

La inmunización no específica de los contactos virales (*)

por
DR. JULIÁN F. BALDOR DE LA VEGA
(Médico de la Brigada Epidemiológica de la Habana)

—Introducción—

Siendo quizás el médico más recién incorporado a la Brigada Epidemiológica de esta regional resulta tal vez, llamativo que hagamos la adjunta proposición de trabajo, la que por su carácter de urgencia en el aspecto epidemiológico, constituye a no dudarlo la demostración clínica un tema de medicina preventiva de especial interés.

El propósito de esta comunicación es, informar a la Dirección epidemiológica de la Junta Regional de la Habana, y en especial a nuestro Director Dr. René Cruet, las reales posibilidades de éxito de esta demostración en la Inmunización Preventiva de contactos Virales y en la que, participarán nuestros compañeros de grupo, Drs. Elcizegui, Pérez Alejo, O'Farril y Rafael Torriente.

Esperamos que esta solicitud de demostración clínica de Inmunización preventiva, no específica, de estos contactos virales, merezca de esta Junta Epidemiológica de la Habana no sólo su cordial atención, sino su apoyo más

decidido dado que, viene a llenar un vacío de tratamiento inmunizante en un campo donde reina carencia absoluta de protección epidemiológica.

Y así, todos sabemos que hasta los momentos actuales las medidas empleadas en la prevención de epidemias virales han estado representadas por el Saneamiento Ambiental y Cuarentena, ambas de utilidad escasa en la prevención de epidemias que, como en el caso más reciente ocurrido en Varadero (1962) así como el de Hepatitis Viral (Habana) confirman su ineficacia, pudiendo decirse lo mismo sobre las medidas de tentativa de protección mediante la administración de productos tipo Gama-globulina y el mismo Toxoide Triple.

El material que solicitamos sea aprobado para uso clínico en esta demostración Piloto de Inmunización de Contactos Virales, no es una vacuna específica, puesto que tratamos de enfermedades cuyas características peculiares son el ser producidas por agentes no específicos (virus) y el ofrecer a su vez una extraordinaria mutabilidad.

(*) Trabajo original para la Revista de Pediatría de Cuba como proyecto y planificación de la Brigada 2, presentado ante el Consejo Epidemiológico de la Regional de la Habana. Enero 28, 1962

La protección inmunológica desarrollada con la administración de los derivados Benzo-quínicos (B. Q.), no es específica en su carácter, estando exenta de peligros aun cuando sea aplicada a niños de pocas semanas de nacidos (infantes), no siendo por otra parte contraindicación alguna el haber recibido vacunaciones anteriores de vacuna antipolio oral o paracentral, vacuna antitífica, antivariólica, o cualquier otra inmunización preventiva, puesto que, lejos de restarle acción a dichas inmunizaciones, la administración de B. Q. refuerza su actividad preventiva por un período de un año.

II

Estadísticas e Incapacidades recuperativas en Infecciones Virales.

En los pasados meses y particularmente en el mes de Diciembre del pasado año, el servicio de Estadísticas y Morbilidad de esta Regional de la Habana, acusa en sus registros semanales un creciente aumento del grupo de enfermedades virales tipo Hepatitis Viral, varicelas, y en un segundo grupo la Mononucleosis infecciosa, parotiditis y sarampión.

Dentro de nuestra labor Epidemiológica preventiva, la actividad Sanitaria de la Brigada se ha circunscrito al Saneamiento Ambiental y Cuarentenas, como indicación única, ya que no disponemos de material alguno para la protección de los contactos en niños principalmente, y mucho menos, para tratar enfermos que han entrado ya en un estadio agudo de su enfermedad los cuales quedan Hospitalizados hasta obtenerse en ellos una recuperación espontánea (inmunización natural) la que comprendemos es de lenta evolución, como en el caso de la Hepatitis Viral. Es aquí donde reclamamos nuestra de-

mostración Piloto —2— demostrando como con el empleo de productos moleculares similares se puede abreviar esta lenta recuperación Hospitalaria con ahorro al erario público.

La Hepatitis Viral ha conquistado en Cuba y en el extranjero un lugar preeminente como enfermedad infecto-contagiosa así como por sus secuelas de invalidez y limitaciones recuperativas ya señaladas.

