

## EDITORIAL

### LA OBRA DE BORDET. SU PROYECCION EN 1970

*En Soignies, una pequeña ciudad belga de la provincia de Hainaut, situada entre Bruselas y Mons, nació Jules Bordet el 13 de junio de 1870. Desde los 4 años vive en Bruselas, en donde a los 10 ingresa al Ateneo Real y a los 16 ya está inscrito en la Universidad Libre en la que en 1892, obtiene el título de médico cirujano a los 22 años.*

*El gobierno belga le concede una beca para estudiar en el Instituto Pasteur de París; queda asignado al laboratorio de Metchnikoff desde abril de 1894; al fundador del Instituto le quedaban poco más de dos años de vida, pero el futuro se presentaba halagüeño dada la presencia de discípulos como Roux, Duclaux, Yersin, Calmette, Chamberland, Besredka y otros.*

*Durante el lapso de siete años que duró su estancia en París (1894-1901), aclaró o dejó sentadas las bases para entender los siguientes problemas fundamentales de la Inmunología:*

- 1. El mecanismo del fenómeno de Pfeiffer (bacteriolisis del Vibrio cholerae en la cavidad peritoneal de cobayos inmunizados con el microbio específico y la ausencia del efecto lítico en condiciones in vitro). Los estudios de Bordet demostraron de manera precisa, irrefutable y elegante que el fenómeno era la resultante de las aportaciones de los anticuerpos (termoestables y específicos) y de la alexina o complemento (termolábil e inespecífico).*
- 2. El descubrimiento de la aglutinación bacteriana y su utilización como herramienta diagnóstica en la serología; tan ampliamente usada después por Widal, Huddleson y muchos otros.*
- 3. La importancia de la cápsula en las bacterias y su relación con la menor eficiencia fagocitaria, muy particularmente en el caso de los estreptococos y neumococos.*
- 4. Durante el estudio de la peste bovina en Sudáfrica (Transvaal) como enviado por el Instituto Pasteur de París, preconizó un esquema inmu-*

*noprofiláctico, i.e.: la administración de una pequeña cantidad de suero procedente de animales convalescientes a los animales no protegidos y el contacto subsecuente con animales infectados. El resultado fue el desarrollo de una forma benigna de la enfermedad. En la actualidad se practica este procedimiento cuando se aplica globulina gamma en personal expuesto constantemente a la hepatitis infecciosa, y al redescubrir el procedimiento en la década de los 50, se le ha denominado "inmunización pasiva-activa".*

5. *La obtención de anticuerpos producidos por los eritrocitos y la consiguiente demostración de efectos citotóxicos (hemólisis).*
6. *La demostración de que las reacciones serológicas requieren de una osmolaridad similar al suero de los mamíferos.*
7. *La prueba de la individualidad zoológica de las especies y su aplicación, aceptada desde entonces por la medicina forense, para la identificación de las manchas de sangre. Posteriormente, el procedimiento fue aplicado en la demostración de la individualidad proteica.*
8. *La posibilidad de efectuar absorciones diferenciales en sueros polivalentes, mediante la bacteria (antígeno) específica.*
9. *El descubrimiento de la fijación del complemento (C); realizado el 16 de marzo de 1900, y sus aplicaciones posteriores en el serodiagnóstico de la tifoidea, peste, carbunco y tuberculosis; estos trabajos fueron realizados con su cuñado Octave Gengou y aplicados posteriormente por Wassermann en el diagnóstico de la sífilis. En la actualidad, la fijación del complemento es uno de los métodos usados con más frecuencia en el laboratorio de virología y una de las reacciones más sensibles (0.01  $\mu$ g de nitrógeno de anticuerpos) de la inmunología.*

*Al recordar esos siete años en París, Pasteur Valery-Radot, en 1950 durante la celebración jubilar de Bordet por 80 años de vida, le expresó lo siguiente: "...Ocurrió así; en cinco años os convertistéis en un biólogo sin par. Vuestros descubrimientos sensacionales hicieron de vos, a los treinta años, uno de los sabios más ilustres de Europa".*...

*En 1900, el gobierno de Bélgica funda un instituto antirrábico y bacteriológico, cuya dirección ofrece al joven Jules Bordet. Ofertas tentadoras surgen en París, pero no duda en regresar a su patria y se instala provisionalmente en el Instituto Solway de Fisiología de la Universidad Libre de Bruselas. Desde luego inició sus estudios acerca de los mecanismos de la reacción antígeno-anticuerpo que le llevarían a una larga y fecunda controversia con Paul Ehrlich. En 1903, recibió la honrosa autorización de la viuda de Pasteur para que el nuevo instituto llevara el nombre, que hoy en día conserva, de Instituto Pasteur del Brabante.*

*La "segunda" parte de la obra de Bordet, su labor en Bélgica, fue igual-*

mente fecunda que la desarrollada en París, como puede colegirse por la descripción de sus descubrimientos "belgas":

