La diplomacia de las vacunas durante la Guerra Fría (II). La cruz: Antonina Shubladze y la vacuna soviética de la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple

M. Marco Igual

Neurólogo. Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell.
Trabajo presentado como ponencia en la LXXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología.

RESUMEN

La colaboración en el campo de la medicina entre la Unión Soviética y los países occidentales durante la Guerra Fría alcanzó un gran éxito con la vacuna oral de la poliomielitis y la práctica erradicación global de la enfermedad, tema que ya ha sido tratado en un primer artículo. El contrapunto en lo que se ha denominado la diplomacia de las vacunas fue la polémica creada en los años cincuenta con la vacuna soviética de la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple, desarrollada por iniciativa de Antonina Shubladze tras el descubrimiento de un virus que se relacionó con estas enfermedades y que resultó pertenecer a la familia del virus de la rabia. La vacuna fue empleada durante varias décadas en la Unión Soviética y ocasionalmente en otros países. Se analiza su evolución y las reacciones que provocó en Occidente, especialmente en Estados Unidos a través de Albert Sabin. Es interesante conocer lo que sucedió con una forma de tratamiento de la esclerosis múltiple en una época en que no se disponía de los medios actuales de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y analizar la profunda discordancia entre los datos procedentes de su estudio en la URSS y en los países occidentales.

PALABRAS CLAVE

Vacuna de la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple, virus de la rabia, Antonina Shubladze, Albert Sabin, Guerra Fría, Unión Soviética, países occidentales

Introducción

En un artículo previo se ha tratado sobre la diplomacia blanda a través de la medicina durante la Guerra Fría tomando el ejemplo de la vacuna oral Sabin de la poliomielitis, que resultó un éxito en cuanto a la colaboración entre países y a sus extraordinarios resultados en el control de la enfermedad[1]. En este proceso, que ha sido denominado diplomacia de las vacunas[2], no sucedió lo mismo con la vacuna soviética de la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple. Aunque la primera información sobre el tema apareció publicada en una revista británica de 1946[3], no llamó la atención en Occidente hasta mediados los años cincuenta. Se analiza en este trabajo cómo se desarrolló la vacuna en la Unión Soviética bajo el liderazgo de Antonina Shubladze (1909-1993) y la forma en que fue conocida y estudiada en Occidente, proceso que transcurrió en la misma época que el de la vacuna oral de la polio. En ambos jugó un papel destacado Albert Sabin (1906-1993).

A lo largo de los años se ha asociado la etiopatogenia de la esclerosis múltiple con diferentes virus. Esta es la historia del intento que se realizó en la Unión Soviética para relacionarla con uno, que al final resultó pertenecer a la familia del virus de la rabia. Con él se elaboró una vacuna terapéutica de la que algunos científicos soviéticos y muchos occidentales cuestionaron su eficacia y seguridad. A

Autor para correspondencia: Dr. Miguel Marco Igual
Correo electrónico: cyp984@gmail.com

Recibido: 6 marzo 2023 / Aceptado: 12 julio 2023
© 2024 Sociedad Española de Neurología. Open Access CC BY-NC-ND 4.0.

Figura 1. Mijail Margulis[5].

pesar de ello, se utilizó durante varias décadas en pacientes con esclerosis múltiple y encefalomielitis aguda de la antigua URSS y las repúblicas que le sucedieron.

Material y método

Se ha realizado una amplia búsqueda bibliográfica en diferentes idiomas relacionada con el desarrollo de la vacuna de Margulis y Shubladze y la repercusión que tuvo en la Unión Soviética y Occidente. También se ha analizado la correspondencia que se conserva sobre la misma en el archivo personal de Albert Sabin de la Universidad de Cincinnati, que es de libre acceso a través de internet. Se revisan especialmente los términos encefalomielitis aguda, encefalomielitis aguda desmielinizante, esclerosis múltiple, esclerosis difusa y esclerosis diseminada, la denominación habitual que se utiliza en lengua rusa y ucraniana para referirse a esta enfermedad. También se revisa la trayectoria vital de los principales protagonistas de esta historia, especialmente la de Antonina Shubladze.

Resultados

El estudio inicial

Cuando la misión de los virólogos soviéticos Mijail Chumakov (1909-1993), Anatoly Smorodintsev (1901-1986), Marina Voroshilova (1922-1986) y Lev Lukin llegó en febrero de 1956 al laboratorio de Albert Sabin en Cincinnati, éste quedó intrigado por la información que le aportaron sobre el desarrollo por parte de unos colegas suyos de una vacuna contra la esclerosis múltiple[4].

En 1946, el neurólogo Mijail Margulis (1879-1951) y los virólogos Valentin Soloviev (1907-1986) y Antonina Shubladze publicaron en el *Journal of Neurology, Neuropathology and Psychiatry* que habían aislado dos cepas idénticas de un virus en sendos pacientes diagnosticados de encefalomielitis aguda diseminada estudiados en el Hospital Botkin de Moscú durante la Segunda Guerra Mundial[5,6] (figuras 1, 2 y 3). El primero era un varón de 32 años que ingresó en noviembre de 1942 con cefalea, fiebre, paraparesia y otros déficits neurológicos agudos que recuperó en el curso de unos cuatro meses, sufriendo sendas recurrencias en junio de 1944 y marzo de 1945. La segunda paciente era una mujer de 38 años ingresada en febrero de 1943 con un cuadro de confusión y debilidad generalizada, que falleció tras nueve días de evolución. En su autopsia, realizada por Margulis, se hallaron focos diseminados de desmielinización y necrosis miliar en el cerebro y el tronco cerebral. El estudio etiológico descubrió la presencia de dos cepas de un mismo virus filtrable, una en la sangre de ratones albinos inoculados con sangre del primer paciente tras un segundo pase (cepa SV) y otra en el tejido cerebral del ratón tras un primer pase en el que se le inyectó tejido cerebral de la segunda paciente (cepa EF). Eran cepas idénticas y diferentes de los virus neurotrópicos conocidos hasta entonces. La inoculación del virus en el cerebro de roedores provocó unas lesiones en el sistema nervioso central similares a las de la segunda paciente, tras lo cual elaboraron una vacuna con tejido cerebral de rata inactivado con formol. Con esta vacuna trataron al primer paciente durante su tercer ingreso en marzo de 1945, tras lo cual experimentó una remisión clínica que permitió darle de alta tres meses después, continuando su administración de manera ambulatoria. El sujeto podría estar sufriendo una esclerosis múltiple en lugar de una encefalomielitis aguda[3].

En este artículo publicado en 1946 fue la primera vez que se empleó en la literatura médica internacional la expresión encefalomielitis aguda diseminada[7]. De todas maneras, en la mayor parte de los textos de la época se le continuó denominando simplemente encefalomielitis aguda.

Posteriormente, los autores comprobaron que el suero de un 70% de pacientes con encefalomielitis aguda y un 50% con esclerosis múltiple neutralizaba los preparados que contenían las variantes SV y EF del virus, pero sólo lo hizo uno de 27 con otras enfermedades neurológicas. Calificaron a este patógeno como agente causal de la encefalomielitis aguda y, dada su especificidad serológica en pacientes con esclerosis múltiple, asumieron una equivalencia etiológica entre ambas entidades neurológicas. Consideraron que los casos negativos eran provocados por otros virus no identificados. Dada la gran heterogeneidad clínica y anatomopatológica de estos trastornos neurológicos, una positividad para el virus contribuía al diagnóstico de los casos dudosos[3,8]. Estos virus fueron inoculados a ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, monos, y embriones de pollo. La desmielinización fue más evidente en perros y conejos que en roedores, en los que predominó la necrosis. No se encontraron cuerpos de inclusión en ninguno de ellos[3,9].

Hasta 1946 habían tratado con la vacuna a 19 pacientes con esclerosis múltiple y unos pocos con encefalomielitis aguda. El diagnóstico se realizaba esencialmente por la clínica ayudada por los estudios de sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR), en los que además se realizaban estudios virológicos. A ello se añadían los hallazgos necrópsicos en caso de que fallecieran. En el grupo de los pacientes con esclerosis múltiple existió una mejoría clínica significativa en 11 casos, seis de ellos de manera considerable. Entre los ocho casos en los que no observaron una respuesta positiva, había dos con formas clínicas avanzadas, uno con una evolución rápidamente progresiva y cinco con afectación moderadamente severa. El tratamiento de los escasos pacientes con encefalomielitis aguda resultó un éxito. Las mejorías clínicas se acompañaron de un considerable incremento en plasma de los títulos de anticuerpos contra el virus[3].

Estos autores también publicaron en 1947 una monografía que recogía las investigaciones que habían llevado a cabo hasta entonces sobre el tema[10]. Mijail Margulis falleció en 1951, pero se continuó empleando su apellido en el título de publicaciones posteriores y en el nombre de la vacuna, denominada de Margulis y Shubladze.

Figura 2. Antonina Shubladze en la década de 1930[6].