Estos conceptos fueron expuestos en el último Congreso Gastro-enterológico celebrado en la Habana (1957) donde quedaron puntualizadas las graves características de su proyección clínica inmediata y tardía.

El aspecto inmediato: la Hepatitis Viral ofrece una carencia de tratamiento efectivo una vez que el Virus ha establecido su localización hepática ya que los antibióticos demuestran ser incapaces en detener el proceso evolutivo del ictero y hepatomegalia para no mencionar otros aspectos, empleándose únicamente en estos enfermos como medida sintomática la administración oral o para-enteral de Dextrosa mientras se aguarda el establecimiento de una recuperación espontánea del enfermo, cuyo éxito es en no muchas ocasiones satisfactorio, pero que en otros casos el pronóstico recuperativo espontáneo se ve interrumpido con la pérdida de algunas vidas por miocarditis tóxica.

En el aspecto tardío: la enfermedad viral mantiene una lenta convalecencia con secuelas de manifestaciones larvadas de muchos meses de duración, tales como: tinte sub-ictérico, astenia profunda, febrículas vespertinas, etc., que limitan la capacidad de trabajo de los enfermos adultos. Pero es sobre todo el carácter singular de las modificaciones que imprime al status serológico del en-

fermo, al que deja totalmente incapacitado como donante para los Bancos de Sangre. Y así, por las estadísticas aportadas en los últimos y recientes Congresos Gastro-enterológicos, se demuestra que los donantes de sangre que han escapado a un escrupuloso interrogatorio preliminar, transmiten sistemáticamente a los recipientes afecciones cancerológicas agudas de tipo melano-sarcoma, de pronóstico fatal.

Así pues, las proyecciones clínicas de este primer ejemplo de enfermedad viral son más que suficientes para merecer nuestra atención, sobre todo, cuando una alta proporción de los contactos son particularmente niños en la primera y segunda infancia.

Lo que así ocurre con la Hepatitis Viral, no resulta menos alarmante como para dejar de ser mencionado en lo que se refiere al exantema varioloide (varicelas), cuyas secuelas de otitis media y mastoiditis ocurren en un elevado porcentaje en la primera y segunda infancia.

A nosotros, epidemiólogos, nos interesa por estos dos hechos el hacer una labor preventiva, intentando que los contactos familiares cercanos al enfermo, sobre todo los niños que conviven cerca del mismo, sean protegidos contra estas infecciones virales.

Por otra parte, el carácter de mutabilidad viral de estas enfermedades lleva consigo otro aspecto clínico de interés epidemiológico extraordinario como es el que en la convalecencia de estas afecciones virales de tipo exantemático (sarampión, varicelas) hay una proporción de niños que en la segunda infancia y posteriormente a una convalecencia larvada exantemática desarrollan síndromes de mononucleosis infecciosa y, en ocasiones, síndromes leucémicos agudos a tipo monocitario o linfático. El gran Hematólogo Pitaluga nos dejó, co-

mo obra póstuma, su observación acuciosa de la estrecha correlación viral entre los síndromes leucémicos y la mononucleosis infecciosa, en cuyos casos los exámenes de médula ósea resultan a veces difíciles de ser interpretados aún en manos de expertos patólogos.

III

Especificidad Terapéutica y especificidad Preventiva.

Desde recientes años nuestra profesión médica aprendió, sobre todo a partir del advenimiento de los descubrimientos de Domagk y Fleming, (1935 y 1940) que los conceptos de especificidad terapéutica como factor curativo en patología clínica habían dejado de existir como conceptos ortodoxos.

Mencionemos así dos entidades patológicas conocidas: los procesos diftéricos y las neumonías. La Difteria, como capítulo cerrado, se trataba con suero específico (antitoxina diftérica) y las Neumonías con suero específico anti-pneumocócico, de acuerdo con el "typing" o clasificación de esputos. Hoy tratamos ambas con antibióticos no específicos y en muchas ocasiones sin empleo alguno de la seroterapia.

Lo que así ocurre en patología bacteriana resulta mucho más explicable cuando tratamos de infecciones virales por el hecho —ya repetido anteriormente— de no ser los virus entidades específicas y que, por las características de su estructuración nucleoprotéica, ofrecen la peculiaridad de su extraordinaria mutabilidad, explicándonos así el por qué un enfermo de Hepatitis Viral transmite por transfusión una afección oncológica aguda en un paciente sano, o que en la fase de convalecencia de un exantema viral, (varicela o sarampión) síndromes Hematológicos variados hagan su presentación.

