

# INMUNIZACION DE LOS CAPRINOS CONTRA LA BRUCELOSIS (SUMARIO DE LOS EXPERIMENTOS CONCERNIENTES AL AISLAMIENTO, LAS PROPIEDADES Y EL COMPORTAMIENTO DE UN TIPO DE VACUNA)\*

SANFORD S. ELBERG Y K. F. MEYER \*\*

La busca de un tipo de *Br. melitensis* que pudiera ser usada como agente de inmunización comenzó con los estudios del grupo de Montpellier, cuyos trabajos culminaron con la aplicación de un tipo vivo combinado, tanto con el tipo Boivin, de antígeno derivado de un tipo virulento (Lisbonne, Roman, Renoux, 1939), cuanto con anacultivos de tipo virulento (Carrere y Quatrefages, 1951). En Rusia, el estudio y desarrollo de un clono (BA) derivado del tipo de *Br. abortus* ha llegado hasta el punto en que puede ser aplicado a animales de laboratorio y a los hombres. Se han referido resultados favorables con el uso de esta vacuna viva en reducir la incidencia de casos humanos entre grupos de personas expuestas al morbo durante sus ocupaciones (Vershilova, 1954).

En los laboratorios del autor principal de este trabajo, los experimentos para aislar un tipo suficientemente atenuado para funcionar como vacuna viva, comenzaron con la asistencia del doctor M. Herzberg. Se estudió primero un tipo dependiente de estreptomicina que podía conferir bastante protección a los ratones y los cobayos (Herzberg, Elberg Meyer, 1953). En los monos y en las cabras, el tipo era eviden-

---

(\*) Las indagaciones resumidas en este trabajo han sido hechas con los fondos de la Oficina de la Salud Pública de los Estados Unidos (Grant E 22) y de la Organización Mundial de la Salud (W. H. O.).

(\*\*) Universidad de California (Berkeley).

temente demasiado atenuado para poder durar más de dos semanas. La protección en los monos, aún si bien significativa, no resultaba mejor con los organismos vivos que con las células muertas, mientras en las ratas no fué demostrada ninguna protección (Elberg y Herzberg, Elberg, Henderson, Herzberg y Peacock, 1955).

La evidencia nos indicó que el crecimiento, así como la persistencia, eran calidades necesarias para depositar una masa suficiente de material antigénico sobre o en cualquier sitio donde fuera necesario en el proceso inmune de brucella. Se comenzaron estudios adicionales sobre el tipo que no requería estreptomycin. Se habían obtenido estos tipos cuando el tipo dependiente había sido puesto en un medio libre de drogas. De como 30 clones, así derivados, un examen de selección para medir la virulencia en ratones y cobayos, resultó la elección de un tipo que inmunizaba los ratones y los cobayos (Tabla I, Herzberg y Elberg, 1955).

El derivado mutante (eso es, derivado de la población dependiente de las drogas) tiene las características siguientes:

A. *Morfología y crecimiento colonial.*

1. 72 horas, colonias minúsculas
2. 96 horas, colonias de 1 mm. diám. (cuentas prácticas)
3. Tamaño máximo aproximadamente de 1-2 mm. según las condiciones, pero siempre más pequeñas que los otros tipos *meli-tensis* bajo las mismas condiciones.

B. *Exámenes Bioquímicos.*

1. *Tolerancia a la tinción,*

	Tionina	Pironina	Bas. fucsina	Cr. violad.
es inhibida por	1/100.000	1/400.000	1/ 50.000	1/ 50.000
crece en la pre- sencia de	1/200.000		1/100.000	1/200.000

2. *H<sub>2</sub>S.*

- a) Método Huddleson (cambiar el papel PbAc diariamente) negativo.
- b) Dejando PbAc por cuatro días: el 3º: +; el 4º: ++.

TABLA Nº 1

INMUNIZACION DE LOS RATONES Y LOS COBAYOS CON CLONO INDEPENDIENTE DE ESTREPTOMICINA AISLADO DE UNA POBLACION DEPENDIENTE DE ESTREPTOMICINA