El virus y la vacuna

El grupo de Shubladze aisló en la sangre y el LCR de pacientes con encefalomielitis aguda cuatro cepas idénticas del virus (SV, EF, VO y BUL), que eran patógenas en diversos animales de experimentación. Para el diagnóstico etiológico de la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple continuaron usando las pruebas de neutralización de anticuerpos y, para el tratamiento, la vacuna preparada a partir de la cepa SV inactivada con formol. Esta vacuna también se utilizó en el desarrollo de una prueba de alergia intradérmica como método diagnóstico adicional[8,11]. En 1959 Shubladze aisló una quinta cepa, la Reznik, que era más inmunógena[12].

El virus recibió el nombre de OEMch (ОЭМч, ostrogo entsefalomiyelita cheloveka) en ruso[12,13], EHA (encéphalomyélite humaine aigüe) en francés[14,15] y HAE (human acute encephalomyelitis) en inglés[12], equivalentes a

Figura 3. Valentín Soloviev en la expedición al Lejano Oriente, 1937. Fuente: ©Grodekov Museum.

encefalomielitis humana aguda (EHA) en castellano. En 1950 se le llamó *Demyelinisator hominis* y *Myelinophagus hominis*, pero estas denominaciones no se consolidaron[16,17].

La vacuna estaba constituida por una suspensión al 15% del cerebro de ratas y ratones infectados con las cepas EF y SV del virus EHA sacrificados en el periodo agudo de la enfermedad, inactivada con una solución de formol al 0,2%. Este producto se podía desecar y conservar hasta tres años. Fue creada por Otar Andzhaparidze (1920-1996), colaborador de Antonina Shubladze en el Instituto de Investigación Virológica Ivanovsky de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS de Moscú y se fabricó durante varias décadas en el Instituto de Vacunas y Sueros Mechnikov de Járkov, del Ministerio de Salud de la URSS[8]. Posteriormente se elaboró con la cepa Reznik[12].

Las propiedades del virus fueron descritas por Antonina Shubladze y Sofía Gaidamovich (1921-2003), quienes demostraron que era inmunológicamente cercano al de la rabia, pero se diferenciaban en algunos aspectos. Así, no hallaron cuerpos de Negri en las células nerviosas de los vertebrados infectados por él y la epidemiología, la sintomatología clínica y el pronóstico vital eran diferentes de los de la rabia en humanos. En mayo de 1956 dieron a conocer fuera de la Unión Soviética sus experiencias con el virus y la vacuna en el Primer Congreso Internacional de Enfermedades Infecciosas celebrado en Lyon[8,14,15].

El virus EHA presentaba una estrecha relación en cuanto a propiedades antigénicas con los virus de la rabia de la calle y fijo, la encefalomielitis del zorro plateado (cepa Tobolsk) y la encefalomielitis equina (cepa Nº 17). Estos dos últimos son extremadamente similares al virus de la rabia, especialmente el fijo, pero no desempeñan ningún papel en patología humana. El cuadro histológico de la encefalomielitis del zorro mostraba micronecrosis y desmielinización como el de la encefalomielitis aguda

humana. Margulis encontró focos de desmielinización en la médula espinal de conejos infectados con los virus de las encefalitis equina y del zorro, y el de la rabia[8].

Relación del virus con la esclerosis múltiple

Tras los primeros hallazgos serológicos, el grupo de Shubladze analizó adicionalmente 432 sueros de pacientes con esclerosis múltiple de diferentes edades, duración y gravedad de la enfermedad. En esa época los criterios diagnósticos eran esencialmente clínicos. Observaron una reacción de neutralización positiva contra el virus EHA en 142 de ellos (32%). Rutshevi y cols., de Járkov, hallaron positividad en 26 de 69 pacientes (38%)[8].

Los anticuerpos estaban presentes en todos los grupos de esclerosis múltiple, pero predominaban en los de gravedad moderada y sus títulos se incrementaban con la mejoría clínica. Estos eran más elevados cuando los pacientes llevaban entre uno y cinco años de evolución y más discretos en los que todavía no hacía un año que había comenzado la enfermedad[8].

En series posteriores, el grupo de Shubladze informó de una positividad en el 28% de los casos. En los pacientes seropositivos para el virus EHA, encontraron durante los periodos de exacerbación una activación de reacciones específicas de inmunidad celular contra el germen[12,18].

Antonina Shubladze e Ígor Barinsky (1937-2021) observaron que la enfermedad causada por el virus EHA en animales de experimentación podía tener un curso crónico con remisiones y exacerbaciones a lo largo de varios meses, especialmente en ratones y aves, que guardaba similitudes clínicas con la esclerosis múltiple[12,18,19].

Barinsky y cols. referían en 2015 que se habían aislado nueve cepas idénticas del virus EHA, algunas de ellas en la sangre y LCR de pacientes con esclerosis múltiple[12].

Evaluación clínica de la vacuna

La vacuna se utilizó inicialmente en 1945-1946 en 66 pacientes con esclerosis múltiple y 12 con encefalomielitis aguda del Hospital Botkin y el Instituto Central de Investigación de Moscú, entre los que se incluían los 19 casos ya publicados en el primer artículo[3]. En el caso de la esclerosis múltiple hubo una mejoría significativa en el 30% de los casos y moderada en el 35%. La mejoría clínica significativa se acompañó de un gran incremento de anticuerpos neutralizantes contra el virus. Entre los que sufrieron una encefalomielitis aguda se produjo una mejoría significativa en el 75% de los casos. También se realizó un control de diez pacientes con esclerosis múltiple tratados con preparados cerebrales formolizados de animales sanos, que no experimentaron ninguna mejoría. Se utilizaron pautas de tratamiento con cursos de tres ciclos de 4-5 inyecciones subcutáneas dos veces por semana con dosis crecientes de hasta 5 ml, con una separación de 2-3 semanas entre cada ciclo[8].

Tras estos resultados, se recomendó el uso de la vacuna y la Orden del Ministerio de Salud de la URSS Nº 141 del 19 de abril de 1947 decidió la práctica de un ensayo terapéutico en 13 clínicas de enfermedades nerviosas de varias ciudades del país. En junio de 1948 se celebró una conferencia especial sobre la vacuna que analizó el resultado del tratamiento de 145 personas con esclerosis múltiple, en las que se produjo una mejoría significativa en el 23%, moderada en el 43% y sin efecto en el 34%. Contrariamente a las recomendaciones que se dieron para utilizar la vacuna en los primeros años de evolución y en casos poco avanzados de la enfermedad, se trataron muchos pacientes crónicos con discapacidad significativa, a lo que se atribuyó el menor porcentaje de respuestas positivas. La conferencia concluyó remarcando la efectividad de la vacuna y la necesidad de utilizarla tanto en entornos hospitalarios como ambulatorios. Los resultados eran mejores con el incremento del número de inyecciones. Como efectos secundarios aparecía una zona hiperémica en el lugar de administración del antebrazo con tumefacción de los ganglios linfáticos regionales, que se acompañaban de síntomas generales con febrícula, debilidad, cefalea, aumento de la VSG y leucocitosis. La ausencia de estos efectos se solía asociar con una menor respuesta terapéutica[8,16,20].

A finales de 1955 ya se habían descrito en la literatura soviética unos 500 pacientes con esclerosis múltiple tratados, 30% de los cuales presentaron mejorías significativas con disminución de los trastornos motores, sensitivos y vegetativos. Shubladze y Gaidamovich justificaban la efectividad relativamente baja de la vacuna por los cambios irreversibles existentes en el sistema nervioso central y los diagnósticos incorrectos. Pero también consideraban que un 30% de respuesta positiva en una enfermedad tan grave y resistente al tratamiento era por lo menos la mejor disponible[16,21].

En 1959, cuando ya habían transcurrido más de diez años desde la introducción de la vacuna, recomendaban realizar dos o tres cursos iniciales y luego repetir un

curso anual. También aconsejaban el tratamiento intradérmico, que reducía el costo y la hacía más accesible a la administración ambulatoria, aunque al llevar menor cantidad de antígeno en cada dosis requería incrementar el número de inyecciones[8].

La vacuna fue conocida con los nombres de Margulis y Shubladze[13,16], Margoulis y Choubladze en la literatura francesa[15,22], o simplemente Shubladze[4,19]. No tenía un propósito profiláctico, sino terapéutico, y se consideraba que actuaba estimulando la inmunidad del organismo frente a la infección[19,20]. A diferencia de las inmunizaciones profilácticas, destinadas a la prevención de las infecciones agudas, las terapéuticas se emplean para frenar el desarrollo de infecciones crónicas[23].

