring, Industria Nacional Químico-Farmacéutica.
Dr. Gerardo Varela, Director del Instituto de Enfermedades Tropicales.
Dr. Felipe García Sánchez, Director de Salubridad en el Distrito Federal.
Dr. Alfonso Angelini, Sub-Jefe del Departamento de Prevención de Enfermedades Transmisibles en el Distrito Federal.
Dr. Miguel Silva, Director del Centro Médico "Beatriz Velasco de Alemán".
Dr. David Jiménez, Director de los Servicios Sanitarios Coordinados en Colima.
Dr. Adán Ornelas, Director de los Servicios Sanitarios Coordinados.
General Jesús González Lugo, Gobernador del Edo. de Colima.
Sr. General J. Badillo, Jefe de la XX Zona Militar.

COMENTARIO AL TRABAJO DEL DOCTOR GUTIERREZ VILLEGAS Y COLABORADORES

GERARDO VARELA
Académico de número

Después de haber escuchado la interesante comunicación del doctor Luis Gutiérrez Villegas y sus colaboradores, queda en el ánimo de todos la certidumbre de que en materia de poliomiélitis en México ya se ha dejado atrás la etapa de simple especulación teórica, para adentrarse en la realidad de los hechos experimentales. Es sólo por este camino como pueden conocerse, por ejemplo, las modalidades epidemiológicas que la enfermedad reviste en nuestro medio, las que en sus rasgos generales, ya han sido descritas por los especialistas de otros países.

Desde hace varios años, cuando en el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, participamos en la encuesta que el doctor Hammon realizó en México sobre la presencia de anticuerpos específicos contra la poliomiélitis, en la sangre de personas de diversas edades y condiciones higiénicas sanitarias, hemos venido insistiendo en algunos hechos fundamentales, como los que ahora estudia el doctor Gutiérrez Villegas, y que confirman y amplían y que yo por mi parte quiero también recalcar.

En primer lugar, como entonces se dijo, la poliomiélitis es una enfermedad muy antigua en nuestro país, que se encuentra además ampliamente difundida por todo el territorio nacional. Así lo demuestra, en efecto, la presencia de anticuerpos en la sangre de un por ciento muy elevado de los habitantes de nuestro país desde los primeros años de la vida.

En el estudio emprendido por el doctor Gutiérrez Villegas en la ciudad de México en más de 200 niños de las clases pobres, cuya edad quedó comprendida entre los 8 y 24 meses, se demostró que el 45 por ciento tenían en la sangre anticuerpos específicos contra la poliomiélitis.

Este hallazgo indica muy claramente que las formas no paralíticas de la enfermedad constituyen la inmensa mayoría y que son ellas las que deter-

minan los perfiles epidemiológicos que van a encontrarse en cada región. Nunca se insistirá bastante en el hecho de que, dentro del cuadro clínico de la poliomiélitis, la parálisis es un síntoma tan poco frecuente, que para algunos tiene el significado de una complicación. De aquí lo injustificado que resulta la tendencia a exagerar la peligrosidad de los casos paráliticos en el curso de una epidemia, mediante la adopción de medidas de cuarentena u otras, que sólo tienen el efecto de sembrar la alarma en el espíritu del público. Por cada caso parálitico, hay varios cientos que, sin acusar ese síntoma, diseminan con igual eficacia el virus de la poliomiélitis.

De la misma manera, resultan inútiles en la práctica todas las medidas dirigidas a frenar la diseminación del virus a través de los supuestos vehículos indirectos de contagio, tales como, el agua, la leche, y las moscas. No debe perderse de vista que el contagio es fundamentalmente por contacto directo a través de las secreciones nasofaríngeas y de las materias fecales.

Es un hecho bien comprobado que la promiscuidad y las malas condiciones higiénicas fomentan la difusión temprana del virus, de donde el hecho paradójico de la formación de un número considerable de personas inmunes que resultan de otras tantas infecciones no paráliticas; ya que, mientras más se progresa en edad, mayor es el riesgo de presentar parálisis.