La reciente experiencia de vacunación oral anti-poliomelítica con Virus atenuado según la técnica de Sabin-Koprowski y empleada en larga escala en naciones europeas (Checoslovaquia, Rusia, etc.) nos ha servido de puntal demostrativo sobre el concepto de especificidad inmunológica en medicina preventiva.

Y así, la protección inmunológica adquirida no es solo el resultado de aumento en la tasa de anticuerpos sanguíneos sino, la neutralización directa del agente viral patológico agresivo, el que, al penetrar en el huésped, manifiesta su predilección especial de hacer integración rápida (simbiosis) con la célula, paralizándolo su sistema de oxidación e incorporando a él su potencial de energía para su propio beneficio y que, en el caso particular de su orientación de ataque hacia la célula nerviosa, es la substancia de Nissl, la primera en recibir el impacto ya que, como núcleo protéico, constituye la avanzada protectora disponible ante el agente agresivo.

Cuando el virus patológico ha penetrado en el huésped, pero no ha logrado aún establecer unión con la célula del mismo, manteniéndose libre, su inactivación como agente patológico es fácil de obtener dada su extraordinaria labilidad; no sucediendo así una vez que ha hecho su fijación a la superficie nucleoprotéica donde queda aislado y protegido y de donde se hace entonces muy difícil hacer su separación.

Es pues en el primer caso (virus libre) donde la inmunización preventiva ofrece su máximo de utilidad profiláctica por un doble mecanismo: primero, al conferir la inmunización un aumento de mayor resistencia en la substancia protectora de Nissl (avanzada protectora de la célula nerviosa) y segundo, por las modificaciones ocurridas en el propio sistema de oxidación del agente

agresor (virus) que lo incapacitan para hacer integración con el material funcional de la célula viva del huésped una vez hecha en él su penetración infectante.

Es conveniente por último recordar que los factores determinantes para transformar un virus no patológico (virus autónomo) en agresivo (patológico) resultan evidentes, de tal forma que nuestros conceptos actuales de considerar a los virus como entidades máximas de parasitismo en su más refinada agresividad ha de cambiar algún día, dado que las últimas y recientes orientaciones realizadas en parasitismo viral descubren como muy probable, si no cierto, que sea el organismo humano reservorio de virus útiles y no patológicos, que conviven en nuestra economía con efectos beneficiosos.

Estos hechos explicarían, por último, el pleomorfismo de no pocas entidades virales descritas desde hace años por investigadores como Glover y Von Brehmer entre los de la pasada década y recientemente Gerlach, Irene Diller y Wuerthel-Caspe, que confirman la naturaleza pleomórfica de este agente infectante.

Así pues, no existe duda alguna que a la luz de estas investigaciones, la especificidad en medicina inmunológica preventiva se hace discutible ya que tratamos de afecciones virales altamente mutables, las que, por sus complicaciones y desarrollo inesperado, entorpecen la evolución infantil en su doble aspecto: como ciudadano de madurez futura y de ser útil a la sociedad en que radica en el mañana.

IV

Estructura molecular y método de empleo

La inmunización preventiva de los contactos virales nos ofrece un aspecto

singular en su doble carácter, epidemiológico y clínico. En el primero, debemos recordar el detalle original de ser estas afecciones virales entidades nosológicas no sólo de la primera y segunda infancia, sino de la edad adulta. Y así, la Hepatitis viral, la mononucleosis infecciosa y aún las varicelas y parotiditis ocurren con gran frecuencia en la edad adulta dejando secuelas e incapacidades permanentes, cuando no pandemias alarmantes como el más reciente brote de varicelas en la zona de la provincia mautancera (Varadero).

Estos hechos justifican el carácter urgente de esta demostración clínica piloto realizada por vez primera en Cuba, pero ya demostrada en la práctica en otros países (E. U., Brasil) por grupos clínicos diversos, que probaron sus resultados y demostraron su inocuidad aún en niños de pocos años o meses.

Las estadísticas probaron así en manos del Dr. Wendell-Hendricks en los Angeles (California) sus beneficiosos resultados preventivos en enfermos de sarampión, varicelas, parotiditis, etc.