Intradermorreacción diagnóstica

En 1954 Shubladze y Gaidamovich informaron sobre una reacción cutánea específica con la administración intradérmica de 0,2 cm^3 de la vacuna, tras lo cual, a las 24-48 horas se formaba un infiltrado hiperémico de 2×3 cm si la reacción era positiva. Heinz Müller-Dietz (1923-1998) revisó en 1958 los datos de cuatro estudios soviéticos sobre esta prueba publicados entre 1954 y 1957. El porcentaje de positividad en 70 casos de encefalomielitis aguda era del 100%. En los 132 pacientes con esclerosis múltiple de los tres primeros estudios, la positividad era del 91,5%, mientras en el cuarto, de Anna Rogover, colaboradora de Nikolai Grashchenkov (1898-1965), se presentaba en el 62,5% de 32 pacientes. En 797 pacientes de control con otras enfermedades neurológicas, la positividad fue del 2% en los tres primeros estudios, mientras que en el caso de Rogover era del 20,5% de 160 pacientes. En otro estudio de Shubladze y Gaidamovich publicado en 1956 mostraron una reacción positiva en el 96,7% de los pacientes con esclerosis múltiple y 1,5% de los controles[16,21]. G.F. Kolesnikov halló positividad en el 95,5% de sus pacientes con esclerosis múltiple y encefalomielitis aguda, mientras que en el grupo control era del 1%. L.P. Popova la encontró positiva en el 98,5% de sus pacientes. Estas pruebas proporcionaban un diagnóstico más preciso que los estudios serológicos e incluso se usaron ambulatoriamente, sin que se presentaran complicaciones[8,24].

La vacuna de Margulis y Shubladze en la Unión Soviética

Algunos investigadores soviéticos se mostraron escépticos ante la vacuna Margulis-Shubladze, aunque no lo manifestaron públicamente[4,19]. De ello se dieron cuenta los miembros de una misión de microbiólogos y epidemiólogos norteamericanos que viajó a la URSS en 1956. Visitaron a la doctora Shubladze en su laboratorio del Instituto Ivanovsky, que les informó detalladamente del progreso de sus investigaciones con el virus EHA en la esclerosis múltiple. Una opinión divergente fue la del neurólogo Nikolai Grashchenkov, del Hospital Botkin de Moscú, quien les comunicó que estaba convencido de que esta enfermedad era diferente de la encefalomielitis aguda y también consideraba que la reacción cutánea a la vacuna era inespecífica. En cambio, M.I. Levi, jefe del Departamento de Virología del Instituto de Vacunas y Sueros de Járkov, les informó que había vacunado a pacientes con esclerosis múltiple y coincidía con las apreciaciones de Shubladze en cuanto a la respuesta clínica y al incremento de anticuerpos que la acompañaba. Eran raras las reacciones alérgicas, aunque en la mitad de los casos se producían leves reacciones sistémicas. Sobre la etiología vírica ponía el ejemplo de que si el suero de un paciente con esclerosis múltiple neutralizaba al virus EHA a una dilución de 1:10 000, solamente lo hacía a 1:100 con los virus de la rabia y la encefalomielitis del zorro. También les informó de que se estaba exportando la vacuna al extranjero con la ayuda de la administración de Moscú[19].

El neurólogo de Leningrado Aleksandr Panov (1905-1978), que empleaba la vacuna desde 1948, obtuvo un 25%-30% de mejorías significativas entre los 100 primeros pacientes con esclerosis múltiple que trató, 65 de ellos con afectación severa[8]. En 1957 ya contaba con una experiencia de más de 150 casos. Consideraba que las inyecciones intradérmicas de 0,2 ml provocaban la misma respuesta inmunitaria que las subcutáneas y combinaba ambas formas. Administraba las inyecciones subcutáneas en el área subescapular, con cursos de 12 inyecciones divididos en dos ciclos de seis, separados por 12-14 días, con dosis de 2-3 ml en el primero y 5 ml en el segundo y posteriormente repetía una administración mensual de 0,2 ml intradérmicos y 4,8 ml subcutáneos. Espaciaba las inyecciones si los efectos secundarios eran pronunciados[20].

Los datos de otros investigadores que usaron la vacuna en el tratamiento de la esclerosis múltiple son heterogéneos. E.G. Breus obtuvo una mejoría significativa en el 39% de 67 pacientes. M.M. Korin y E.M. Gaidalovich la refirieron en el 51% de sus 157 pacientes. Sin embargo, I.I. Blazhko y S.I. Gritorash no fueron tan optimistas.

Aunque observaron una mejoría inicial en el 63% de sus 54 pacientes, esta no persistió en los casos severos y moderados, pero la efectividad se incrementaba con cursos repetidos de tratamiento[8,16,22].

La vacuna de la rabia para el tratamiento de la esclerosis múltiple

Tras establecerse la relación antigénica entre el virus EHA y el de la rabia, Kolesnikov observó una mejoría significativa en 30 pacientes con esclerosis múltiple que desde 1954 trató con la vacuna antirrábica, la mayoría de ellos en fases iniciales de la enfermedad, mejoría que se acompañó de un aumento del título de anticuerpos séricos contra el virus[24]. O.V. Markov, S.D. Varshavskaya y N.S. Matusova también utilizaron la vacuna antirrábica en la esclerosis múltiple con el fin de estimular los mecanismos de defensa contra la infección[8].

La vacuna de Margulis y Shubladze fuera de la Unión Soviética

En 1952 James Innes (1903-1974) y Leonard Kurland (1921-2001) ya citaron al virus EHA en su artículo sobre la posible etiología vírica de la esclerosis múltiple, en el que referían que los investigadores de fuera de la Unión Soviética no habían podido obtener las cepas SV y EF del virus aislado por Margulis, Soloviev y Shubladze, y reclamaban acceder a ellas y a la vacuna para realizar estudios adicionales sobre su relación con la enfermedad[9].

Las investigaciones en los países occidentales no llegarían hasta 1957-1958. Antes, como ya se ha referido, en febrero de 1956 una misión de microbiólogos y epidemiólogos norteamericanos conoció personalmente a la profesora Shubladze en Moscú, quien les puso al tanto de sus investigaciones sobre el virus y la vacuna, así como en otros campos de la virología[19]. A finales de mayo del mismo año, Antonina Shubladze y Sofía Gaidamovich dieron a conocer los resultados de sus investigaciones con el virus EHA en el Primer Congreso Internacional de Enfermedades Infecciosas que se celebró en Lyon[14,15]. Por su parte, Albert Sabin también la visitó en su laboratorio de Moscú en junio de ese año y en mayo de 1957, cuando ella le entregó varias cepas del virus EHA. Asimismo, se las envió en el mes de agosto a Heinrich (1887-1964) y Edith Pette (1898-1972) de Hamburgo, y en el otoño le llegarían a George Dick (1914-1997) de Belfast, quien fue el primero que publicó los resultados de su investigación con el virus[15,25].

La investigación de George Dick en Belfast

Al llegar en la primavera de 1957 a Gran Bretaña noticias de la "vacuna rusa" de la esclerosis múltiple, sus expertos sanitarios solicitaron información a Moscú. Las autoridades soviéticas acordaron compartirla con ellos si a cambio recibían información sobre la difteria y la tosferina, y así se llevó a cabo. Los médicos británicos habían sido consultados por pacientes con esclerosis múltiple y sus familiares sobre esta vacuna y la manera de conseguirla. Al haberse presentado los resultados de la investigación soviética en Lyon, prevaleció la denominación francesa del virus de la encefalomielitis aguda humana (EHA, *encéphalomyélite humaine aiguë*), así como de los apellidos de las autoras que los presentaron (Choubladze y Gaidamovitch). En su comunicación indicaban que el virus EHA estaba inmunológicamente relacionado con el de la rabia, pero que era distinto en cuanto a la epidemiología y la sintomatología que causaba, y tampoco habían hallado cuerpos de Negri en las células nerviosas de los animales infectados por la cepa SV[14,15]. La vacuna ya había sido utilizada clínicamente en Irlanda del Norte y Escocia. Era deseable conocer algo más sobre el virus, por lo que las autoridades sanitarias británicas remitieron una muestra al virólogo George Dick de la Queen's University de Belfast para que la analizara[15,26]. Dick, McKeown y Wilson publicaron un artículo en enero de 1958 en el que señalaron que no habían encontrado anticuerpos neutralizantes contra el virus EHA en el suero de 50 pacientes de Irlanda del Norte con esclerosis múltiple y diez controles con otras enfermedades neurológicas, aunque desconocían el método utilizado por las virólogas soviéticas. Recibieron el virus en forma liofilizada dentro de una ampolla que contenía la cepa SV, desecada en mayo de 1956. Lo inocularon en el ratón por vía intracerebral y usaron este tejido para llevar a cabo los experimentos. En el estudio histológico del cerebro hallaron hiperemia, reacción inflamatoria y cuerpos de Negri en las células nerviosas, con lo que evidenciaron que era idéntico al virus de la rabia. No observaron desmielinización y al no encontrar tampoco anticuerpos neutralizantes, no vieron ninguna relación con la esclerosis múltiple, por lo que concluyeron que no era racional utilizar la vacuna, cuya administración era además peligrosa. Asimismo, resultaba difícil juzgar los efectos clínicos del tratamiento en una enfermedad de curso errático que experimentaba remisiones espontáneas[15]. En 1947 George Dick había sido el descubridor del virus Zika en Uganda[27] (figura 4).

Figura 4. George Dick[27].