1. El fenómeno de Bordet-Danysz o sea el diferente resultado de la hemólisis y la floculación, cuando la mezcla del antígeno con el anticuerpo, se realiza mediante la adición del anticuerpo de una sola vez o por partes. Esta observación opuesta a la concepción de Ehrlich de las proporciones fijas, sentó las bases para que en la década de los 30, Heidelberger al analizar cuantitativamente la reacción de precipitación, comprendiera más fácilmente las llamadas regiones de exceso de anticuerpo, equivalencia y exceso de antígeno.
2. La antigenicidad de los anticuerpos con las implicaciones consecuentes en fenómenos inmunopatológicos, tales como la enfermedad del suero y el desarrollo de las reacciones de antiglobulinas (reacciones de Coombs).
3. La aclaración del fenómeno descrito por Ehrlich y Sachs en 1902 (la hemólisis de los eritrocitos de cobayo por una mezcla de suero bovino normal, calentado a 55°C y suero normal del caballo, cuando ambos sueros aisladamente no exhiben ningún fenómeno hemolítico). Bordet y Gay en 1906 establecieron el verdadero mecanismo del evento inmunológico. Bordet y Streng lo designaron como "conglutinación" y posteriormente descubrieron las inmunoconglutininas.
4. El aislamiento de la bacteria responsable de la tos ferina; aunque desde 1900 lo había observado en el esputo de su primogénita, las dificultades para el crecimiento del germen en los medios de cultivos usuales de aquella época, hicieron que no comunicara su observación, y no fue sino hasta 1906 cuando encontró un cocobacilo pequeño, gram negativo y renuente al desarrollo en los medios ordinarios, en la expectoración de su hijo Paul. Fue denominado inicialmente *Hemophilus pertussis* y recientemente ha sido reclasificado como *Bordetella pertussis*. El desarrollo del medio de Bordet-Gengou: gelosa sangre con extracto glicerinado de patata, fue una de las bases para el ulterior descubrimiento de los factores de crecimiento en las bacterias y su imbricación con el terreno de las vitaminas.
5. La observación de la variabilidad antigénica en las bacterias, en función de los diferentes medios de cultivo utilizados con la *B. pertussis*; este descubrimiento hizo más fácil la comprensión de las formas R y S, descritas 10 años después en las enterobacteriáceas.
6. El hallazgo del agente causal de la pleuroneumonía en los bovinos, un microbio que aunque filtrable desarrolla colonias visibles con lupa; así nació en 1907 el capítulo tan importante del género *Mycoplasma*.
7. El descubrimiento en 1907, con Fally, del microorganismo responsable de la difteria aviaria.
8. La descripción del fenómeno de la coaglutinación (la aglutinación de los

eritrocitos de cobayo por los complejos antígeno-anticuerpo); sin duda el primer caso de la actualmente llamada hemoaglutinación pasiva.

9. La descripción de la lisogenia y la intervención de los cationes divalentes en su transferencia.

Otras contribuciones trascendentes fueron los estudios sobre la anafilotoxina y la coagulación de la sangre.

No parece justo que habiendo sido instituido un Premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1901, este galardón se le haya concedido hasta 1919. Sólo la enumeración de los laureados que le precedieron: Behring, Koch, Ehrlich, Metchnikoff, Ross, Pavlov, Ramón y Cajal, Golgi y Richet, entre otros), explica esta tardanza relativa.

México, a través de la Academia Nacional de Medicina, lo hizo Miembro Honorario, a propuesta que el 28 de mayo de 1930, hicieron al Presidente de nuestra Corporación, Dr. Luis Rivero Borrell, los numerarios Gonzalo Castañeda, Ulises Valdés, Alfonso Pruneda, Carlos S. Jiménez y José María Gama.

Entre las muchas distinciones recibidas figuran: la membresía de la Royal Society de Londres, y la categoría de asociado extranjero del Instituto de Francia y de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos. Cuando en 1922 se conmemoró el centenario del nacimiento de Pasteur, el discurso oficial de los científicos extranjeros fue dicho por Bordet, y en 1930, al celebrarse el Primer Congreso Internacional de Microbiología, la Presidencia del mismo fue adjudicada a Bordet, a pesar de que el congreso tuvo su sede en París. Cuando en 1933, murieron casi simultáneamente Roux y Calmette, Bordet fue nombrado Presidente del Consejo Científico del Instituto Pasteur de París. Fue doctor Honoris causa de las Universidades de Cambridge, París, Edinburgo y Quebec, entre muchas otras; pero probablemente el mejor elogio recibido por Bordet haya sido el que Ehrlich al referirse de él decía:... "mi contrincante más fuerte".

En un terreno y en un tiempo en el que la vigencia de las comunicaciones originales en los periódicos médicos más prestigiados se calcula en algo más de 5 años, resulta asombroso que a 75 años de distancia de la iniciación de sus trabajos, la inmensa mayoría de las contribuciones de Bordet resulten válidas, y sea preciso mencionarlas en los cursos de inmunología a cualquier nivel, como punto de partida o definitivamente como la solución, en el planteamiento de problemas básicos tales como el complemento, la función de los anticuerpos, las variantes antigénicas, la inmunidad pasiva-activa, la conglutinación, las inmuncongultininas, las vitaminas, la hemoaglutinación; y que entre los procedimientos más útiles y con más frecuencia empleados, figuren la aglutinación, la fijación del complemento, la conglutinación, y que en la mayoría de las maniobras inmunológicas se trabaje con una osmolaridad de 150 mOsm/L.