En New York (Mount Vernon) el Dr. John Wahl publica en 1949 una casuística de 75 observaciones clínicas con empleo de la Benzo-quinona con resultados altamente satisfactorios en otitis media post varicelas, parotiditis, etc., cuyo trabajo fué publicado en la Revista Médica Cubana ⁽¹⁷⁾, traducido por el autor de esta comunicación.

Otra experiencia de resultado clínico e inocuidad terapéutica mediante el empleo de las agrupaciones Quinonas (Para-Benzo-quinona) la constituye la obtenida por el autor durante su ejercicio profesional en Estados Unidos, (Tampa) durante un período de 10 años, en que fueron tratados numerosos grupos infecto-contagioso de tipo viral o bacteriano cuyos contactos demostraron resistencia inmunológica benefi-

ciosa post inyección quimioterápica. Se registraban entre ellos contactos de coqueluche, sarampión, varicelas, parotiditis y en grado llamativo formas paralíticas bulbares de poliomiélitis aguda, que no habían recibido vacunación de Salk.

Posteriormente, en el año 1958, estando el Dr. Baldor de regreso a Cuba, practicó la demostración experimental de la eficacia terapéutica de estructuras moleculares semejantes en sus resultados a los de los grupos Benzo-quinona, en gran cantidad de specimens de ganado porcino infectado de cólera (swine pest) en la Finca "La Cayuga" del Cuartel San Antonio y cuyos resultados recuperativos en un 100%, fueron publicados en la Habana en la Revista Médica Cubana ⁽¹⁸⁾.

Por todos estos hechos acumulativos, tanto clínicos como demostrativo-experimentales, las estructuras moleculares que proponemos para el empleo de la Inmunización preventiva de contactos virales llena a plenitud los postulados siguientes:

- a) estar exenta de peligros aún en la primera infancia;
- b) estar desprovista de efectos secundarios;
- c) su actividad inmunizante demuestra ser efectiva cuando es administrada a los sujetos que han experimentado contactos virales evitando la diseminación de ese grupo de enfermedades en la población civil.
- d) el esquema de administración es sencillo, no existiendo contraindicación al haber recibido el contactante otras inmunizaciones previas de tipo viral algo atenuado (vacuna antipoliomiéltica) o tipo viral (anti-variólica) o cualquier otra inmunización.

- c) la respuesta de protección, inmunizante se prolonga más allá del tiempo de duración asignado como sucede en el caso de la vacuna antitífica, cuya protección es solo de seis meses;
- f) la técnica de administración —aunque para-enteral— no es molesta, dado que su administración no es repetida más que en una sola dosis anual.
- g) su costo es insignificante al erario público;
- h) la actividad preventiva inmunizante prueba ser satisfactoria, no sólo evitando el contagio de los grupos virales aquí señalados, sino evitando la diseminación de los mismos, reforzando la acción protectora desarrollada por inmunizaciones previas tipo-anti-polio.

El producto empleado en la demostración inmunizante de estos contactos virales está hecho a base de una estructura molecular del grupo de las Quinonas que aparece en Norte y Sur América bajo los nombres de Benzo-quinona o Para-Benzo-quinona en ampulas de 2 c.c. para empleo sub-cutáneo o intramuscular, preferiblemente este último. Su fórmula se representa como sigue:

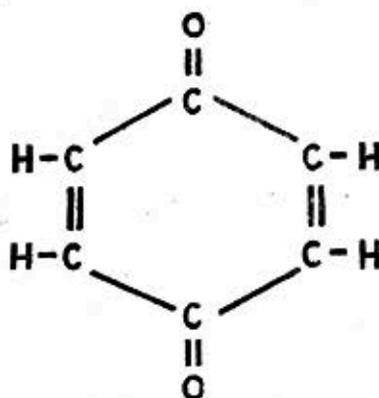


FIG.1.—Fórmula estructural de la Benzo-quinona observándose sus radicales Hidrogenados libres y sus grupos Carbonílicos.

Este producto se manufactura y distribuye legalmente y con patentes registradas en ambos países (E. U. y Brasil) por los Consejos de Farmacia respectivos, y si mencionamos su producción comercial en Estados Unidos no es porque requiramos su obtención de fuente nortea sino para demostrar sus múltiples campos de aplicación terapéutica ya que, publicaciones científicas han descrito sus beneficiosos resultados en patología clínica ⁽¹⁷⁾.