En febrero de 1958, el ministro británico de Sanidad Derek Walker-Smith (1910-1992) fue interpelado en el Parlamento por dos diputados sobre la vacuna Margulis-Shubladze, a lo que respondió que no se utilizaba porque no existía evidencia suficiente con respecto a su eficacia y seguridad[28].

En abril de 1958, el virólogo Christopher Andrewes (1896-1988) publicó una editorial en el *British Medical Journal* basándose en los datos publicados por Dick y en los que le había aportado Albert Sabin de manera privada. Aseguraba que no existían ensayos clínicos controlados sobre la vacuna y la base racional para su uso era dudosa al faltar la evidencia causal en la esclerosis múltiple. A ello se añadían los posibles peligros de la vacuna y su elevado coste, ya que no era admitida por la Seguridad Social y se debía pagar en dólares, el equivalente a 20 libras por cada curso de tratamiento[26,29].

George Dick escribió a Albert Sabin en julio de 1958 tras regresar de un viaje a la URSS, donde habló con Madam Shubladze. Estaban forzados a publicar algo para contrarrestar las presiones políticas: "Los fascistas imperialistas de Belfast bloquearon la importación de una buena medicina para el proletariado del Reino Unido". Quedó sorprendido por la negatividad de sus pruebas de neutralización en contraste con las de Sabin, que eran fruto de una técnica y condiciones de almacenamiento del suero diferentes de las suyas[30]. A finales de ese mes, los lectores del *British Medical Journal* contemplaron el espectáculo inusual de la retractación pública de una científica soviética. En un breve texto firmado por Dick y Shubladze señalaban que era claramente necesario reinvestigar las propiedades del virus, que era semejante al de la rabia. Por lo que respectaba al tratamiento, no era posible ofrecer recomendaciones hasta que se conocieran mejor sus características[31].

El estudio de la vacuna en la Universidad de Hamburgo-Eppendorf

En agosto de 1957, Shubladze entregó a Heinrich y Edith Pette de la Universidad de Hamburgo-Eppendorf varias cepas SV del virus EHA para que las estudiasen[25]. Las inocularon en monos, conejos y ratones, sin que pudieran observar cambios histológicos comparables con la desmielinización presente en la esclerosis múltiple, la encefalomielitis desmielinizante postvacunal o la provocada en animales de experimentación. Sus hallazgos no diferían en la cantidad de alteraciones histológicas y en la limitación a las partes grises del cerebro de los que se encontraban en las encefalomielitis causadas por virus neurotrópicos como el de la poliomielitis o los arbovirus. Solamente la fina disposición topográfica de las alteraciones en la sustancia gris del cerebro permitía una cierta diferenciación con otras patologías. De manera diferente a Dick, no observaron cuerpos de Negri en el cerebro de estos animales. Razonaban que la discrepancia podía deberse a un diferente número de pases seriados de la suspensión del virus utilizada por los investigadores[15,32,33].

No encontraron anticuerpos neutralizantes o de fijación de complemento contra el patógeno en el suero de 62 pacientes con esclerosis múltiple y el LCR de otros 17. Sofía Gaidamovich ya había demostrado anticuerpos neutralizantes en el LCR con títulos inferiores a los séricos. Asimismo, tampoco se hallaron anticuerpos neutralizantes en 30 casos de meningoencefalitis aguda de origen desconocido y en otros 20 con diversas enfermedades no inflamatorias del sistema nervioso[33].

Sí que confirmaron como Shubladze que el virus estaba estrechamente relacionado serológicamente con el de la

rabia. Concluyeron que no se podía establecer su relación causal con la esclerosis múltiple[32,33].

El estudio de la vacuna por Albert Sabin y otros investigadores norteamericanos

Entre diciembre de 1957 y marzo de 1958, Albert Sabin estudió el virus que Antonina Shubladze le había proporcionado en Moscú y confirmó, como los investigadores soviéticos pero utilizando una metodología diferente a la de Dick, que la sangre de los enfermos con esclerosis múltiple lo neutralizaba, pero la de los controles sanos también lo hacía de la misma manera. Más tarde descubrió que en ambos casos la neutralización no era debida a anticuerpos sino a un factor no específico que se deterioraba con el almacenamiento prolongado en el frigorífico a -20ºC o calentando el suero a 56ºC durante 30 minutos. Las pruebas serológicas no mostraron diferencias entre este virus y el de la rabia y cuando en los estudios histológicos evidenció la presencia de cuerpos de Negri en el cerebro del ratón, concluyó que se trataba del virus de la rabia y no tenía ninguna relación con la esclerosis múltiple[4,34]. En esa época Sabin estaba trabajando en la vacuna oral de la polio e investigaba la relación del virus del herpes con la esclerosis múltiple[35] (figura 5).

Figura 5. Centenario del nacimiento de Albert Sabin (United States Postal Service, 2006).

Durante sus visitas a la Unión Soviética en junio-julio de 1956 y mayo de 1957, Sabin conoció muy bien a la doctora Shubladze y su trabajo en este campo. También se reunieron en noviembre de ese último año en Washington, poco antes de que él comenzara su análisis del virus[36]. Ella le comentó que los datos serológicos y los efectos de la vacuna eran diferentes en los pacientes según la forma de su esclerosis múltiple y su virus podía estar solamente relacionado con los casos de inicio agudo, que fueron los que él utilizó para su estudio[37].

En el transcurso de sus visitas a las clínicas neurológicas soviéticas, Sabin tuvo la oportunidad de conocer la opinión crítica de algunos virólogos y neurólogos soviéticos respecto a la vacuna Shubladze, quienes consideraban que no tenía un efecto significativo sobre el curso de la esclerosis múltiple, pero no conocía trabajos publicados que reflejasen este escepticismo. En concreto, estuvo un tiempo con el profesor Grashchenkov, jefe de los departamentos de neurología y fisiología del Hospital Botkin de Moscú y alto cargo del Ministerio de Salud, que había trabajado en los años treinta en el extranjero[37]. Este le expresó su escepticismo respecto a la vacuna, que según Sabin fue utilizada por el gobierno de la URSS como herramienta de propaganda. El virólogo norteamericano no podía comprender la vacilación de algunos investigadores soviéticos en publicar algo contra ella, al menos en esa época, en la que ya había desaparecido Stalin[29].

Sabin mantenía contactos con el departamento médico del ejército de los Estados Unidos y les refirió en una carta del 13 de febrero de 1956 las conversaciones que estaba manteniendo con Mijail Chumakov y Anatoli Smorodintsev en Cincinnati. El funcionario le contestó al cabo de dos semanas que varias divisiones del ejército, incluida la de inteligencia, se mostraban interesadas por el contenido de esas conversaciones, especialmente su referencia a la "vacuna rusa" usada en la esclerosis múltiple, ya que disponían de información previa sobre el tema. Esta vacuna estaba siendo probada no sólo en la Unión Soviética, sino también en Suecia y Bélgica. Tiempo atrás, Joseph Smadel (1907-1963), del Walter Reed Institute of Research of the Army, habló de ella a la CIA, y más recientemente el agregado científico de la embajada norteamericana en Estocolmo había obtenido 200 cm^3 de la vacuna y se les envió refrigerada. Smadel se

proponía inmunizar con ella a animales de experimentación y practicar pruebas serológicas para determinar qué tipo de virus contenía[38].

Desde que Sabin regresó a Estados Unidos en mayo de 1957 realizó pases sucesivos del virus de Shubladze en ratones y envió una alícuota a la División de Control Biológico del National Institute of Health con la petición de que no la distribuyeran a otros centros de investigación y no publicasen nada hasta que él practicase los estudios a los que se había comprometido con la doctora Shubladze[37]. La CIA norteamericana también siguió de cerca la actividad científica de Antonina Shubladze, tanto respecto a la esclerosis múltiple como a sus investigaciones con otros virus[39].

En esa época Sabin mantuvo una frecuente relación epistolar con Thomas Willmon, director médico y de investigación de la National Multiple Sclerosis Society (NMSS) sobre el virus de Shubladze. En noviembre de 1957 Willmon refirió a Sabin que DeFalco, de la Rutgers University, ya había investigado las propiedades de la vacuna Shubladze, así como que le habían llegado noticias de colegas europeos que comprobaron su ineficacia clínica[40]. Sabin le refirió que recibía cartas y llamadas telefónicas de médicos y pacientes con esclerosis múltiple preguntándole por la vacuna soviética[41]. Esto era debido a que días antes una emisora de radio había difundido la información de que Sabin estaba investigando la vacuna. A consecuencia de ello, la NMSS redactó un comunicado en el que refería conocer la existencia de la vacuna desde finales de 1955. También explicaba que la Food and Drug Administration no la autorizó, pero se había probado en otros países con resultados poco prometedores, con mejorías clínicas en el 30%-40% de los pacientes, no diferentes de la evolución espontánea de la enfermedad[25]. A raíz de esta noticia, la industria farmacéutica también le preguntó a Sabin sobre las características del virus Shubladze[42].

