

## ***Infecciones virales exceptuando las producidas por enterovirus***

Por el Dr. FELIPE CURA SÁNCHEZ\*\*

Los virus representan un amplio grupo de agentes infectivos, claramente delimitados dentro del grupo de la microbiología, en base a la estructura química de los mismos, constituida por uno de los ácidos nucleicos, responsable de su poder infeccioso y una cubierta proteica organizada en subunidades, llamadas capsómeros, que en su conjunto reciben el nombre de cápsida y en virtud de la cual adquieren su carácter antigénico. Otra particularidad que tienen es la imposibilidad de reproducirse en forma libre, siendo para ello necesario ponerse en contacto con una célula sensible a la cual infectan.

Trataremos aquellos grupos de mayor importancia en la patología humana y para los cuales se han conseguido, o tratan de conseguir, vacunas efectivas. (No trataremos la polio aquí, porque será tema aparte en este Symposium). Consideraremos los grupos integrados por los virus que son capaces de producir infección en el tractus respiratorio, entre los que se encuentran los mixo virus, influenza y parainfluenza y el virus de la parotiditis, que aunque tiene menor importancia en las infecciones respiratorias, corresponde a este grupo de mixo virus. Los riño virus, agentes etiológicos del resfriado común y los adenovirus y el virus sinsitial respira-

torio. Aquellos que son capaces de dar enfermedades de tipo exantemático sarampión y virus de la viruela y por último los que tienen predilección por el sistema nervioso central, tales como fiebre amarilla, rabia y otros arborvirus; tratando solamente algunos de los mismos, de acuerdo con las características mediante las cuales estas infecciones se producen.

Dentro de estas enfermedades se conocen que son transmitidas mediante micro gotas de *Flüger* todas las del tractus respiratorio, así como también el sarampión, la papera y la viruela, para lo cual es necesario que el virus atraviese la barrera que representa la mucosa respiratoria, oponiéndose a estos distintos factores como son: las secreciones normales de las mismas que por sí sola se saben capaces de neutralizar estos agentes.

De las sustancias inespecíficas la que más importancia tiene para determinar el curso de las infecciones virales es el *Interferon*. Este es un producto elaborado por la célula cuando al interior de ella penetra un ácido nucleico procedente de un virus u otra naturaleza. Isaac ha demostrado que cultivos de células de fibroblastos de embrión de pollo son capaces de producir Interferon, cuando los mismos entran en contacto con ácido rionucleico o desoxi rionucleico purificado, preparados a

(\*) Director de la Clínica Sagrado Corazón (Mutualista), calle 21, entre 4 y 6, Vedado, Habana, Cuba.

partir de los tejidos de terneras, ratas o levaduras de manera semejante a como es originado por el virus aunque en menor intensidad. La acción de protección de estas sustancias ocurre impidiendo la síntesis de nuevo ácido nucleico del virus en el interior de la célula infectada.

En el curso de las infecciones del tractus respiratorio se produce muy precozmente el Interferon, que impide que el virus se multiplique, siendo este mecanismo capaz de autolimitar la infección mejor que los anticuerpos específicos de producción más tardía. Considerando la forma de los anticuerpos específicos en determinar el curso clínico de las infecciones virales, debemos tener en cuenta que éstas se dividen en dos grupos:

El primer grupo, es aquel en que la puerta de entrada y órganos afectados son superficiales, como por ejemplo, las afecciones del tractus respiratorio y el segundo grupo, es aquel cuya puerta de entrada es la orofaringe o mediante la inyección del agente por un vector, pero en el que lio aparecen los síntomas clínicos hasta que no ha tenido lugar la diseminación por la corriente sanguínea y en las cuales los órganos afectados son distintos a los de la puerta de entrada, como es el caso del sarampión, hepatitis, papera, fiebre amarilla, etc. Aunque algunos difieren de las dos formas anteriores, como es la rabia, que de la puerta de entrada alcanza el sistema nervioso central avanzando por los troncos nerviosos.