La obtención de este material de trabajo puede hacerse desde el Brasil (Río de Janeiro) con rapidez y a razón de 100 dosis semanales como donación al Consejo Epidemiológico.

Demostrada su utilidad de aplicación clínica, la producción puede hacerse bajo el Control de la Comisión de Drogas del Gobierno Revolucionario facilitándoles los datos pertinentes de su producción en masa, eliminando así los trámites de importación.

La aplicación de la Benzo-quinona (B. Q.) en Inmunología Preventiva, no debe confundirse con su aplicación curativa en entidades virales. Para el primer caso, la B. Q. es efectiva como inmunización no específica de contactos virales siendo sus resultados de efectividad y protección inmunológicas rápidos y superiores cuando es comparada aún con los antibióticos de amplio espectro (Tetra-ciclinas) o con las Inmuno-globulinas o toxoides específicos de escasa o nula efectividad ante el agente viral agresor.

La diferencia entre la efectividad "preventiva" y aplicabilidad "curativa" de la Benzo-quinona es dependiente de su potencial de Oxidación-reducción (P-O-R). Mencionemos así algunos ejemplos:

La antro-quinona, que no lleva en su estructura molecular radicales de *doble*

enlace con el Hidrógeno libre, solo tiene un P. O. R. de 0.154 V. La alfa-naftoquinona, con doble enlace llevando dos átomos de Hidrógeno libre y dos grupos carbonílicos aumenta su P. O. R. a 0.484 V.

La Beta-nafto-quinona, con doble enlace llevando dos átomos de Hidrógeno libre y doble enlace del grupo carbonílico tiene un P. O. R. de 0.576 V.

La Para-Benzo-quinona, con dos dobles enlaces pero con cuatro átomos de Hidrógeno libre y dos grupos carbonílicos tiene un P. O. R. de 0.715 V.

Como se observará, el P. O. R. del grupo Quinónico aumenta en proporción con el número de *dobles* enlaces que llevan *radicales de Hidrógeno libre* y a los cuales está conjugado, aumentando el poder deshidrogenante en relación a la concentración de electrones móviles a nivel del grupo carbonílico, por lo que debe procurarse el no realizar sustituciones moleculares que produzcan retracción de tales electrones.

De otra parte, cuando los radicales etilénicos y sus enlaces ceden sus electrones al grupo carbonílico haciéndolos más basofílicos, ellos se hacen a su vez de una *mayor carga electrofílica* ocurriendo entonces que, con este aumento deshidrogenante del grupo carbonílico, los radicales etilénicos incrementan a su vez su habilidad en añadir radicales libres, siendo precisamente en esta función química donde radica el poder desintoxicante del grupo Quinónico cuando él actúa por ejemplo en condiciones de insuficiencia respiratoria celular (anoxia e hipoxia).

No obstante estos hechos, la estructura molecular del grupo de las Quinonas ofrece el carácter singular de reducido potencial de oxidación-reducción, lo que explica su resultado favorable y útil como método de inmunización pre-

ventiva de contactos no siendo en cambios estos resultados favorables, cuando es empleada en los enfermos portadores ya de afecciones virales agudas en plena evolución patogénica, y para cuyo tratamiento es requisito hacer empleo de estructuras moleculares de un mayor de P.O.R.

Los hechos de recuperaciones clínicas obtenidas en estos enfermos en estado agudo, como en el caso de Hepatitis Viral, acortando la duración de su proceso y hasta su cronicidad evolutiva, son más que significativos para demostrar su efectividad farmacológica curativa.

SUMARIO

- 1.—El empleo de las estructuras Benzoquinónicas (B.Q.) como método de **INMUNIZACIÓN PREVENTIVA DE CONTACTOS VIRALES** llena un vacío que hasta el presente existe en la prevención de contactos en estadios virales.
- 2.—Del grupo de infecciones virales, la Hepatitis Viral es la que ofrece una mayor urgencia en la utilidad de inmunización preventiva dado su pronóstico más temible aún que la misma tifoidea y las incapacidades funcionales que crea a largo plazo.
- 3.—El empleo de la Benzo-quinona en Inmunización Preventiva Viral ofrece reales posibilidades de éxito estando apoyada en trabajos y resultados clínicos y experimentales, siendo la protección conferida altamente satisfactoria y de carácter no específico por el término de un año en condiciones adecuadas.
- 4.—El esquema de administración es sencillo no existiendo contraindicaciones como por ejemplo haber recibido otras inmunizaciones previas

de tipo bacteriano atenuado (vacuna antipolio, vacuna antivariólica, antitífica, etc.).