La vacuna de Margulis y Shubladze en otros países

Entre mayo y agosto de 1956, Georges Boudin (1906-1983) y cols. trataron con esta vacuna en París a nueve pacientes que experimentaban una exacerbación aguda de esclerosis múltiple, sin que observaran beneficios apreciables, aunque el seguimiento clínico fue de pocas semanas[22]. Hay constancia en los Archivos Nacionales de Francia de que se realizaron gestiones en 1955-1958 para importar desde la URSS el suero de Margoulis y Choubladze, también llamado vacuna *Knioss*[43].

El diario *La Feuille de Neuchâtel* informaba en mayo de 1956 que desde la Unión Soviética se habían enviado por avión a Suiza y los Países Bajos muestras de una nueva vacuna elaborada por Margoulis y Choubladze para tratar la esclerosis múltiple, una enfermedad incurable. "Estos sabios" pretendían haber descubierto el virus causante de la enfermedad, a partir del cual se había puesto a punto una vacuna para curarla[44].

El neurólogo de Praga Kamil Henner (1895-1967) comunicó en 1957 haber encontrado respuestas contradictorias en el estudio de la prueba intradérmica en 80 pacientes con esclerosis múltiple y 300 controles. También había tratado algunos enfermos con la vacuna[45].

Hans Schwarz (1898-1977) y W. Tucht, neurólogos de Greifswald, en la República Democrática Alemana, comunicaron en 1958 el tratamiento de 11 pacientes con esclerosis múltiple que recibieron la vacuna de Margulis y Shubladze, en los que no obtuvieron resultados significativos. Se enteraron de su existencia en 1955 a través del marido de una paciente que les preguntó si pensaban utilizarla. Con la ayuda de los servicios diplomáticos de su país pudieron acceder a la traducción de las publicaciones soviéticas sobre la vacuna y a que se la enviaran desde el laboratorio de Járkov[46].

En los países escandinavos, donde se trataron pacientes con la vacuna, Tore Broman (1908-2000) y cols. de Gotemburgo refirieron en 1960 su experiencia con la prueba intradérmica, en la que hallaron inicialmente reacciones positivas más frecuentes en pacientes con esclerosis múltiple (40%-45%) que en controles sanos o con otras enfermedades neurológicas (20%-25%), aunque no lo confirmaron en estudios posteriores. También demostraron que las reacciones no eran específicas del patógeno, pues se producían también con extractos del cerebro de ratones no infectados tratados con formol, con una frecuencia similar a la de la vacuna, indicando que se debían a factores alérgicos no relacionados con la presencia del virus. Broman consideraba que el resultado de la prueba cutánea era incierto a causa de la dificultad para estandarizar la técnica. Tampoco encontraron anticuerpos neutralizantes contra el virus en los tres grupos estudiados[45,47].

Un paciente inglés escribió en abril de 1960 a Albert Sabin afirmando que se había continuado utilizando la vacuna en el Reino Unido después del informe negativo de Dick, con un sistema organizado para importarla y administrarla. Él poseía la licencia de importación;

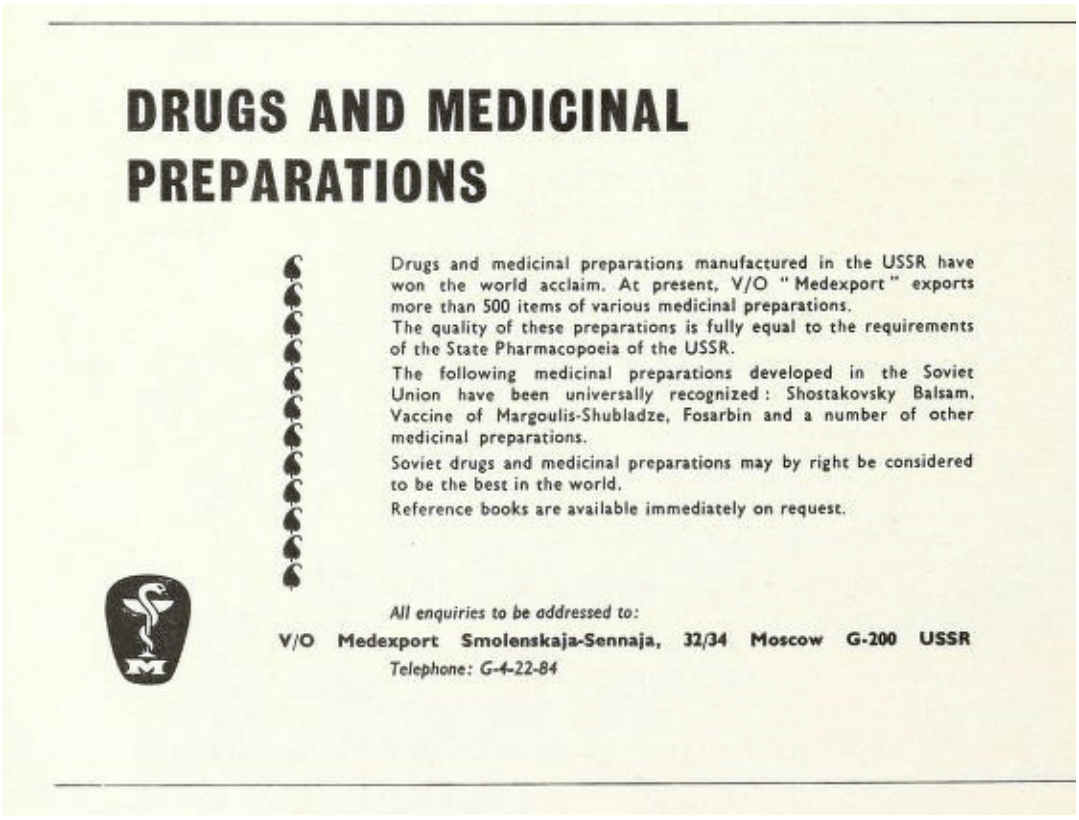

Figura 6. Publicidad de V/O Medexport y la vacuna de Margoulis-Shubladze, 1961[50].

todo el proceso costaba 20 libras, equivalentes a 60 dólares. Incluso mantuvo correspondencia con la doctora Shubladze, quien le había informado un mes antes que se habían revisado los datos y confirmado la seguridad de la vacuna, que era eficaz en un tercio de los pacientes con esclerosis múltiple y si mejoraban en el primer año recomendaba uno o dos cursos más de tratamiento en los años siguientes. Ella no estaba personalmente implicada en su producción, que se realizaba en el Instituto Mechnikov de Járkov[48]. Sabin le respondió que la vacuna era idéntica a la de la rabia, la cual podía adquirir en Inglaterra sin problemas, pero le advertía de los peligros que comportaba su administración y que sus efectos beneficiosos eran discutibles[49].

La revista británica *The Chemist and Druggist* insertó en octubre de 1961 un anuncio publicitario de la compañía soviética V/O Medexport, que exportaba al mundo la vacuna Margoulis-Shubladze[50] (figura 6).

En noviembre de 1963 una paciente australiana con esclerosis múltiple solicitó información a Sabin sobre la vacuna Margulis-Shubladze. En su país estaba permitido importarla, pero la única información de que disponía era un folleto de la compañía importadora fechado en 1957. Sólo conocía personalmente uno o dos casos en los que se había usado[51].

El periódico *Le Devoir* de Montreal publicó en febrero de 1970 una carta dirigida al ministro de Sanidad canadiense en la que un lector le informaba de la existencia en la Unión Soviética de una vacuna para la esclerosis múltiple y la encefalomielitis aguda, que fue investigada en 1945-1949 y aprobada oficialmente por el Ministerio de Salud de ese país en 1964, después de una madura evaluación de 15 años. Le pedía que se interesase por esta vacuna llamada de Margoulis-Shubladze en beneficio de los pacientes canadienses[52]. En 1971 se planteó en Canadá la importación de la vacuna a requerimiento

de la embajada soviética de Ottawa y la empresa V/O Medexport de Moscú, pero no llegó a ser autorizada, ya que no enviaron la documentación requerida por las autoridades sanitarias[53].

En el caso español, Lluís Barraquer Bordas (1923-2010) refirió en 1994 que en 1948 despertó su interés el artículo de Margulis, Soloviev y Shubladze[3] en el que afirmaban haber identificado el virus causante de la esclerosis múltiple. Este interés se disipó al año siguiente tras una conversación que mantuvo en París con el profesor Pierre Mollaret (1898-1987), quien le aseguró que "no era más que el virus de la rabia atenuado". Barraquer sitúa esta entrevista en 1949, lo cual no es posible, dado que la relación del virus EHA con el de la rabia no fue dada a conocer por Shubladze y Gaidamovich hasta 1954 en la URSS y en 1956 en Lyon. Sería más tarde cuando le llegó la información sobre la relación entre estos dos virus[54].