En general, las infecciones comprendidas en el primer grupo no se encuentran altamente influenciadas en su evolución clínica, con los anticuerpos específicos circulantes, ya que serían necesarios altos niveles de los mismos en el torrente circulatorio para que tuvieran

una concentración efectiva en el sitio de la infección.

Asimismo se ha demostrado que en estas infecciones la concentración de los virus comienza a declinar en la zona infectada antes de que se pongan de manifiesto cantidades apreciables de anticuerpo. Sin embargo, sí se ha demostrado como se ha dicho anteriormente, un aumento de la concentración de Interferon, por lo cual es de considerar que él tenga mayor importancia en determinar el curso clínico de la enfermedad. No obstante, debemos decir que los anticuerpos específicos, que posteriormente alcanzarán niveles más elevados, podrán dar concentraciones suficientes en las superficies mucosas y ello sólo proteger mientras tales condiciones se mantengan contra la infección.

En el segundo grupo de enfermedades, los anticuerpos específicos, al igual que en el caso anterior, son incapaces de prevenir la infección si no se encuentran en cantidades suficientes para alcanzar una concentración adecuada en la puerta de entrada, pero durante la fase hemática, con sólo muy pocas cantidades de dichos anticuerpos son suficientes para inactivar el agente etiológico; en estos casos, lo que se previene en realidad es el progreso clínico de la infección, pero no ella en sí.

Otro aspecto que debe tenerse presente al considerar la protección contra los virus por medio del anticuerpo es que la parte infecciosa de un virus, la constituye el ácido nucleico del mismo, el cual no es antigénico y aunque no ha sido demostrado que en forma natural existan ácidos nucleicos infectivos (aunque sí se ha obtenido en el laboratorio), si esto sucediera pudiera coexistir el anticuerpo con el mismo, sin tener una acción neutralizante.

Existen otras enfermedades víricas del hombre que no encajan en los dos

grupos anteriores, cuando se consideran los mecanismos inmunológicos como es el caso del herpes simple.

Este virus puede persistir en las células de las personas sin producir alteraciones de ningún tipo, aún en presencia de grandes cantidades de anticuerpo neutralizante, pudiendo en determinadas circunstancias y por factores no bien conocidos, determinar lesiones herpéticas. Teniendo en cuenta la forma de acción de los anticuerpos específicos en determinar el curso clínico de las infecciones virales, se ha desarrollado el uso profiláctico de las vacunas, las cuales pueden ser divididas en: vacunas a virus muerto y vacunas a virus vivos atenuados aunque en el caso de la viruela no está aclarado si el virus vacunal es una cepa atenuada, u otra relacionada antigénicamente y proceder del virus que infecta al ganado vacuno.

A continuación pasaremos a considerar los distintos tipos de vacunas que pueden ser usadas con fines profilácticos a distintas enfermedades virales.

#### VIRUELA

Durante mucho tiempo esta vacuna ha sido producida, a partir del material obtenido de las lesiones producidas por el virus vacunal en la ternera, el cual se mezcla con glicerina, obteniéndose la vacuna glicerinada. En el momento presente esta vacuna también ha sido obtenida en cultivo de tejidos y embrión de pollo, lo cual, a más de garantizar la esterilidad de la misma que no se logra con el método clásico, permite la conservación liofilizada de la misma, lo cual a su vez representa ventajas adicionales.

En nuestro país existe una escasa protección de la población a esta enfermedad, dado que desde el año 1923 no

padecemos la misma y las vacunaciones practicadas han sido en número reducido. En vista de esto y teniendo en cuenta que sostenemos relaciones con países de áreas afectadas por esta enfermedad, de donde puede importarse, nuestras autoridades sanitarias han confeccionado un programa de vacunación antivariólica con el objeto de inmunizar el 80% de la población de 6 meses a 2 años y primovacunar o revacunar a igual por ciento de la población de 20 a 49 años.

El método recomendado en el programa para su aplicación es la inultipresión en la región deltoidea, previa desinfección de la zona, esperando que se seque bien el éter o alcohol para no afectar la viabilidad del virus, así como no aplicar protectores o apósitos.