EXPERI- MENTO	INMUNIZACION (Dosis)	Dosis de ataque	INMUNIZADOS			C O N T R O L E S		P
			Total Infectados	Por ciento Protegidos	Total Infectados	Por ciento Infectados	Chi <sup>2</sup>	
<b>Ratones</b>								
1	1.1 x 10 <sup>5</sup> cells	220.000	13/22	41	16/16	100	6.4	0.02-0.01
			10/20	50	14/14	100	7.1	0.01
			7/23	70	14/16	87.5	9.1	0.01
<b>Cobayos</b>								
2	1.15 x 10 <sup>5</sup> cells	2.150	7/27	74	16/16	100	19.2	0.01
			7/23	70	17/18	100	18.2	0.01
			4/25	84	16/18	83	16.5	0.01
3	1.1 x 10 <sup>4</sup> cells	4.400	8/13	39	9/11	100	0.408	0.01
			3/18	83	15/15	82	9.7	0.01
			2/16	87.5	7/8	87.5	22.9	0.7-0.5

de la INMUNIZACION CONTRA LA INFECCION DE LA BRUCELA III (Herzberg y Elberg. 1955)

3. *Ureasa* — negativa (método Hoyer).
4. *Liofilización*: el proceso de helar y secar en una concentración final de tres por ciento de lactosa resulta en la pérdida inmediata de 25% de la población original de bacteria; la preparación seca permanece firme por lo menos dos o tres meses. Esta pérdida inicial no es bastante para presentar problemas cuando se trate de suspensiones concentradas.

El derivado mutante persistirá en los bazos de los ratones como por seis o doce semanas según el tipo de ratón que se use. No hay grandes lesiones y al examen microscópico la reacción de tejido se limita a pocos focos de acumulaciones monocíticas que desaparecen pocas semanas después de la inyección. En los cobayos ocurre un pequeño ensanchamiento del bazo que desaparece en pocas semanas.

Los experimentos en las cabras consistían no solamente a estudios sobre la resistencia a la infección, sino también a la resistencia al fenómeno de aborto (Elberg y Faunce, 1957).

La persistencia del tipo de mutante independiente de *Br. melitensis* en las cabras, fué determinado primero para establecer correctamente la fecha de la infección del ataque. Se quería ésto para evitar el problema de una infección super, con todas sus complicaciones, en la interpretación de la reacción inmune. La inmunidad fué estudiada en el período de tiempo de la que se llama "fase estéril". Las cabras inyectadas subcutáneamente en la región izquierda preescapular con  $1.5 \times 10^8$  células del tipo de vacuna fueron sacrificadas a partir de dos semanas después de la inyección. Se examinaron cuidadosamente sus tejidos buscando la presencia de organismos. En la tercera semana, la infección se había hecho general: se recobraron organismos del bazo, de la médula, de los huesos, de los ganglios linfáticos preescapulares izquierdo y derecho, de los ganglios supermamaris izquierdo y derecho, de los ganglios precrural y mediastino derecho. En dos cabras sacrificadas a las cinco semanas, el bazo, los ganglios preescapulares y mediastino izquierdo, contenía organismos en ambos animales. Durante la séptima y octava semanas las cabras contenían brucellas en el ganglio prefemoral derecho y en el ganglio preescapular izquierdo. En la semana catorce fué aislada solamente una colonia del ganglio preescapular izquierdo. Se pensó entonces que en este momento los animales habían purificado bastante sus tejidos, así que mientras el fenómeno de super-

infección no había sido completamente eliminado, no era de excesiva importancia.

Se hicieron entonces exámenes de la sangre de los animales. Esos revelaron la presencia de organismos solamente al séptimo día en una cabra; en el segundo, de diez animales que fueron estudiados, fueron hallados organismos solamente el día primero y el día sexto. En otros ocho animales que fueron sujetos a este examen, no se pudieron hallar nunca en la sangre organismos de este tipo de vacuna, durante el período de tres o cuatro meses.

Se ha mostrado como se produjeron anticuerpos en los primeros diez días después de la inyección. Los animales que recibieron las células vivas del tipo de vacuna tuvieron una reacción serológica más intensa que los animales que recibieron las células de este tipo de vacuna muertas por el calor. Se debe señalar que durante nuestra experiencia en este experimento, como también en experimentos previos, el título de aglutinación de una cabra dió pocas o ningunas informaciones sobre este estado de infección. No obstante eso, el fenómeno de aborto que ocurrió en los animales que no estaban vacunados, era precedido de una dramática ascensión del título. Pero eso no ocurría tan regularmente para permitir que se hiciera una predicción segura que iba a ocurrir un aborto.

La capacidad del mutante independiente para inmunizar las cabras contra la infección de la brucela fue estudiada en 25 animales. Trece animales recibieron inoculaciones subcutáneas de  $1,5 \times 10^8$  células vivas. Doce animales recibieron el mismo número de células muertas por el calor, y doce semanas después de esta inoculación, todos los animales recibieron una segunda inyección para estimular otra vez la inmunidad, de  $2 \times 10^8$  células muertas por el calor.