*No existe la menor duda de que sus aportaciones fueron verdaderamente excepcionales y prolíficas; como ornamentos adicionales de su espíritu se agregaron:*

1. *Una visión ecuménica de la ciencia en su relación a la humanidad; con ocasión del L aniversario de la muerte de Pasteur, el Instituto que lleva su nombre organizó en 1946, una jornada conmemorativa; en esa ocasión pareció natural escuchar la exaltación de la ciencia francesa y sus valiosísimas contribuciones a la Biología. Sin embargo, al hablar Bordet, no tuvo reparos en declarar que la ciencia no era patrimonio de ninguna nación o raza y que precisamente en ese carácter universal, estaban sus mejores esencias y las esperanzas para un futuro mejor. Esta expresión, emanada de un hombre que vio su país invadido en dos ocasiones y su casa destruida por bombardeos durante la guerra que acababa de terminar, dejan ver a un espíritu superior, por desgracia cada vez más raros en nuestros tiempos.*
2. *Una modestia innata; en 1920 viajó a Estados Unidos para conseguir fondos destinados a la Universidad Libre de Bruselas y se comprometió a dictar una serie de conferencias en universidades norteamericanas; durante ese lapso se anunció que le había sido conferido el Premio Nobel de Medicina de 1919. La oportunidad de recibir personalmente el galardón y de celebrar el triunfo con el mundo científico de Suecia, no fueron motivos suficientes para cancelar los compromisos contraídos y los símbolos del Premio fueron recibidos por el embajador de Bélgica en Estocolmo.*
3. *Un elegante dominio de ese instrumento incomparable de la comunicación interhumana, la lengua francesa; en numerosas ocasiones sus clases y sobre todo, sus improvisaciones, fueron motivo de interrupciones, producto del entusiasmo del auditorio. Consciente de no poder transmitir la belleza de la expresión original, me permito traducir al castellano una opinión de Bordet con relación a los descubrimientos científicos, dicha en 1920: "...de tiempo en tiempo, la Naturaleza deshoja algunos de sus misterios y en ocasiones se alcanzan a recoger algunos de sus pétalos dispersados por el viento"...*

JESÚS KUMATE

## HOMEOSTASIS, FINALISMO E INMUNIDAD

“La vida es la conservación de equilibrio amenazado incesantemente. Es una correlación de funciones en un medio que, no siendo inmutable, raras veces es perfecto; pero cuyos defectos se remedian por fenómenos correctores y reacciones de adaptación saludables. Es por la hábil combinación e interrelación de muy numerosos procesos que el organismo llega a salvaguardar la integridad de su composición y la constancia de su funcionamiento. Para asegurar la armonía, asigna a cada uno de sus elementos constitutivos un papel determinado, asocia y coordina, desencadena o detiene tales procesos en el instante oportuno. Usa con ventaja el antagonismo y la sinergia, excita, modera o inhibe. Cuando un impulso tiende a mostrarse muy violento, la influencia limitante a la que está confiado su control entra en escena indefectiblemente. Los trastornos o discordancias que tienden a producirse por la función de diferentes órganos, los desajustes y perturbaciones que entrañan la actividad de las células y los tejidos, son corregidos por un sistema de regulación que implica dependencias mutuas y repercusiones incesantes. Hace frente a las variaciones del exterior con la flexibilidad y elasticidad de sus mecanismos. A las influencias nocivas exógenas, responde con procesos eficaces de adaptación y defensa; maneja combinándolos según los necesita, a los recursos variados de sus propiedades y de sus dispositivos. Les opone una fuerza de resistencia, de inmunidad que algunas veces resulta adecuada y garantiza la integridad, pero en otras ocasiones, si el esfuerzo requerido es demasiado grande, flaquea.”

Jules Bordet. *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses.*  
Paris, Masson et Cie, Editeurs, 1919. p.p. 1.

## LA HUELLA DE BORDET EN LA MICROBIOLOGIA MEXICANA<sup>1</sup>

ADOLFO PÉREZ-MIRAVETE<sup>2</sup>

**A**L CELEBRAR el nacimiento de esa destacada figura de la ciencia belga, que fue Jules Bordet, es lógico que se haga resaltar en forma particular sus contribuciones en el campo de la inmunología, ya que Bordet fue fundamentalmente un inmunólogo y aún podríamos decir que uno de los que dieron a esta ciencia, que ahora se ha destacado con caracteres tan propios, los cimientos sobre los cuales se ha levantado hoy una edificación tan prodigiosa. El Bordet bacteriólogo aparece así opacado por el Bordet inmunólogo a pesar de que, en la época de su mayor productividad, las dos ciencias iban de la mano y completaban sus aportaciones para ofrecernos un mejor conocimiento de las enfermedades infecciosas. Pero, con todo y ser comparativamente menor en importancia la participación de Bordet en ampliar los conocimientos microbiológicos, sus aportaciones en algunos aspectos fueron tan trascendentes que, en muchas ocasiones, hoy, después de ha-

ber transcurrido 70 años, no hacemos más que seguir sus pasos.