La lectura debe practicarse del 7mo. o 9no. día, pudiendo producirse los siguientes tipos de reacción:

1. *Reacción primaria de la persona in inmune.*
2. *Reacción acelerada o vaccinoide*, que ocurre en las personas que tienen inmunidad parcial.
3. *Reacción temprana o alérgica*, este tipo de respuesta se observa en las personas inmunes por vacunación reciente o haber padecido la enfermedad, indicando solamente una sensibilización a la proteína del virus.

#### COMPLICACIONES

1. *Infección bacteriana en el sitio de •la vacunación.*
2. *Vacuna generalizada.*
3. *t acuna progresiva.*
4. *Encefalitis post-vacunal.*

#### CONTRAINDICACIONES

1. *Enfermedades de la piel.*
2. *Prematuros o personas sometidas a tratamiento por esferoides con debilidad general, como leucemia, T. B., etc.*
3. *Las embarazadas deben evitar la vacunación en los 6 primeros meses.*
4. *Pacientes convalecientes de una enfermedad infecciosa.*
5. *Pacientes que se conoce que presentan alteraciones de las gamma-globulinas (hipo-agammaglobulinemia).*
6. *Pacientes de más de 75 años de edad.*
7. *Enfermedades del Sistema Nervioso.*

#### HABÍA

La vacunación contra la rabia tiene indicaciones precisas en el hombre, no siendo un tipo de vacunación que se efectúe en forma sistemática. Esta indicación está determinada por la índole de la exposición. A pesar de que existen las normas para proceder en los casos de personas que han tenido un contacto peligroso, diremos en términos generales que éstos están determinados por la distancia y extensión de la lesión, lo cual determina el tiempo de que disponemos para tomar una conducta que podemos resumir en la forma siguiente.

1. - En las exposiciones graves (mordeduras de cabeza, cara, cuello y dedos de las manos) hay que proceder a la serovacunación, cuando el animal presenta signos presuntivos de rabia, muere, desaparece o es salvaje. Los animales que presentan signos presuntivos de rabia se ponen en observación y si se comprueba que está sano, se suspende

el tratamiento a la persona. Si en el momento de la exposición el animal está sano, se pone en observación y se administra suero hiperinmune al paciente. Si aparecen signos de rabia, se inicia el tratamiento con la vacuna.

2. - En caso de exposición no grave, se observa al animal durante 10 días y si no presenta signos de rabia, no se inicia el tratamiento.

La encefalitis postvacunal, que es la complicación más seria de este tratamiento y la cual hace valorar el uso de la misma, se explica por una reacción de tipo antígeno anticuerpo, debido a que la vacuna consiste en una suspensión de cerebro de conejo o de ratón, la cual al ser inyectada en la persona, determina la producción de anticuerpos contra las sustancias nerviosas. Esta dificultad se trata de superar en el momento presente, mediante el uso de los cultivos de tejidos para la preparación de la vacuna. También ha sido obtenida en embrión de pato, la cual se administra en una sola dosis.

El virus de la rabia pertenece a un solo tipo antigénico, usándose en la preparación de la vacuna la cepa fija lograda mediante el pase en cerebros de conejos; la vacuna inactivada por fenol y administrada en series de 14 inyecciones subcutáneas de 1 ml. cada una, en zonas alternas del dorso y abdomen.

#### FIEBRE AMARILLA

Y todos arborvirus (encefalitis equina del este, encefalitis equina del oeste, encefalitis equina de Venezuela).

La fiebre amarilla constituyó a inicios del presente siglo, un problema epidemiológico de primera magnitud entre nosotros, debiéndose al descubrimiento de Finlay el poder tomar las primeras medidas en la erradicación de la mis-

nía, mediante un programa dirigido contra el agente vector que se mantiene vigente, dado que la rápida comunicación de nuestros tiempos mantiene el peligro potencial de importar la enfermedad de zona donde la misma aún se encuentra en forma urbana o selvática.

En el momento presente se dispone de una vacuna a virus vivo atenuado (cepa 17-D), que se produce en embrión de pollo sin suero humano, para ser usado por vía subcutánea en una sola dosis y que da una respuesta inmunitaria a los 10 y 12 días después de su administración y la cual persiste durante 6 años. Teniendo presente al ser administrada la posible sensibilidad a la albúmina del huevo. Contra algunas de estas enfermedades también se han producido vacunas a virus muerto en cultivo de tejidos y embriones de pollo para uso parenteral.