Evolución de la vacuna y el virus EHA a partir de los años sesenta

Los integrantes de una misión médica norteamericana que visitó la URSS en la primavera de 1964 pudieron conocer las investigaciones de Elena Bychkova, colaboradora de Antonina Shubladze en el Instituto Ivanovsky, que observó en ratones inyectados con el virus EHA inclusiones citoplásmicas eosinofílicas, algunas sin estructura interna —cuerpos de Lyssa—, mientras que otras tenían estructura de cuerpos de Negri. No observaron lesiones desmielinizantes, pero en una micrografía realizada por otros autores observaron una desmielinización difusa. Había poca duda de que los virus aislados por Shubladze eran cepas del virus de la rabia y consideraban que se debía investigar más la relación de esta enfermedad con la esclerosis múltiple[55,56].

Aleksandr Zinchenko afirmó en 1973 que la encefalomielitis aguda tenía diferentes etiologías y atribuyó mediante reacciones serológicas e intradérmicas un 25% de los casos al virus EHA y otros virus rábicos[11,57].

Antonina Shubladze y su grupo continuaron estudiando las características del virus en los años siguientes, pero se diluyó la información sobre la utilización clínica de la vacuna, a pesar de lo cual se ha continuado fabricando hasta el siglo XXI.

A principios de los años ochenta, la *Gran Enciclopedia Soviética*, un órgano oficial de la cultura y la ciencia del país, en su extensa descripción de la esclerosis múltiple no citaba al virus EHA en la etiopatogenia de la enfermedad ni tampoco a la vacuna en su tratamiento[58].

En 1993, Sergei Gribencha (1937-2016) refería que el régimen terapéutico para la encefalomielitis aguda causada por el virus EHA se basaba en la experiencia empírica. Se planteaba tratar a estos pacientes con una vacuna altamente inmunogénica de la cepa Vnúkovo-32 del virus de la rabia, en lugar de la cepa Reznik[59].

Ígor Barinsky y cols. publicaron en 2015 un estudio genético molecular de la cepa Reznik. El estudio demostró una gran similitud de su genoma con el de las cepas del virus de la rabia fijo, perteneciendo al genotipo 1 de la familia *Rhabdoviridae*, género *Lyssavirus*[12].

El Registro Estatal de Medicamentos del Ministerio de Salud ruso todavía incluía en el año 2000 entre sus preparados la vacuna EHA contra la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple[60].

En 2005 la compañía ucraniana Biolek de Járkov aún fabricaba la vacuna EHA, cultivándola en el cerebro de ratas lactantes. Seguía estando indicada para el tratamiento de la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple. Se alegaba que su actividad era debida al estímulo de los mecanismos inmunológicos de resistencia antiviral del cuerpo humano. Se recomendaba iniciarla durante los dos primeros meses de la encefalomielitis aguda y al comienzo de la esclerosis múltiple. La pauta de administración era de un curso de dos ciclos de seis inyecciones intramusculares o subcutáneas, el primero con dosis crecientes de 2 a 5 ml repartidos a lo largo de 20 días, y el segundo 10-14 días después, también durante 20 días, pero con dosis de 5 ml. Se aconsejaban dos o tres cursos al principio del tratamiento separados por dos o tres meses, y en el caso de la esclerosis múltiple repetirlo anualmente[61].

En 2013, Cherednik seguía atribuyendo el 25%-30% de los casos de encefalomielitis aguda diseminada al virus EHA. Si el cuadro se debía a este agente, recomendaba utilizar la vacuna Margulis-Shubladze[13]. Todavía en 2018 se continuaba aconsejando esta vacuna en el tratamiento de la encefalomielitis aguda diseminada si se confirmaba que era causada por este virus[62].

Encefalomielitis aguda diseminada secundaria a la vacunación antirrábica

La encefalomielitis aguda diseminada puede ser consecuencia de la vacunación de la rabia y de otros virus.

Su incidencia tras la vacunación antirrábica oscila entre 1/600 a 1/1500 con la vacuna con tejido cerebral bovino de tipo Semple, 1/7865 con cerebro de ratón y 1/25 000 con embrión de pato[63,64]. Desde la descripción clásica de Chernyajivsky y Birkenhof en 1934[65,66] hasta la actualidad se han ido describiendo casos relacionados con esta vacuna[64,67,68]. Aunque no hemos hallado publicado ninguno relacionado con la vacuna EHA, no se puede descartar que provoque esta complicación, dado que está creada a partir de un *Lyssavirus*.

Algunos protagonistas

Antonina Konstantinovna Shubladze es una de las figuras emblemáticas de la primera generación de virólogos soviéticos[69] (figura 7). Nacida en Tashkent en 1909, quedó huérfana de padre en la infancia y su madre se volvió a casar con el ferroviario de origen georgiano Konstantin Subladze, de quien tomó el apellido[70].

Tras graduarse en el Primer Instituto Médico de Moscú en 1932, se incorporó al Instituto de Investigación de Vacunas y Sueros Mechnikov de Járkov, donde Lev Zilber (1894-1966), que había creado y dirigía el primer laboratorio virológico del país, se convirtió en su mentor científico. Antonina fue uno de los miembros más activos de la legendaria expedición médica al Lejano Oriente de 1937 que descubrió la encefalitis transmitida por garrapatas. Allí se convirtió en la colaboradora más estrecha de Zilber y coincidió con el virólogo y epidemiólogo Valentín Soloviev, con quien más tarde se casaría. Ambos compartieron el Premio Stalin de 1941 con otros compañeros que también participaron en el descubrimiento de esta forma de encefalitis[71].

En 1938-1939 dirigió el laboratorio de encefalitis virales del Instituto de Medicina Experimental de toda la Unión. En 1939-1946 encabezó el laboratorio de virología del Instituto Central de Epidemiología y Microbiología de la URSS. En 1943 alcanzó el grado de doctora en Ciencias Médicas y desde 1967 fue miembro de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS. Entre 1946 y 1976 dirigió los laboratorios de encefalitis viral y de virología comparada del Instituto Ivanovsky[72].

Tuvo unos intereses bastante amplios en el estudio de los arbovirus y otros virus neurotrópicos, y los de la parotiditis, el herpes y la hepatitis, así como la relación entre virus y cáncer. En 1960 creó un método diagnóstico de la hepatitis viral, denominada enfermedad de Botkin en la Unión Soviética. Fue pionera en el desarrollo de métodos diagnósticos de la gripe con la reacción de hemaglutinación. Desempeñó un papel destacado en la elaboración de vacunas de las infecciones por arbovirus y el herpes recurrente, además de la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple. También descubrió el papel de los hematíes en la dispersión de los virus por el organismo[19,71,72].

Figura 7. Antonina Shubladze[69].

Publicó más de 200 artículos y diversas monografías sobre la encefalomielitis aguda desmielinizante y la esclerosis múltiple en 1947[10] y 1959[8], los virus del herpes y de la hepatitis. También escribió *Viremia e infecciones agudas y crónicas* (1974), *Cultivo de Leucocitos en la investigación virológica* (1980) y *La etiología de las infecciones virales crónicas* (1984), en la que describió la relación entre la carga viral y la forma clínica de la infección. En 1954 publicó con Sofía Gaidamovich *Un curso breve de virología práctica*, el primer libro de texto publicado en la

URSS sobre técnicas de laboratorio en virología. Falleció en 1993[19,71].

Antonina Shubladze desde su puesto en el Instituto Ivanovsky creó una fecunda escuela de virólogos, entre los que podemos destacar al académico Otar Andzhaparidze, director del Instituto de Investigación de Preparación de Virus, la directora del departamento de arbovirus del Instituto Ivanovsky y del Centro de Arbovirus de la OMS Sofía Gaidamovich, Elena Bychkova, Sergei Gribencha, jefe del laboratorio de inmunología del Instituto Ivanovsky, e Ígor Barinsky, sucesor de Shubladze en el laboratorio de virología comparada del Instituto Ivanovsky, que ahora forma parte del Centro Nacional de Investigación de Epidemiología y Microbiología Gamaleya[71].

Valentín Dmitrievich Soloviev, marido de Antonina Shubladze, nació en 1907 en Ekaterinburgo y se graduó en medicina en 1932 en Perm. Fue médico militar naval y participó en la primera y segunda expedición médica al Lejano Oriente (1937-1938), donde contrajo la encefalitis transmitida por garrapatas con afectación de los nervios ópticos y pérdida de visión que recuperó meses después. Fue uno de los galardonados con el Premio Stalin en 1941 y se doctoró en 1942. Virólogo y epidemiólogo, ostentó diferentes cargos directivos a lo largo de su vida, entre ellos la jefatura del laboratorio de la gripe y la dirección adjunta del Instituto Ivanovsky en 1947, del departamento de virus y rickettsias del Instituto de Vacunas y Sueros Mechnikov en 1954 y del departamento de inmunidad antiviral del Instituto Gamaleya en 1963. Paralelamente, desde 1951 encabezó el departamento de epidemiología del Segundo Instituto Médico de Moscú. También fue académico y miembro del Presidium de la Academia de Ciencias Médicas de la URSS, y experto de la OMS. Destacó en el estudio de la gripe y en el desarrollo de diferentes vacunas, siendo pionero en las investigaciones sobre interferones[73].