En el inicio de su carrera científica, el manejo de microorganismos sólo sirvió a Bordet para demostrar un principio inmunológico general de resistencia a anticuerpos por bacterias de gran virulencia, empleando el recientemente descubierto *Vibrio metchnikovi*.<sup>1</sup> El mérito del trabajo, publicado a los 22 años y aún siendo un estudiante de Medicina, le abrió las puertas del laboratorio de Metchnikov en el Instituto Pasteur y en éste, sus trabajos se dirigieron al estudio de problemas fundamentalmente inmunológicos. Posteriormente, ya a su regreso a Bélgica y en el Instituto de Seroterapia y Bacteriología de Brabante que él iniciara y que posteriormente fue honrado con el nombre de Instituto Pasteur, sus trabajos bacteriológicos encaminados a la identificación y cultivo del agente etiológico de la tos ferina<sup>2</sup> y su intento de explicar la patogenia de la infección por mediación de la endotoxina del germen<sup>3</sup> tienen el carácter de una contribución fundamental cuyos principios básicos aún son considerados como válidos en nuestro tiempo. Su intento de explicar la patogenia de la infección bronquial por medio de la supuesta en-

<sup>1</sup> Trabajo presentado en la sesión conmemorativa del C Aniversario del natalicio de Jules Bordet, celebrada por la Academia Nacional de Medicina en colaboración con el Centro de Investigación y Adiestramiento en Inmunología de la OSP/OMS, el 17 de junio de 1970.

<sup>2</sup> Académico numerario, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional.

dotoxina del propio germen, que originó un trabajo publicado en 1909<sup>3</sup> es precursor de muchos otros intentos similares, de limitar la responsabilidad de la actividad patógena, atribuyéndola a un componente somático o a un producto metabólico, intentos que han culminado, en el caso de *Bordetella pertussis*, con los trabajos de Muñoz en los últimos años,<sup>4-8</sup> con la ayuda de los cuales podemos localizar actualmente los más importantes antígenos y componentes tóxicos del bacilo.

Vale la pena considerar por un momento la importancia que estos trabajos de Bordet tuvieron en el logro de los conocimientos que posteriormente se alcanzaron en relación con la identificación del agente causal de la tos ferina, su diagnóstico, mecanismo de transmisión, determinación del período de infectividad y posteriormente en la elaboración de vacunas efectivas y el control de las mismas. Para todos aquellos que hemos trabajado con *Bordetella*, sobre todo en la elaboración de vacuna, las contribuciones de Jules Bordet y Octave Gengou<sup>2, 3</sup> son de importancia más evidente ya que las características del organismo, por su pequeñez, sus dificultades de cultivo y su fácil variación lo hacen extraordinariamente elusivo a cualquier investigación y muy difícilmente conservable con los caracteres que deseáramos más invariables: antigenidad y virulencia. Los datos proporcionados por los trabajos de Bordet y Gengou no sólo nos permiten identificar el microorganismo en el trabajo diagnóstico, sino que nos proporcionan un medio de cultivo tan efectivo que hasta ahora, 64 años después de su publica-

ción, no ha sido superado por ningún otro y sigue empleándose en todos los laboratorios de diagnóstico del mundo. Su técnica de aislamiento, que diez años después fue divulgada por Chevitz y Meyer<sup>9</sup> con el nombre de "método de la placa tocada", también fue de incomparable utilidad para fundamentar toda la epidemiología de la tos ferina. Hasta 1946, en que fue propuesto por Bradford<sup>10</sup> un método más efectivo de aislamiento, todos los conocimientos sobre la transmisión de la infección fueron logrados con el auxilio del procedimiento empleado por primera vez por Bordet y Gengou.

Insistamos un poco más sobre la fácil modulación o variación que sufre *Bordetella pertussis* en los medios de cultivo, y como va perdiendo en forma gradual sus características antigénicas y de virulencia, a veces influida esta tendencia a modular por componentes del mismo medio y en otras ocasiones por productos del metabolismo del propio germen. La composición del medio es entonces de importancia crítica si se quiere evitar esta modulación, y la presencia de sustancias que absorban inhibidores (sangre, carbón o resinas de intercambio iónico) es indispensable. El éxito de un cultivo destinado a la elaboración de vacuna depende en gran parte de vigilar que estas condiciones se cumplan y de emplear un medio de cultivo de composición adecuada. El medio de Bordet y Gengou parece haber sido diseñado en forma casi ideal para cumplir con estos requisitos y sirvió, y sigue sirviendo, para la elaboración de vacuna de gran capacidad protectora. En la actualidad ya se cuenta



con otros medios de cultivo que pueden tener ventajas adicionales y que han sido diseñados con este propósito, pero hace algunos años, el abandonar el cultivo en medio de Bordet y Gengou era exponerse a producir una vacuna totalmente inefectiva. Queremos recordar la vieja controversia entre americanos e ingleses por una parte, y daneses por la otra, negando los primeros validez a la vacuna pertussis y apoyando los segundos la capacidad protectora de la misma. El estudio y descripción de las fases de *B. pertussis* realizado por Leslie y Gardner<sup>11</sup> y la readopción del medio de Bordet y Gengou para la elaboración de vacuna permitió a los médicos norteamericanos contar posteriormente con un agente inmunizante tan efectivo que fue el responsable del desplome de la curva de mortalidad por tos ferina a partir de esa fecha,<sup>12</sup> a pesar de que meses antes había sido omitida la vacuna por inútil de los *New and Non-official Remedies* de la Asociación Médica Norteamericana. Situación semejante se planteó en Inglaterra después del estudio efectuado por el Comité de Inmunización contra la tos ferina del Consejo de Investigaciones Médicas.<sup>13, 14</sup>

Hace apenas unos cuantos meses recibí una carta del jefe del Laboratorio de Pertussis de los Laboratorios de Salud Pública de Michigan en la que comenta que, después de haber ensayado todos los medios de cultivo y los procedimientos de elaboración de vacuna que han sido propuestos hasta la fecha, se sigue inclinando por la técnica de Bordet y Gengou que es la que garantiza la obtención de vacuna más efectiva.

