

LAS ENFERMEDADES VIRALES Y EL DESARROLLO DE VACUNAS. A PROPÓSITO DE LA POLIOMIELITIS

OSCAR BOTTASSO*

Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario, Argentina.

(IDICER, UNR-CONICET)

Aunque se anticipaba su existencia, los virus fueron visualizados recién en 1939 al contar con el microscopio electrónico, puesto que el óptico no era lo suficientemente potente como para hacerlos evidentes. Así como una de nuestras células tiene en promedio 25 μm de ancho (los eritrocitos sólo alcanzan unos 7-8 μm), el *Mycoplasma pneumoniae*, bastante similar a los virus más grandes, mide apenas 0,2 μm . A mediados de la década de 1880, un asistente de Pasteur, Charles Chamberland, había desarrollado un filtro de porcelana con poros microscópicos lo suficientemente pequeños como para atrapar bacterias, pero incapaces de retener estructuras ultra minúsculas que seguían pasando. Varios años después, se obtuvieron extractos de estos “agentes filtrables”, pero su estructura detallada siguió siendo un misterio hasta la década de 1940, cuando los estudios de cristalografía de rayos X combinados con la microscopía electrónica arrojaron luz sobre algunas características de estos patógenos. A diferencia del *habitat* intra o extracelular de las bacterias, los virus solo podían replicarse dentro de las células, y excepcionalmente eran afectados por los antibióticos.¹

En su misión de identificación de microorganismos, el sistema inmune se vale de células encargadas de reconocerlos como los linfocitos T y B. Estos últimos son los encargados de la síntesis de anticuerpos, los cuales difieren en la estructura química de su porción variable, a fin de brindarle especificidad a la respuesta. Las células B se diferencian a su vez en plasmocitos, que vienen a constituir grandes fábricas de anticuerpos,

mientras que otras se convierten en LB de memoria. Producido el reingreso del patógeno su eliminación se dará antes de que pueda ocasionarnos daño.²

Gran parte del conocimiento que se obtuvo sobre estos mecanismos sitúa su punto de partida en la difteria, una enfermedad devastadora que afectaba especialmente a los niños vía de la generación de una membrana en la faringe con la consecuente dificultad respiratoria. El agente causal *Corynebacterium diphtheriae* (descubierto en 1890 por Emile von Behring), produce la toxina diftérica vinculada a esa acción tan deletérea. El sistema inmune la neutraliza gracias a un anticuerpo antitoxina. Sobre fines del siglo XIX, el tratamiento para la difteria era un suero extraído de los caballos que habían sido previamente inmunizados con la toxina en cuestión.³ ⁴ Felizmente en 1923 Ramon Gaston, un veterinario francés, descubrió que la formalina alteraba esta molécula para hacerla inofensiva al ser inyectada; no obstante, preservaba su poder inmunogénico. Ramón aplicó el mismo procedimiento a la toxina tetánica, y así la medicina tomó cuenta de los toxoides.⁵

Pero la microbiología daba para mucho más. Otra enfermedad capaz de impactar con fuerza sobre la población pediátrica era la poliomielitis. En el año 1905 el médico sueco Ivar Wickman afirmaba que la polio era una enfermedad contagiosa, adquirida por contacto físico o por proximidad. Tres años después, Karl Landsteiner y Erwin Popper anunciaban que sería de carácter viral y no bacteriano puesto que el material “filtrado” proveniente de la médula espinal de un paciente falleci-

* Dirección postal: Suipacha 590, (2000) Rosario, SF, Argentina.
Correo electrónico: bottasso@idicer-conicet.gob.ar

do, seguía transmitiendo la enfermedad a los monos. En 1910 Simon Flexner, del Instituto Rockefeller de Nueva York, demostró por su parte que cuando estos animales se recuperaban de la poliomielitis su sangre estaba dotada de “sustancias germicidas”, planteando la posibilidad de una inmunización que desencadenaría la producción natural de estos elementos. Lo desgraciado si se quiere es que por aquel entonces no se sabía que existía más de un tipo de poliovirus, en realidad 3 según una investigación efectuada a principios de la década de 1950 en la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Por suerte se iban logrando avances en el cultivo de poliovirus. El Premio Nobel de Medicina otorgado en 1954 John Enders, Thomas Weller y Frederick Robbins fue precisamente por haber conseguido cultivar virus de la poliomielitis en varios tipos tisulares, amén del tejido embrionario.⁶⁻⁸