- 5.—Los resultados de la actividad preventiva Inmunizante con los derivados Benzo-quinónicos son satisfactorios, evitándose la diseminación de epidemias virales y reforzando a su vez, la actividad protectora de inmunizaciones previas, como por ejemplo, la vacuna atenuada oral anti-poliomielítica introducida por vez primera en Cuba por nuestro Gobierno Revolucionario.
- 6.—La administración de este agente quimioterápico es por vía paraente-

ral, con un mínimo de molestias, pues la dosis es administrada una vez al año con un costo insignificante al erario público.

- 7.—Esperamos que la Junta Epidemiológica de esta Regional de la Habana, de acuerdo con el Consejo Científico, autorice y facilite los medios necesarios para el empleo de esta demostración clínica, la que por su elevada utilidad Preventiva sobre los contactos virales constituirá conjuntamente con la vacunación oral, ahora en pleno desarrollo, un aporte más en la elevación del standard sanitario de nuestra Patria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ANDREWS, Dr. C. H. Rio de Janeiro Congress with regard to study of selected groups of Virus-Annals New York Academy of Sciences Vol. 56, pág. 428-Marzo 31, 1953.
- 2.—BUDDNIGH, Dr. John G.—Clasificación de los grupos Quinónicos en mitosis celular. pág. 30-Elsevier, Houston, Texas 1958.
- 3.—BIESELE, Dr. John J.—Comportamiento de los Grupos Quinónicos en mitosis celular. pág. 30-Elsevier, Houston, Texas 1958.
- 4.—BALDOR, Dr. Julián F.—Demostración recuperativa de quimioterapia por radicales libres en Virus porcino (swine pest) Rev. Médica Cubana- Tomo LXX0 pág. 539-Nov. 1959.
- 5.—BALDOR, Dr. Julián F.—El Menor Común Denominador en Antibióticos. Traducción del Inglés. Rev. Médica Cubana-Mayo 1947. Casuística de 75 Observaciones clínicas tratados con Benzo-quinona.
- 6.—BALDOR, Dr. Julián F.—Restitución fisiológica de arteriopatía Diabética por radicales libres. Rev. Médica Cubana- Tomo LXIX Agosto 1958.
- 7.—HARREL, Dr. George T.—Results and use of antibiotics in Rickettsia Viral Infection-Annals New York Academy of Sciences, Vol. 55, pág. 1027-Dec. 30, 1952.
- 8.—KRANTZ, Dr. John C.—Pharmacology Principles of Medical practice (Cellular response to Drugs) University of Maryland Schools of Medicine-pág. 72. Williams & Wilkins, Co.-1951.
- 9.—KRANTZ, Dr. John C.—Oxidation reduction mechanism in cells Pharmacology Principles of Medical Practice-University of Maryland- pág. 75. Williams & Wilkins Co- 1951.
- 10.—KOCH, Dr. William E.—Survival Factor in Cancer and Viral Infections. An introduction to carbony and free radical therapy. The Manney Press-Fort Worth, 14, Texas.
- 11.—McLEAN, Dr. I. W.—Chemotherapy in Virus-Annals New York Academy of Sciences- pág. 275. Vol. 55, August 1952.
- 12.—KRANTZ, Dr. John C.—The Drugs and Cellular Oxidation-Pharmacology Principles of general practice, pág. 75.
- 13.—REVERS, Dr. John.—Pathogenesis of Virus- Rockefeller Inst. N. Y.
- 14.—WATERS, Dr. W. A.—The Chemistry of free radicals—Oxford University Press-London 1948.
- 15.—WAHL, Dr. John C.—The Less Common Denominator in Antibiotics- Observations with Benzo-quinone radicals in Ear, Nose, Throat practice.
- 16.—FALLA Alvarez, Dr.—La Hepatitis Viral como enfermedad cuarentenable- V Congreso de Gastro-enterología- La Habana 1957.
- 17.—FALLA Alvarez, Dr. L.—Hepatitis Viral y transfusiones a donantes. V Congreso de Gastro-enterología-La Habana 1957.