Para juzgar en lo que vale esta opinión hay que recordar que el grupo de Michigan es el más importante y de mayor tradición en el estudio de *B. pertussis* en los Estados Unidos de Norteamérica. Por otra parte, aquellos laboratorios que han adoptado otros procedimientos de producción de vacuna siguen empleando el medio de Bordet y Gengou cuando se quiere conservar una cepa en su máxima expresión de virulencia, como sucede con las "cepas de reto".

Es interesante considerar también la importancia del trabajo sobre la endotoxina coqueluchosa, publicado por Bordet y Gengou en 1909.<sup>3</sup> Ciertamente es que el método de extracción de la supesta endotoxina fue de tal manera burdo, que seguramente los efectos farmacológicos observados podrían atribuirse a una mezcla de sustancias y no a una endotoxina como pretendían los autores, pero la teoría propuesta por ellos para explicar el mecanismo de producción del estertor característico aún no ha podido ser refutada.

Todo lo anterior justifica plenamente la proposición de Moreno López en 1952,<sup>15</sup> aceptada por la Sociedad Americana de Microbiología en 1957, quien para honrar la memoria de Bordet consideró la conveniencia de cambiar el nombre específico del agente etiológico de la tos ferina de *Hemophilus pertussis* a *Bordetella pertussis* con que se le conoce en la actualidad.

Queremos también señalar, por lo oportuno, ya que estamos en víspera de celebrar el X Congreso Internacional de Microbiología en la Ciudad de México, que la figura de Bordet cobijó el primer intento de reunión de los micro-

biólogos del mundo, presidiendo el I Congreso Internacional de Microbiología celebrado en 1930.<sup>16</sup>

Uno de los trabajos más importantes de Bordet que, aunque esencialmente inmunológico, mayor trascendencia ha tenido en Bacteriología es, sin duda, el publicado en 1899<sup>17</sup> con el nombre de *Mecanismo de la aglutinación*. Este trabajo inició lo que posteriormente perfeccionó Castellani con el nombre de absorción de aglutininas y permitió, a su vez, todo el análisis antigénico de bacterias, base fundamental de la exquisita diferenciación en serotipos que tanto ha enriquecido la taxonomía bacteriana. Sin esta arma serológica muchos problemas epidemiológicos aún no se hubieran resuelto, como la diferenciación de *Escherichia coli* enteropatógena, por no citar más que uno de los muchos ejemplos de los que pudiéramos echar mano.

Es nuestro criterio que la mejor forma de honrar la memoria de un investigador como Bordet es, más que organizando veladas en su honor, aprovechando al máximo todo lo que él nos pudo legar. Todos conocemos los progresos que se han logrado, en la mayor parte de los países civilizados del mundo, en relación con la prevención de la tos ferina y para ello basta examinar las curvas de frecuencia publicadas en los Estados Unidos de Norteamérica que hacen caer casi en forma vertical el número de casos entre 1950 y 1953, en que fue extensamente empleada la vacuna, en su mayor parte preparada en el medio de Bordet y Gengou. Pero ¿cuál es la situación nuestra? Siendo la tos ferina en nuestro país una de las

causa de muerte más importantes en la primera infancia (la tercera según la Organización Mundial de la Salud, en 1966,<sup>18</sup> entre las enfermedades infecciosas), ¿qué interés se ha puesto en este problema como sujeto de estudio dentro de la investigación médica nacional?

Hace apenas unos años, en 1964, México ostentaba el primer lugar en América en el número de muertes por tos ferina, registrados por la O.M.S., con 6 627 muertes, seguido por Ecuador con 3 091 y Colombia con 2 754. Para dar una idea comparativa, en los Estados Unidos de Norteamérica en este mismo año se consignaron 93 muertes en todo el territorio de la Unión. La relación casos:fatalidad fue entonces de 5.6:1, la que se ha sostenido hasta 1968, comparada con los otros países de Norteamérica que daban una relación de 105:1. Entre 1949 y 1964 el número de casos se ha mantenido más o menos constante, con una tendencia a ascender de 31 088 en 1949 a 39 119 en 1964, si bien la frecuencia por 100 000 ha disminuido de 120 por 10<sup>5</sup> a 98.7 por 10<sup>5</sup> con el aumento de población. Datos más recientes, proporcionados amablemente por Gutiérrez Salinas,<sup>19</sup> Jefe de la Campaña contra la Tos Ferina de la Dirección de Epidemiología y Campañas Sanitarias de la S.S.A., nos hacen ver que, a partir de 1964, se ha iniciado un descenso en morbilidad y mortalidad hasta llegar en 1968 a 50.8 casos por 10<sup>5</sup> y 11.1 muertes por el mismo número de habitantes, si bien en 1967 se observó una elevación de 89.1 y 11.3 en morbilidad y mortalidad respectivamente. Las cifras mínimas obtenidas, de todos modos, superan a la

cifra media obtenida para Sudamérica en 1956 y significan una mortalidad 56 veces mayor que la sufrida en los restantes países de Norteamérica en ese mismo año.<sup>18</sup>