La historia llama a escena a un tal Jonas Salk, nacido en Nueva York en el seno de una familia de inmigrantes judíos, graduado en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York. Más que por la praxis, el joven se sentía atraído por la investigación y se doctoró en 1939. Tiempo después obtuvo una beca para trabajar en la Universidad de Michigan, donde permaneció seis años tratando de desarrollar una vacuna a virus muertos contra la influenza. En 1947 aceptó un puesto en la Facultad de Medicina de la Universidad de Pittsburgh para seguir investigando sobre los virus. Su trabajo llamó la atención de la Fundación Nacional para la Parálisis Infantil y fue invitado a participar en un programa patrocinado por esa institución. A principios de los 50, Salk estaba convencido de que la plataforma de “virus muerto” utilizada para la vacuna contra la influenza funcionaría en polio. La posibilidad de cultivar virus en tejidos no nerviosos allanó el camino como para obtener grandes cantidades de los tres tipos de poliovirus cultivados en células de riñón de mono y luego inactivados con formaldehído.

En 1952 durante la epidemia de polio en los EE. UU., Salk y su equipo comenzaron los ensayos en humanos de una vacuna basada en poliovirus muertos. Un año después, probó la vacuna en su esposa y sus tres hijos, mientras que en 1954 comenzó un gran ensayo en su país, en el que participaron casi dos millones de niños, médicos, enfermeras y funcionarios del sistema de salud. Los resultados indicaban que la vacuna tenía hasta un 90 por ciento de efectividad contra la parálisis infantil. Así el 12 de abril de 1955, Thomas Francis,

mentor de Salk y director del ensayo, informó que la vacuna era segura, y 90% efectiva para proteger contra la poliomielitis. Para lograr una elaboración a gran escala del producto compañías conocidas, como Eli Lilly, Wyeth y Parke Davis acordaron en fabricarla.⁹⁻¹¹

Casi en paralelo otro médico, Albert Sabin y su equipo de la Universidad de Cincinnati en Ohio, estaban igualmente tratando de desarrollar una vacuna contra la polio basada en virus atenuados, para ser administrada por vía oral.

Sabin había nacido en Bialystok, (hoy perteneciente a Polonia). A los 15 años emigró con su familia a Estados Unidos. Se graduó de doctor en medicina en 1931 y tiempo después se dirigió a Londres a efectuar una pasantía en el Instituto Lister de Medicina Preventiva. Tras su regreso a los Estados Unidos, comenzó a trabajar en el Instituto Rockefeller de Investigación Médica, donde precisamente arrancó su interés por el poliovirus, llegando al cultivarlo en tejido cerebral embrionario. Su incorporación al Cuerpo Médico del Ejército de estadounidense durante la guerra, lo llevó a interrumpir su trabajo durante varios años, pero concluida la misma aceptó un puesto en la Facultad de Medicina de Cincinnati para trabajar en el área de investigación pediátrica. Sus estudios histopatológicos indicaban que el poliovirus afectaba primero el tracto intestinal y luego el sistema nervioso central. Consecuentemente el virus podría cultivarse en tejido no neural, como fuera comentado más arriba.

Sabin consideraba que una vacuna oral sería superior a una inyección, ya que sería más fácil de administrar. Comenzó a cultivar y probar muchas cepas de virus en animales y cultivos de tejidos y finalmente encontró tres cepas mutantes que parecían estimular la producción de anticuerpos sin causar parálisis. Sabin las probó en seres humanos, él mismo, su familia, investigadores del departamento y prisioneros de la Penitenciaría de Chillicothe. A finales de la década de 1950, Sabin firmó un acuerdo con la compañía farmacéutica Pfizer para producir su vacuna de virus vivo.