#### SARAMPIÓN

En el momento presente existen dos tipos de vacunas, una a virus muerto y otra a virus vivo atenuados. El uso de ambas ha llevado a la conclusión que la más efectiva es la virus vivo, que produce protección en el 100% de las personas inmunizadas, con una respuesta de anticuerpos que se ha mantenido hasta por lo menos 4 años, pensando que puede mantenerse de por vida; cosa que no pasa con el virus muerto que sabemos produce anticuerpos a niveles más bajos y detectables por no más de 2 años.

Queremos señalar que el uso de esta vacuna no está exenta de reacciones febriles, que alcanzan hasta un 30% de los vacunados, con un promedio de temperatura de 39 a 40° C. El uso de la gammaglobulina disminuye la intensidad

y porcentaje de las reacciones, habiéndose logrado en la Unión Soviética una cepa vacunal (L-16) que administrada sin gammaglobulina produce reacciones poco manifiestas.

Esta vacuna puede ser administrada a niños de 8 meses de edad, mediante una inyección de 0.5 ml. subcutánea de virus vivo o 3 inyecciones de virus muerto con intervalos de un mes.

#### PAPERA

Esta es una enfermedad benigna en el niño, pero en el adulto presenta complicaciones, como la orquitis en un 23% de los casos, meningoencefalitis, pancreatitis, etc.; se dispone de dos tipos de vacunas contra esta enfermedad, las cuales, en términos generales, son de un comportamiento similar a las expresadas anteriormente. La atenuación del virus se logra mediante pases en embrión de pollo sin que sean necesarios otros tratamientos adicionales. La efectividad de la vacuna viva se ha demostrado con la protección del 90% de

35,0 niños de edad pre-escolar por un período de, por lo menos, 3 años, que fueron vacunados en la Unión Soviética.

#### VIRUS RESPIRATORIO

Las enfermedades respiratorias son de etiología múltiple, las cuales representan un porcentaje más o menos importante según sean consideradas la edad, las condiciones geográficas, la estación del año y las condiciones de convivencia.

Trataremos primeramente aquellos grupos contra los cuales se dispone de medida profiláctica y posteriormente mencionaremos los que en el momento presente, no tienen un control de tipo epidemiológico mediante el uso de la vacuna.

## INFLUENZA

En numerosos trabajos realizados en los últimos 20 años, se ha puesto de manifiesto la posibilidad de obtener vacuna efectiva a la influenza. Se conoce que las pandemias de esta enfermedad ocurren cuando surgen variaciones anti- génicas contra las cuales no son efectivos los anticuerpos por infecciones previas. Esto hace que, por un lado, no se puede establecer una vacunación única efectiva, en forma indefinida, siendo necesario prepararlas con los tipos anti- génicos de los virus A y B de última circulación, por otro lado, es necesario y así está establecido, mantener una vigilancia mundial con el objeto de poder estudiar tempranamente aquellas cepas que por su constitución antigénica, sean potencialmente capaces de provocar pandemias y poderlas incluir en las vacunas.

Las vacunas que actualmente se usan, son preparadas con virus muerto, acuosas o con coadyuvantes para uso subcutáneo, administrándose dos inyecciones de 1 mi. con un mes de intervalo y en niños de acuerdo con la edad. Por último diremos que, en la Unión Soviética, se ha hecho recientemente una vacuna a virus vivo, preparada a partir de las cepas no virulentas aisladas de personas.

La misma se administra en forma de spray nasal conteniendo dos virus A2 y B. Los resultados epidemiológicos han sido, la disminución de la enfermedad en dos o cuatro veces habiéndose demostrado en un 70% de los casos vacunados, aumento de anticuerpos en cuatro diluciones o más.