Tomando entonces estos datos tan conservadores, que no reflejan más que muy pobremente la situación del país, sobre todo en algunas regiones rurales (Oaxaca ofrece una media, entre 1963 y 1967 de 72.12 muertes por 10<sup>5</sup>),<sup>19</sup> nos damos cuenta de la inminente necesidad de atender mejor un problema que, si no es tan espectacular como pueden serlo otras enfermedades infecciosas, sí es de la mayor importancia dentro de los que encara nuestra administración de Salud Pública.

En contraste con la importancia del problema, ¿cuál ha sido nuestro interés en él? Si tomamos como índice las investigaciones sobre tos ferina que se han realizado en México, nos encontramos con datos bibliográficos extraordinariamente escasos. Podríamos citar, pues no nos lleva mucho tiempo el hacerlo, las investigaciones de Bustamante y Kendrick entre 1942 y 1945,<sup>20, 21, 22</sup> dos publicaciones de Mendoza y Olarte entre 1949 y 1951,<sup>23, 24</sup> una serie de tres artículos publicados por Vigil Lagarde entre 1950 y 1961<sup>25, 26, 27</sup> y unos cuantos trabajos del que esto escribe y sus colaboradores realizados entre 1960 y 1969.<sup>28, 29, 30</sup> Todo esto no suman más de 12 trabajos sobre aspectos sumamente restringidos de la infección tos ferinosa.

Los trabajos de Bustamante y Kendrick<sup>20, 22</sup> se refieren a aspectos epidemiológicos y al empleo de la vacuna, en esa época aún mal controlada, pues

hay que recordar que en esos años no se conocían todavía, ni la prueba de protección a la inoculación intracerebral propuesta posteriormente por Kendrick,<sup>31</sup> ni la prueba de toxicidad de Pittman<sup>32</sup> que han venido a asegurar efectividad e inocuidad al agente inmunizante. A pesar de ello, estos trabajos sirvieron para afirmar o confirmar el valor protector de la vacuna de Kendrick cuya técnica de elaboración fue desgraciadamente abandonada posteriormente en nuestro país.

Es interesante comentar aquí, también, el estudio de cepas mexicanas realizado por Vigil Lagarde<sup>26-27</sup> y sus investigaciones sobre la relación entre serotipos y protección que afirmaron la capacidad de inmunización cruzada con diversos serotipos, justificando así la adopción de cepas internacionales en la elaboración de vacunas.

Nos queremos referir, por último, al estudio de cepas de Bordetella efectuado por Mendoza y Olarte en 1949<sup>23</sup> por la relación que tiene con algunos trabajos nuestros.<sup>29, 30</sup> En la comunicación correspondiente a este estudio, presentada por los autores citados ante el II Congreso Panamericano de Pediatría, hacen mención a una gran proporción de cepas de *Bordetella parapertussis* (7 cepas) aisladas en la Ciudad de México. Conocemos también por comunicación personal de Varela,<sup>33</sup> que en un intento realizado en el Instituto de Enfermedades Tropicales de aislar cepas de *B. pertussis* de niños en contacto con enfermos, se aislaron una mayor cantidad de *B. parapertussis* que de las primero mencionadas. Lo anterior nos llevó a investigar la frecuencia de

TABLA 1

FRECUENCIA DE REACCIONES POSITIVAS CON RELACION A LA LOCALIDAD DE PROCEDENCIA DEL PACIENTE

Localidad	CON ANTIGENO DE B. PERTUSSIS		CON ANTIGENO DE B. PARAPERTUSSIS		Totales
	Negativa	Positiva	Negativa	Positiva	
D. F. (México)	388 (76%)	120 (24%)	328 (64%)	180 (36%)	508
Puebla	104 (83%)	19 (17%)	68 (55%)	55 (45%)	123
Veracruz	77 (66%)	38 (34%)	66 (67%)	49 (33%)	115
Otros Estados	30 (68%)	14 (32%)	31 (70%)	13 (30%)	44

TABLA 2

TRES EJEMPLOS DE ABSORCION DE AGLUTININAS EN CASOS QUE PRESENTARON TITULOS ALTOS Y BAJOS PARA UNO O AMBOS ANTIGENOS

Paciente	Antígeno con el que se absorbió	Titulo con Antígeno de:	
		Pertussis	Parapertussis
Adulto normal	Ninguna	1:40	1:320
	Pertussis	0	1:160
	Parapertussis	0	0
Niño vacunado	Ninguno	1:5	1:20
	Pertussis	0	1:10
	Parapertussis	0	0
Adulto con antecedente de tos ferina	Ninguno	0	1:20
	Pertussis	0	1:20
	Parapertussis	0	0