Mijail Semenovich Margulis nació en Odesa en 1879, en el seno de una familia judía. Se graduó en la Universidad de Novorossiysk, primero en física y matemáticas (1899) y después en medicina (1902). Trabajó en el departamento de enfermedades nerviosas del Hospital Staro-Ekaterininsky de Moscú entre 1903 y 1928. Desde 1918 fue director del departamento de enfermedades nerviosas de la Universidad de Moscú. En 1922 también encabezó el departamento de enfermedades nerviosas del Instituto Clínico de Moscú para Mejora de los Médicos y desde 1931 hasta su muerte dirigió el departamento de enfermedades nerviosas del Instituto Central de Investigaciones. Margulis fue el primero en su país en el estudio de las enfermedades desmielinizantes y en utilizar radiografías con el contraste Thorotrast. También se interesó por las encefalitis, la sífilis y la esclerosis lateral amiotrófica, de la que sugirió un origen viral. En 1940 publicó la primera monografía soviética sobre enfermedades infecciosas del sistema nervioso central y un año antes, el primer libro de texto dedicado a las enfermedades del sistema nervioso, un clásico que escribió en colaboración con Mijail Krol (1879-1939) y Nikolai Grashchenkov[5].

La vacuna contemplada desde el siglo XXI

No cabe duda de que Antonina Shubladze fue una gran vírologa médica interesada por diversas enfermedades, entre ellas la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple. Se le puede considerar como la principal artífice del descubrimiento de un virus que se relacionó con estos dos graves trastornos neurológicos, a partir del cual se elaboró una vacuna terapéutica. Sucedió en una época en la que no se disponía de herramientas diagnósticas específicas ni existían criterios definidos para evaluar la respuesta terapéutica o el tiempo de seguimiento requeridos para demostrar su eficacia. La mejoría de una tercera parte de los pacientes con esclerosis múltiple no superaba lo esperable en esta enfermedad de curso errático. Tampoco se realizaron ensayos clínicos controlados con la vacuna, pero desconocemos cuál sería su eficacia real si la evaluásemos con criterios actuales. No tendría sentido hacerlo ahora, dada la peligrosidad de utilizar virus rábicos y que ya existen tratamientos eficaces para la enfermedad.

Sin embargo, sorprende que no se confirmasen en el extranjero estos hallazgos realizados en la URSS, aunque hubo algunas voces discordantes dentro del país. No podemos achacar la contradicción únicamente a una incompetencia de los investigadores soviéticos o al intento de los políticos de utilizar la vacuna con fines propagandísticos. También pudo deberse al empleo de diferentes metodologías, como señalaron entonces algunos científicos occidentales, y a otros factores que se nos escapan, difíciles de reconocer con los años que han transcurrido.

Sí que debemos señalar el hecho de que, conociendo desde 1954 que la vacuna estaba elaborada con un virus rábico, se continuase utilizando durante tantos años

con los peligros que comportaba. Aunque ya hace tres o cuatro décadas que no está presente en la mayoría de los textos neurológicos rusos y ucranianos, a principios del siglo XXI todavía se seguía fabricando y formaba parte de la farmacopea de los dos países.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés. No ha recibido ningún tipo de financiación pública o privada.

Bibliografía

1. Michaels PA. Soviet medical internationalism amid destalinization, 1953-1958. The Soviet and Post-Soviet Review. 2022;50:40-63.
2. Hotez PJ. "Vaccine diplomacy": historical perspectives and future directions. PLoS Negl Trop Dis. 2014;8(6):e2808.
3. Margulis MS, Soloviev VD, Shubladze AK. Aetiology and pathogenesis of acute sporadic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1946;9:63-74.
4. Benison S. International medical cooperation: Dr. Albert Sabin, live poliovirus vaccine and the soviets. Bull Hist Med. 1982;56:460-83.
5. Rogover AB. Margulis, Mijail Semenovich. En: Petrovsky BV. Bol'shaya Meditsinskaya Entsiklopediya (BME) [Gran Enciclopedia Médica (GEM)], vol. 13, 3ª ed [consultado 2 dic 2022]. Disponible en: https://бмэ.орг/index.php/МАРГУЛИС_Михаил_Семенович
6. Epidemic fighter. USSR information Bulletin. 1947;7(14):20.
7. Ray S, Kneen R. Stiff and stuporous. En: Solomon T, Michael B, Miller A, Kneen R, eds. Case studies in neurological infections of adults and children. Cambridge (GB): Cambridge University Press; 2019; p.184-8.
8. Margulis MS, Soloviev VD, Shubladze AK, Gaidamovich SYa. Ostryy rasseyannyy entsefalomiyelit i mnozhestvennyy skleroz [Encefalomielitis diseminada aguda y esclerosis múltiple]. Moscú: Medgiz; 1959.
9. Innes JRM, Kurland LT. Is multiple sclerosis caused by a virus? Am J Med. 1952;12:574-85.
10. Margulis MS, Soloviev VD, Shubladze AK. Demiyeliniziruyushchiye entsefalomiyelity. Ostryy rasseyannyy entsefalomiyelit, mnozhestvennyy skleroz [Encefalomielitis desmielinizante. Encefalomielitis aguda diseminada, esclerosis múltiple]. Moscú: Izdatel'stvo Akademii meditsinskikh nauk SSSR; 1947.
11. Onegin EV. Neyroinfektsii u detey. Glava 7. Entsefalomiyelity [Neuroinfecciones en niños. Capítulo 7. Encefalomielitis] [Internet]. Grodno (BY): GrSMU; 2013 [consultado 29 nov 2022]. Disponible en: http://www.grsmu.by/files/file/university/cafedry/nevrologii/files/20.pdf
12. Barinsky IF, Grebennikova TV, Alkhovsky SV, Kochergin-Nikitsky KS, Sergeyec OV, Gribencha SV, Raev SA. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika virusa, vydelennogo ot bol'nykh ostrym entsefalomiyelitom cheloveka i mnozhestvennym sklerozom [Caracterización genética molecular del virus aislado de pacientes con encefalomielitis humana aguda y esclerosis múltiple] Voprr Virusol. 2015;60:14-8.
13. Cherednik OV. Ostryy rasseyannyy entsefalomiyelit, kak demiyeliniziruyushcheye zabolevaniye tsentral'noy nervnoy sistemy [Encefalomielitis aguda diseminada como enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central] [Internet]. Tiensmed.ru; 5 abr 2013 [consultado 12 dic 2022]. Disponible en: https://www.tiensmed.ru/news/encephalomyelitis-v9z.html
14. Choubladze AK, Gaidamovitch SJ. Le virus de l'encéphalomyélite aiguë de l'homme. Med Trops (Mars). 1956;16:712-22.
15. Dick GWA, McKeown F, Wilson DC. Virus of acute encephalomyelitis of man and multiple sclerosis. Br Med J. 1958;1:7-9.
16. Müller-Dietz H. Die anwendung der Vakzine nach Margulis and Subladze bei der multiplen Sklerose und der Enzephalomyelitis. Dtsch Med Wochenschr. 1958;83:1337-8.
17. Barkley FA. Designation of types of virus taxa, II. Int J Syst Bacteriol. 1960;10:65-70.
18. Barinskiy IF, Shubladze AK Etiologiya khronicheskikh virusnykh neyroinfektsiy [Etiología de las neuroinfecciones virales crónicas]. Moscú: Meditsina; 1984.
19. United States-USSR Medical Exchange Mission 1956. Part II. American Medical Mission on Microbiology and Epidemiology to the Soviet Union, February 27-March 28, 1956. Public Health Monograph No. 50. Washington (DC); U.S. Department of Health and Welfare; 1957; p.41-91.
20. Panov A. Vaccine therapy in diffuse sclerosis. Indian Medical Forum. 1957;8:191-4.
21. Gaidamovich SYa, Shubladze AK. Spetsificheskaya diagnostika i terapiya ostrogo entsefalomiyelita i rasseyannogo skleroza [Diagnóstico y tratamiento específicos de la encefalomielitis aguda y la esclerosis múltiple]. Vopr Virusol. 1956;4:47-52.
22. Boudin G, Barbizet J, Pepin B, Launois B. Traitement de la sclérose en plaques par le vaccin de Margoulis et Choubladze. Thérapie (Paris). 1957;12:613-9.
23. Gil de Miguel A, Carrasco Garrido P. Inmunización: saltos al futuro: un nuevo concepto: inmunizaciones terapéuticas. Aten Primaria. 2003;31:198-201.
24. A neurológiai tudományok I. nemzetközi kongresszusa Bruxellesben, 1957. VII. 21—28 [Primer Congreso Internacional de Ciencias Neurológicas en Bruselas, 1957. VII. 21—28]. Ideggyógyászati Szemle. 1957;10:112-28.
25. Thomas L. Willmon. Carta a Albert B. Sabin, 29 nov 1957. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
26. A multiple sclerosis vaccine. Br Med J. 1958;1:821-2.
27. Zhou H, Eaton B, Hu Z, Arif B. Accidental discovery and isolation of Zika virus in Uganda and the relentless epidemiologist behind the investigations. Virologica Sinica. 2016;31:351-61.