## ADENOVIRUS

La importancia epidemiológica de este grupo viral es más sobresaliente, en

aquellas poblaciones que se mantienen en estado recluido, como es el caso de los ejércitos. Si bien es verdad, que algunos miembros de este grupo (tipo

1,2, 5, 6), infectan en los primeros años de la vida, el porcentaje de enfermedad respiratoria explicada por esta etiología, es bajo (5 a 10%) y por otra parte, no adquiere el tipo epidémico. Sin embargo otros tipos del mismo grupo (3, 4, 7, 14, 21) sobre todo los tres primeros, son responsables de brotes epidémicos entre militares, lo cual no se ha presentado en la población civil. En estos grupos, se han usado vacunas contra estas epidemias con éxito. En la literatura a este respecto existen trabajos fundamentados en el uso de estas vacunas, habiéndose ensayado vacunas univari- trivalentes, así como también vacunas vivas en cápsulas entéricas para uso oral. El consenso general es que las epidemias que se presentan en las poblaciones antes referidas, pueden ser prevenidas mediante las mismas.

En el momento presente el ejército americano inmuniza a sus ingresos, con una sola dosis parenteral de 1 mi.

## RINOVIRUS

Este grupo de agentes virales de creación reciente, comprende más de 30 serotipos y en el mismo han sido incluidos los: corizavirus, virus salivaris, JH- 2060, por lo cual todos estos nombres son sinónimos. En este grupo están representados la mayoría de los agentes capaces de producir resfriado común, aunque este síndrome puede ser producido por otros virus: *Echo Coxsackie*. *Virus RS*, etc. Este síndrome es de curso benigno generalmente, pero en distintos estudios se ha comprobado que es la primera causa de ausentismo entre obreros y estudiantes ya que como término

medio se ha obtenido que la enfermedad se repite cada 6.3 semanas. Con el fin de prevenir la frecuencia de los episodios agudos del resfriado común, se han realizado estudios a la obtención de vacunas habiéndose encontrado que por un lado el número de agentes etiológicos es muy amplio, lo cual dificulta comprenderlos en una vacuna y por otro lado se ha visto que si bien es verdad que si un episodio deja inmunidad transitoria, al agente específico no lo hace a los demás, siendo necesario la presencia de niveles altos de anticuerpos difíciles de conseguir con antígenos pobres en general.

En el momento presente no existe una vacuna efectiva contra esta entidad, esperándose por los esfuerzos que se hacen en este sentido, que pronto podemos tenerla.

#### VIRUS RS Y PARAGRIPAL.F.S

Estos virus adquieren su mayor importancia en las enfermedades respiratorias agudas de tractus respiratorio inferior en los dos primeros años de vida, dando cuadros de bronquiolitis, neumonías, etc.

Con el fin de evitar el cuadro grave de la infección primaria, se han hecho trabajos encaminados a obtener vacunas efectivas, lo cual, hasta el presente, no se ha conseguido, siendo además de gran dificultad el hecho que muchas de estas infecciones ocurren muy tempranamente (por lo que no tienen una respuesta de anticuerpo a la infección natural) . Su obtención en cultivos de células diploides humanas que puedan ser aplicadas como subtratums para la obtención de suspensiones virales, abre una posibilidad de solución a estos problemas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. —A. A. Smorodincev: Problemas de Virología. No. 6, pág. 683-687, 1962.
2. —Enfermedades Infecciosas. Clínicas Médicas de Norte América. Sept, 1963.
3. —Enfermedades por Virus y Rickettsias. Clínicas Médicas de Norte América. Sept., 1959.
4. —Zhdanov: Epidemiología. MINSAP. 1965.
5. —Hilleme y Col.: A cute respiratory illness among children and adults. J. A. M. A., 180: 445, 1962.
- 6.—Hosman y Col.: Altemated type I polio virus vaccine. J. A. M. A. A 170: 1, 8 Mayo, 1959.
- 7.—Humphrey y White: Inmunología Médica. 1964.
- 8.—Kapikian y Col.: An out break of parainfluenza, virus infección. J. A. M. A. 183: 324, 1963.
- 9.—V. V. Ritova y Amshukovsky: Problemas de virología. No. 5, pág. 605-608, 1963.
10. —Zinser: Bacteriología.