TABLA 3

RESULTADOS OBTENIDOS EN PARES DE SUEROS PROBADOS CON ANTIGENO DE BORDETELLA PARAPERTUSSIS

Grupo	Negativos	Aumento del título	Sin aumento del título	Totales
Con síndrome coqueluchoide	32 (64.0%)	6 (12.0%)	12 (24.0%)	50 (100.0%)
Enfermos respiratorios	18 (45.0%)	11 (27.5%)	11 (27.5%)	50 (100.0%)
Enfermos no respiratorios (Testigos)	25 (71.5%)	0 (0.0%)	10 (28.5%)	35 (100.0%)

Pruebas de significación estadística:

Aumento de título entre:

Síndrome coqueluchoide/Testigos

Respiratorios/Testigos

$$X^2 = 11.7 \quad P < 0.01$$

$$X^2 = 27.7 \quad P < 0.01$$

TABLA 4

RESULTADOS OBTENIDOS EN PARES DE SUEROS PROBADOS CON ANTIGENO DE *BORDETELLA BRONCHISEPTICA*

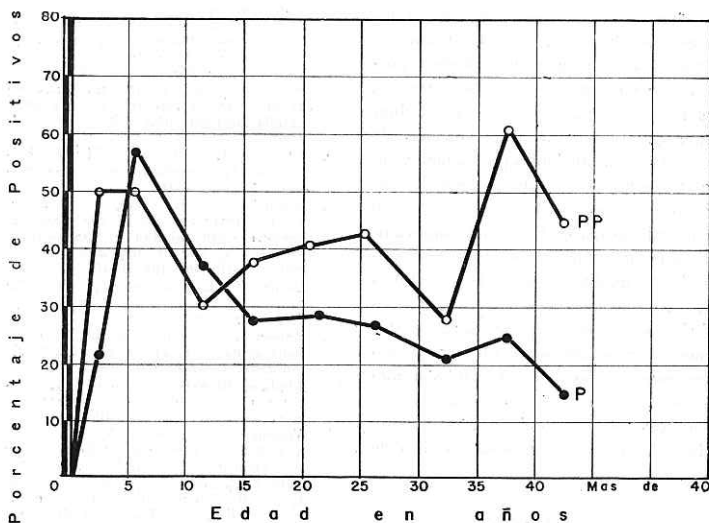
Grupo	Negativos	Aumento del título	Sin aumento del título	Totales
Con síndrome coqueluchoide	37 (74.0%)	4 (8.0%)	9 (18.0%)	50 (100.0%)
Enfermos respiratorios	20 (50.0%)	7 (17.5%)	13 (32.5%)	40 (100.0%)
Enfermos no respiratorios (Testigos)	25 (71.5%)	0 (0.0%)	10 (28.5%)	35 (100.0%)
Enfermos respiratorios	18	11	11	40

Aumento de título entre:  
 Síndrome coqueluchoide/Testigos  
 Respiratorios/Testigos

$X^2 = 8.3$      $P < 0.01$   
 $X^2 = 28.3$      $P < 0.01$

FIGURA 1

FRECUENCIA DE SUEROS POSITIVOS CON RELACION A EDAD



Círculos claros: Positivos a Parapertussis.  
 Círculos oscuros: Positivos a Pertussis.

anticuerpos antiparapertussis que podría ser un índice de la parasitación por este agente infeccioso, ya que es bien conocido que produce tanto cuadros típicos de tos ferina como infecciones de distinta intensidad que incluyen aún procesos subclínicos.<sup>34</sup> La frecuencia con la que encontramos títulos altos de anticuerpos en personas de diferentes edades, tanto en México como en diferentes estados de la República, aunados a los datos recogidos por los autores mencionados, hacen pensar en una buena proporción de infecciones por parapertussis en nuestro país, aunque para afirmar ésto en forma definitiva se requeriría el aislamiento sistemático del agente causal en un buen número de casos de tos ferina y otras afecciones respiratorias. (Tablas 1, 2, 3 y 4; figura 1). Quisimos mencionar el problema porque, de confirmarse nuestras sospechas, ello nos obligaría quizás a cambiar nuestra política en la producción de vacunas, introduciendo posiblemente un componente parapertussis, como lo han hecho algunos países europeos, como Checoslovaquia.<sup>35</sup> Pero más importante aún que comentar los trabajos realizados es meditar sobre nuestra pobreza de datos alrededor de la infección tos ferinosa tal como se presenta en nuestro país, y en la necesidad de trabajar sobre este campo de la infectología mexicana a lo cual nos obligan no sólo nuestros propios problemas sanitarios, sino el hacernos dignos del legado de Bordet.