28. UK Parliament. Hansard. House of Commons. Disseminated sclerosis (Vaccine), Volume 582: debated on Monday 10 February 1958.
29. Sabin AB. Carta a Christopher H. Andrewes, 25 mar 1958. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
30. Dick GK. Carta a Albert B. Sabin, 24 jul 1958. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
31. Shubladze AK, Dick GWA. Russian vaccine for multiple sclerosis. Br Med J. 1958;2:245.
32. Pette E, Maas G, Kersting G, Hammersen F. Experimentelle Untersuchungen mit dem "Virus der akuten disseminierten Encephalomyelitis des Menschen" (Margulis, Soloviev, Shubladze). Klin Wochenschr. 1958;36:268-72.
33. Maas G. Serologische Untersuchungen mit dem "Virus der akuten disseminierten Encephalomyelitis des Menschen" (Margulis, Soloviev, Shubladze). Klin Wochenschr. 1958;36:508-11.
34. Resume of remarks to Medical Advisory Board of National Multiple Sclerosis Society by A. B. Sabin, M. D. Subject nature of virus contained in Russian vaccine against multiple sclerosis, 7 jun 1958. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
35. Sabin AB. Carta a Thomas L. Willmon, 2 oct 1958. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
36. Sabin AB. Carta a Antonina K. Shubladze, 29 oct 1957. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
37. Sabin AB. Carta a Thomas L. Willmon, 14 nov 1957. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
38. Bayne-Jones S. Carta a Albert B. Sabin, 26feb 1956. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
39. Freedom of Information Act Electronic Reading Room. Scientific abstract Shubladze, A.K. – Shubnikov, A.V. [Internet]. CIA, 9 ago 2001 [consultado 3 ene 2023]. Disponible en: https://www.cia.gov/readingroom/document/cia-rdp86-00513r001550120005-2
40. Willmon TL. Carta a Albert B. Sabin, 12nov 1957. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
41. Sabin AB. Carta a Thomas L. Willmon, 7 dic 1957. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
42. Sabin AB. Carta a Robert N. Hull, 4 dic 1957. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
43. Service Central de la Pharmacie et des Médicaments. Santé; Direction de la pharmacie et du médicament; Sous-direction des affaires économiques et industrielles; Bureau coût médicaments, incidence sociale (1976-1984) - Bureau transparence, consommation (1984-1985) (1945-1974). 1976 [consultado 28 ago 2023]. Archives Nationales (France). Nº de referencia: 19760207/1-19760207/73: 19760207/14. SAN 4912.
44. L'URSS envoie en Suisse un nouveau vaccin contre l'sclérose. Feuille d'Avis de Neuchâtel. 22 may 1956; p. 13.
45. Van Bogaert L, Radermacker J, eds. Proceedings of the First International Congress of Neurological Sciences, Brussels, 21-28 July 1957. Londres: Pergamon Press; 1959.
46. Schwarz H, Tucht W. Mitteilungen über Behandlungsversuche mit der Vaccine von Margulis und Shubladze. Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz.). 1958;10:145-51.
47. Broman T, Lidvall H, Lind A, Meyer P. Investigations of multiple sclerosis patients concerning skin and serological reactions to injection with brain tissue. Acta Psychiatr et Neurol Scand. 1960;35:403-13.
48. Carta de un paciente inglés a Albert B. Sabin, 30 abr 1960. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
49. Sabin AB. Carta a un paciente inglés, 9 may 1960. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
50. Drugs and medicinal preparations. The Chemist and Druggist, Suppl., 28 Oct 1961.
51. Carta de una paciente australiana a Albert B. Sabin, 6 nov 1963. Albert B. Sabin Archives; University of Cincinnati Libraries.
52. Cote R. Vaccin pour la sclérose en plaques. Le Devoir (Montréal). 24 feb 1970:5.
53. Munro JC. Margoulis-Choubladze vaccine. Canadian Parliament. House of Commons. Parliamentary debates, 30 jun 1971 [consultado 14 dic 2022]. Disponible en: https://www.lipad.ca/full/1971/06/30/10/
54. Barraquer i Bordas L. Prólogo. En: Fernández O, ed. Esclerosis múltiple. Una aproximación multidisciplinaria. Madrid: ARKÉ 144; 1994. p. 19-25.
55. Bychkova EN. Viruses isolated from patients with encephalomyelitis and multiple sclerosis. I. Pathogenic and antigenic properties. Fed Proc Transl Suppl. 1965;24:742-4.
56. Brody JA, Hadlow WJ, Hotchin J, Johnson RT, Koprowski H, Kurland LT. Soviet search for viruses that cause chronic neurologic diseases in the U.S.S.R. Science. 1965;147:1114-6.
57. Zinchenko AP. Rasseyannyy skleroz i entsefalomiyelit (Etiologiya, patogenez, lecheniye) [Esclerosis múltiple y encefalomielitis (Etiología, patogenia, tratamiento)]. Leningrado: Meditsina; 1973.
58. Zavalishin IA, Kandel EI, Levina GYa, Petrov RV. Rasseyannyy skleroz [Esclerosis diseminada]. En: Petrovsky BV. Bol'shaya Meditsinskaya Entsiklopediya (BME) [Gran Enciclopedia Médica (GEM)], vol.21, 3ª edición.
59. Gribencha SV. Sovremennyye aspekty biologii i profilaktiki lissavirusnykh infektsiy (Eksperimental'noye issledovaniye) [Aspectos modernos de la biología y prevención de infecciones por Lyssavirus (Estudio experimental)] [Tesis doctoral]. Moscú: Instituto de Investigación de Virología Ivanovsky; 1993.
60. Ministerio de Salud de la Federación de Rusia. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv ofitsial'noye izdaniye (po sostoyaniyu na 1 yanvarya 2000 g.) [Registro Estatal de Drogas (a 1 de enero de 2000)] [Internet]. [consultado 24 ene 2023]. Disponible en: http://www.hippocratic.ru/medtext1/medtext_7048.htm
61. Kovalenko VN, Viktorova AP, eds. Kompendium 2005 – lekarstvennye preparatory [Kompendium 2005 – medicamentos]. Kiev: Morion; 2005.
62. Rasseyannyy entsefalomiyelit [Encefalomielitis diseminada], 18 dic 2018 [consultado 28 ago 2023]. Disponible en: https://vk.com/@patologiya_bolezni-jhbhbbh

63. Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis. Neurol India. 2002;50:238-43.
64. Kulkani V, Nadgir D, Tapiawala S, Malabari A, Kalgikar A, Kela R, et al. Biphasic demyelination of the nervous system following antirabies vaccination. Neurol India. 2004;52:106-8.
65. Tschernjachiwsky A, Birkenhof M. Sur les changements pathologo-anatomiques du système nerveux central et l'étiologie des paralysies par suite des vaccinations antirabiques. Trav Labor Rech Biol Univ Madrid. 1934;29:263-305.
66. Marco M, Del Río Hortega-Bereciartu J, Bravo-Cordero JJ, De Castro F. Vida y obra del neurocientífico Oleksandr Chernyajivsky (1869-1939), el discípulo ucraniano de Cajal. Neurosci Hist. 2022;10:46-60.
67. Murthy JMK, Yangala R, Meena AK, Jaganmohan Reddy J. Acute encephalomyelitis: clinical and MRI study from South India. J Neurol Sci. 1999;165:133-8.
68. Cavanagh L, Strutt AM, Schulz PE. Acute demyelinating encephalomyelitis (ADEM) following rabies vaccination. Int J Case Rep. 2021;5:206-15.
69. Lvov DK. Rukovodstvo po virusologii virusy i virusnyye infektsii cheloveka i zhivotnykh [Guía de virología, virus e infecciones virales en humanos y animales]. Cap.1.1. Vvedeniye v virusologiyu [Introducción a la virología].. Moscú: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo Moskva; 2013 [consultado 16 dic 2022]. Disponible en: https://studfile.net/preview/6688945/page:4/
70. Shubladze of all countries, unite. 18 ene 2014 [consultado 2 feb 2023]. Disponible en: https://www.facebook.com/682898998407781/photos/во-второй-половине-19-века-в-поселении-колобани-на-реке-риони-проживал-паромщик-/682930805071267/
71. Voyna s nevidimym vragom. Izucheniye virusov – delo vsey zhizni [Guerra con un enemigo invisible. El estudio de los virus – el trabajo de la vida]. Vestnik Ferona. 2016;1:44-7.
72. Shubladze, Antonina Konstantinovna. Moskovskaya Entsiklopediya. Litsa Moskvy [Enciclopedia de Moscú. Rostros de Moscú]. 12 mar 2015 [consultado 17 ene 2023]. Disponible en: https://archive.ph/qXWKn#selection-85.0-117.4
73. Balandin IG. Soloviev, Valentin Dmitrievich. En: Petrovsky BV. Bol'shaya Meditsinskaya Entsiklopediya (BME) [Gran Enciclopedia Médica (GEM)], vol. 23, 3ª ed. [consultado 19 ene 2023]. Disponible en: https://бмэ.орг/index.php/СОЛОВЬЁВ_Валентин_Дмитриевич