La implementación de la vacuna de Salk determinó que los EE. UU. no estuvieran interesados en apoyar un ensayo controlado a gran escala de esta segunda modalidad. Fue así como, en 1957, Sabin convenció al Ministerio de Salud de la Unión Soviética para realizar estudios de inmunización de campo. A partir del éxito alcanzado en 1960, EE. UU. aprobó la vacuna en 1961 para su fabricación en el país, y en 1963 se la empezó a producir incorporando los tres tipos de poliovirus.¹²⁻¹⁴

La vacuna oral contra la poliomielitis de Sabin (administrada en gotas o en un terrón de azúcar) fue reemplazando a la vacuna inyectable de virus muerto de Salk en muchas partes del mundo. En 1994, la OMS declaró que el poliovirus natural se había erradicado del hemisferio occidental debido a las repetidas campañas de inmunización masiva con este producto.¹⁵

Durante su vida, Sabin defendió firmemente su vacuna de virus vivo, negándose a creer cualquier evidencia de que pudiera causar poliomielitis paralítica. Salk, por su parte, pensaba que la desarrollada por él producía una protección equivalente en individuos y co-

munidades sin ningún riesgo de causar parálisis. A pesar de la afirmación de Sabin, el riesgo de parálisis por la vacuna de virus vivo existe, aunque es leve. En 1999, un panel de asesores recomendó que EE. UU. volviera a utilizar la vacuna de Salk porque no puede causar polio accidentalmente. Esta recomendación fue ratificada en 2009.

Justo cuando muchas de estas cosas “parecían” estar bajo control, la vieja reyerta entre la medicina y los microorganismos viene a escribir un capítulo más. Hagamos votos para que las enseñanzas que nos lega este recorrido no sean desaprovechadas.

Referencias

1. Parker S. *Kill or cure. An illustrated history of medicine.* Dorling Kindersley Ltd.; London, 2013.
2. Black CA. *A brief history of the discovery of the immunoglobulins and the origin of the modern immunoglobulin nomenclature.* Immunol Cell Biol 75:65-8, 1997.
3. Behring E, Kitasato S. *Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren.* Dtsch Med Wschr 49:1113-4, 1890.
4. Behring E. *Untersuchungen ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren.* Dtsch Med Wschr 50:1145-8, 1890.
5. Ebisawa I. *The encounter of Gaston Ramon (1886-1963) with formalin: A biographical study of a great scientist.* Kitasato Arch Exp Med 60:55-70, 1987.
6. Blume S, Geesink I. *A brief history of polio vaccines.* Science 288:1593-4, 2000.
7. Wallace G, Alexander J. *Poliomyelitis.* En: Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, Eds. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (13th ed.). Washington DC: U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2015. Chapter 18.
8. Enders JF, Robbins FC, Weller TH. *Classics in infectious diseases. The cultivation of the poliomyelitis viruses in tissue culture by John F. Enders, Frederick C. Robbins, and Thomas H. Weller.* Rev Infect Dis 2:493-504, 1980.
9. Lambert SM, Markel H. *Making history: Thomas Francis, Jr, MD, and the 1954 Salk Poliomyelitis Vaccine Field Trial.* Arch Pediatr Adolesc Med 154:512-7, 2000.
10. Monto AS. *Francis Field Trial of inactivated poliomyelitis vaccine: Background and lessons for today.* Epidemiol Rev 21:7-23, 1999.
11. Salk JE. Landmark article Aug 6, 1955: *Considerations in the preparation and use of poliomyelitis virus vaccine.* JAMA 251:2700-9, 1984.
12. Benison S. *International medical cooperation: Dr. Albert Sabin, live poliovirus vaccine and the Soviets.* Bull Hist Med 56:460-83, 1982.
13. Sabin AB, Ramos-Alvarez M, Alvarez-Amezquita J, Pelon W, Michaels RH, Spigland I, Koch MA, Barnes JM, Rhim JS. Landmark article Aug 6, 1960: *Live, orally given poliovirus vaccine. Effects of rapid mass immunization on population under conditions of massive enteric infection with other viruses.* JAMA 251:2988-93, 1984.
14. Sabin AB. *Role of my cooperation with Soviet scientists in the elimination of polio: possible lessons for relations between the USA and the USSR.* Perspect Biol Med 31:57-64, 1987.
15. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/jonas-salk-and-albert-bruce-sabin>