#### REFERENCIAS

1. Bordet, A.: *Adaptation des virus aux organismes vaccinés*. Ann. Inst. Pasteur 6: 329, 1892.
2. Bordet, J. y Gengou, O.: *Le microbe de la coqueluche*. Ann. Inst. Pasteur 20: 731, 1906.
3. Bordet, J. y Gengou, O.: *L'endotoxine coquelucheuse*. Ann. Inst. Pasteur 23: 415, 1909.
4. Muñoz, J.: *Symposium on relation and structure of microorganisms to their immunological properties. I. Immunological and other biological activities of Bordetella pertussis antigens*. Bact. Rev. 27: 325, 1963.
5. Muñoz, J. y Hestekin, B. M.: *Antigens of Bordetella pertussis. III. The protective antigen*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112: 799, 1963.
6. Muñoz, J.: *Hypersensitivity reactions induced in mice treated with Bordetella pertussis*. En: Lady, M. y Braun, W. (Eds.): *Bacterial Endotoxins*. Institute of Microbiology, Rutgers, New Brunswick, The State University, 1964, p. 460.
7. Muñoz, J. y Hestekin, B. M.: *Antigen of Bordetella pertussis. IV. Effect of heat, merthiolate and formaldehyde on histamine-sensitizing factor and protective activity of soluble extracts from Bordetella pertussis*. J. Bacteriol. 91: 2175, 1966.
8. Muñoz, J. y Bergman, R. K.: *Histamine-sensitizing factor from microbial agents with special reference to Bordetella pertussis*. Bact. Rev. 32: 103, 1968.
9. Chievitz, I. y Meyer, A. H.: *Récherches sur la coqueluche*. Ann. Inst. Pasteur 30: 503, 1916.
10. Bradford, W. L.; Day, E., y Berry, G. P.: *Improvement of the nasopharyngeal swab method of diagnosis in pertussis by use of penicillin*. Am. J. Pub. Health 36: 468, 1940.
11. Leslie, P. H. y Gardner, A. D.: *The phases of Hemophilus pertussis*. J. Hyg. 31: 423, 1931.
12. Zinsser, H. y Bayne-Jones, S.: *A Textbook of Bacteriology*. 7a. ed. New York, Appleton Century Co., 1937.
13. Medical Research Council: *The prevention of whooping-cough by vaccination*. Brit. Med. J. 1: 1463, 1951.
14. Wilson, G. S. y Miles, A. A.: *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*. 4a. ed. London, E. Arnold Publ. Ltd. 1955. Vol. 2, p. 1876.
15. Breed, R.; Murray, E. G. D. y Smith, N. R.: *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. 7a. ed. Baltimore, The Williams & Wilkins Co. 1947, p. 402.
16. Lechevalier, H. A. y Solotorovsky, M.:

- Three Centuries of Microbiology*. New York, Mc Graw Hill Book Co. 1965.
17. Bordet, A.: *Le mecanisme de l'agglutination*. Ann. Inst. Pasteur 13: 225, 1899.
  18. Organización Panamericana de la Salud, *Casos notificados de enfermedades de declaración obligatoria en las Américas*. 1964. Publicación Científica. No. 135. Washington, Organización Mundial de la Salud. 1966.
  19. Gutiérrez Salinas, E.: *Comunicación personal*.
  20. Bustamante, M. E. y Kendrick, P. L.: *El valor inmunizante de la vacuna pertussis Kendrick*. Bol. Sal. Pub. México, 22: 5, 1942.
  21. Bustamante, M. E.: *Resultado de 4 años de vacunación antipertussis*. Rev. Inst. Sal. Enf. Trop. 5: 247, 1944.
  22. Bustamante, M. E.: *Estudios sobre tos ferina. I. Aglutinación de H. pertussis en adultos inyectados con vacuna Kendrick*. Rev. Inst. Sal. Enf. Trop. 6: 109, 1945.
  23. Mendoza, P. y Olarte, J.: *Etiología de la tos ferina en la C. de México*. II. Congreso Panamericano de Pediatría. México, 1949.
  24. Mendoza, P.: *Tratamiento de la tos ferina con dihidroestreptomycin, aureomicina y cloromicetina*. Bol. Of. San. Panam. 30: 494, 1951.
  25. Vigil-Lagarde, C.: *Nuevas cepas de H. pertussis aislado en México. Primer estudio*. Rev. Mex. Lab. Clín. 13: 79, 1961.
  26. Vigil-Lagarde, C.: *Nuevas cepas de H. pertussis aisladas en México. Segundo estudio*. Rev. Mex. Lab. Clín. 8: 23, 1956.
  27. Vigil-Lagarde, C.: *Nuevas cepas de H. pertussis aisladas en México. Tercer estudio*. Rev. Mex. Lab. Clín. 13: 79, 1961.
  28. Pérez-Miravete, A.: *Experiencias inmunológicas sobre la tos ferina en México*. Monografía No. 3 del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, México, 1963.
  29. Pérez-Miravete, A. y Pérez de la Mora, S.: *Encuesta serológica para investigar infecciones por parapertussis en México*. Rev. Inv. Salud Pública (Méx.), 26: 235, 1966.
  30. Pérez-Miravete, A.; Alarcón, S. y Montañón, J.: *Anticuerpos anti-Bordetella en niños con síndrome coqueluchoide*. Rev. Inv. Salud Pública. (Méx.), 29: 91, 1969.
  31. Kendrick, P. L.; Eldering, G.; Dixon, M. K. y Misner, J.: *Mouse protection tests in the study of pertussis vaccine: A comparative series using the intracerebral route for challenge*. Am. J. Pub. Health. 37: 803, 1947.
  32. Pittman, M. y Cox, C. B.: *Pertussis vaccine testing for freedom from toxicity*. Appl. Microbiol. 13: 447, 1965.
  33. Varela, G.: *Comunicación personal*. 1970.
  34. Lautrop, H.: *Parapertussis, Bakteriologische, Epidemiologische og Kliniske under s Gelsers*. Kobenhavn, Munksgaard, 1954.
  35. Vysoka-Burianova, B.: *Round Table Conference on Pertussis Immunization*. Praha, 162, Vol. II, p. 279.