En efecto, el hallazgo ya mencionado de la existencia de anticuerpos protectores en prácticamente el cien por ciento de las personas de más de diez años, ha sido encontrado, no sólo en México, sino en los países tropicales y semitropicales de hábitos higiénicos poco desarrollados. Por el contrario, en lugares donde las condiciones higiénicas son buenas, disminuye el número de personas portadoras de anticuerpos, como ocurre en nuestras clases acomodadas.

El hecho observado en México de que personas que vienen de los Estados Unidos enferman de polio en este país, no es más que la prueba de que en los Estados Unidos las condiciones higiénicas, son mejores, por lo que hay más personas susceptibles. Esto mismo aconteció durante la segunda Guerra Mundial a los soldados americanos que fueron al Oriente, y que enfermaron de polio en lugares en donde esta enfermedad no se presentaba y en donde el virus estaba ampliamente distribuido, como se demostró por medio de pruebas serológicas análogas a las que se han practicado en México.

En la epidemiología hay un principio básico: cuando un virus llega a un lugar donde no existía previamente el padecimiento que dicho virus provoca, ataca desde los niños hasta los ancianos; al contrario, cuando el sitio estaba contaminado con anterioridad, sólo alcanza a los niños. Esto es exactamente lo que ocurrió en el brote de Colima, Col., que se relata en el trabajo, en el

cual la poliomielitis parálitica sólo atacó niños menores de dos años lo que demuestra que por encima de esa edad ya se encontraban inmunizados.

La epidemiología de la polio en México coincide con los conocimientos serológicos expuestos.

La Asociación Nacional contra la Parálisis Infantil en los Estados Unidos estableció recientemente la existencia de sólo tres tipos de virus de la polio, los cuales existen en todas las partes exploradas, y en el décimocuarto informe anual de la Asociación Nacional contra la Parálisis Infantil de los Estados Unidos, que cubre hasta el 31 de diciembre de 1951, se señalan los seis últimos progresos realizados y son: 1. La esperanza fundada en el empleo de la gamma-globulina en la profilaxis de la polio.

2. El acercamiento al final de la era del mono. Solamente reproduciendo la enfermedad en monos ha sido posible descubrir la presencia de virus en materiales sospechosos. Este procedimiento es lento y costoso. Actualmente hay pruebas de que el virus de la polio puede desarrollarse "in vitro" en cultivos de tejidos distintos del tejido nervioso. Es realmente una noticia alentadora para los investigadores de la poliomielitis.

3. Hay cada vez más esperanzas de que la fijación del complemento pueda ser utilizada para el diagnóstico. También ha presentado posibilidades el diagnóstico por cultivo de tejidos.

4. Se acumularon pruebas de que existen tres tipos de virus poliomiélticos en los lugares explorados, y tiene que ser tomada en cuenta la variedad de virus que produce la polio en cada caso.

6. Se han logrado concentraciones antigénicas del virus para ser usadas como vacunas. El empleo ha sido experimental en monos y, según el informe, tardará algunos años la Comisión para terminar este estudio en seres humanos.

Quedó señalado en la *Segunda Conferencia Internacional sobre Poliomielitis*, celebrada en septiembre de 1951, en Copenhague, que no existía ningún medio terapéutico ni hay medidas que puedan tomarse para evitar la poliomielitis, y que la única esperanza profiláctica por ahora está en la globulina gamma homóloga, llamada G. G.

Pocas enfermedades han sido tan bien estudiadas como la polio, y creo que de ninguna tenemos más material acumulado de conocimientos básicos. Entre nosotros sólo estudios clínicos y métodos terapéuticos y quirúrgicos se habían practicado; no es sino recientemente, y ayudados por la iniciativa privada, cuando se han emprendido trabajos de aislamiento de cepas de polio, de utilización de monos nativos de México, de búsqueda de otros virus que producen el síndrome de la polio, del cruce del virus de la polio

con el de la rabia, y el excelente trabajo del doctor Luis Gutiérrez Villegas y su selecto grupo de colaboradores. Todo hace pensar que el trabajo del doctor Gutiérrez y sus asociados tenga el éxito que su preparación técnica y dedicación le asegura. Me permito felicitar, además del doctor Gutiérrez, al doctor José Laguna, dedicado a estudios de química biológica; al doctor Carlos Campillo y a la señorita Química Rizo.