Tres o cuatro semanas después, todos los animales fueron infectados con 331D<sub>211</sub> dosis del tipo de desafío (challenge strain) (830.000 células). A este momento, un tercer grupo de doce cabras que no habían sido vacunadas fue infectado con el mismo número de células virulentas. Se hizo el apareamiento de los animales dos meses después de la primera inyección del tipo de vacuna y se completó cerca de dos semanas antes de dar la infección de desafío.

Los animales que habían recibido las células vivas del tipo mutante mostraron un efecto fomentador respecto a los títulos de aglutinación después de la infección de desafío. Por el contrario, la ausencia de organismos en la sangre de los animales vacunados contrasta tanto con los animales que han recibido células muertas por medio del ca-

ior, cuanto con la reacción del grupo de animales que han sido vacunados (Tabla 2).

TABLA N° 2

++ AISLAMIENTO DE UN TIPO DE INFECCION DE ATAQUE  
DE *BRUCELLA MELITENSIS* EN LA SANGRE (&)

GRUPO	Días después de recibir la infección de ataque										
	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	112
Vacuna viva + (13 en el grupo) .....	0	‡	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Vacuna muerta con el calor (12 en el grupo) .....	2	2	7	4	3	4	1	0	1	0	0
Control sin vacuna (13 en el grupo) .....	3	6	6	3	3	0	1	2	1	1	1

(&) Distinguido por el tamaño de la colonia el Albimi agar después de 72 horas.

+ El primer día, el sexto y el séptimo después de la inyección del tipo de vacuna, un animal entre los nueve estudiados produjo un cultivo de sangre positivo cuando se examinó durante diez días consecutivos.

‡ Los números en la tabla se refieren a los números de las cabras de las cuales se aisló la brucella en el cultivo de la sangre.

Los datos sobre la resistencia a la infección de desafío están presentados en la tabla N° 3. No hubo evidencia de infección en las cabras o en sus cabritos del grupo que había recibido vacuna viva. La capacidad pronunciada de la vacuna viva se contrasta mucho con la incapacidad de las células no vivas para protegerse contra la dosis de células virulentas empleadas. La incidencia de aborto, mostrada en la Tabla N° 3 en los tres grupos de animales es de considerable interés. Otra vez, la capacidad de la forma viva del tipo de vacuna para protegerse contra esta manifestación de la infección es muy clara. No todos los cabritos que nacieron de cabras infectadas resultaron infectos ellos mismos, aunque lo estuvieran la mayor parte de ellos.

TABLA N° 3

RESISTENCIA A LA INFECCION PRODUCIDA POR UN TIPO  
MUTANTE DE *BRUCELLA MELITENSIS*

VACUNA USADA	Número de los animales adultos en experiencia	infectadas (&) Cabras
Viva	13	0
No viva	12	10
No controles	12	10

(&) Juzgadas según el recobro de brucellas en los tejidos

Se dió nacimiento a doce cabritos vivos, no infectados. Un cabrito infectado nació muerto al fin del período de preñez.

Ocurrieron nueve abortos en este grupo: todos los fetos estaban infectados. Se dió nacimiento a tres cabritos vivos, uno de los cuales estaba infectado.

En este grupo ocurrieron nueve abortos; todos los fetos estaban infectados. Nacieron tres cabritos vivos, uno de los cuales infectado. Uno de los cabritos en este grupo no fué engendrado con suceso. Cuando se sacrificó —160 días después del desafío— se halló que estaba infectado. De las dos cabras adultas que no estaban infectadas, una parió un cabrito infectado.

La distribución de la brucella en los tejidos de 18 animales que abortaron está presentada en la Tabla N° 4 y confirma las observaciones de Renoux y Alton (1955). Deben de notarse diferencias marcadas entre el bazo, los ganglios linfáticos, el útero y los tejidos de los pulmones como sitios de localización de la brucella, por una parte, y el hígado, los riñones, la sangre y la médula por la otra.

Para determinar el efecto de la vacuna en diferentes tiempos y en relación con la fecha de cubrición, se observó que, cuando se dió la vacuna a cinco animales cincuenta y siete días antes del comienzo de gestación, ninguno de los animales abortó y cinco cabritos nacieron sanos. Cuando se dió la vacuna a cinco cabras dos días después del apareamiento, no hubo abortos y nacieron cinco cabritos sanos. Cuando se dió la vacuna a cinco cabras 35 días después de la cubrición, dos animales abortaron, y cuando se suministró 100 días después de ella todos los animales preñados abortaron. Así parecería que el tipo de va-

TABLA N<sup>o</sup> 4

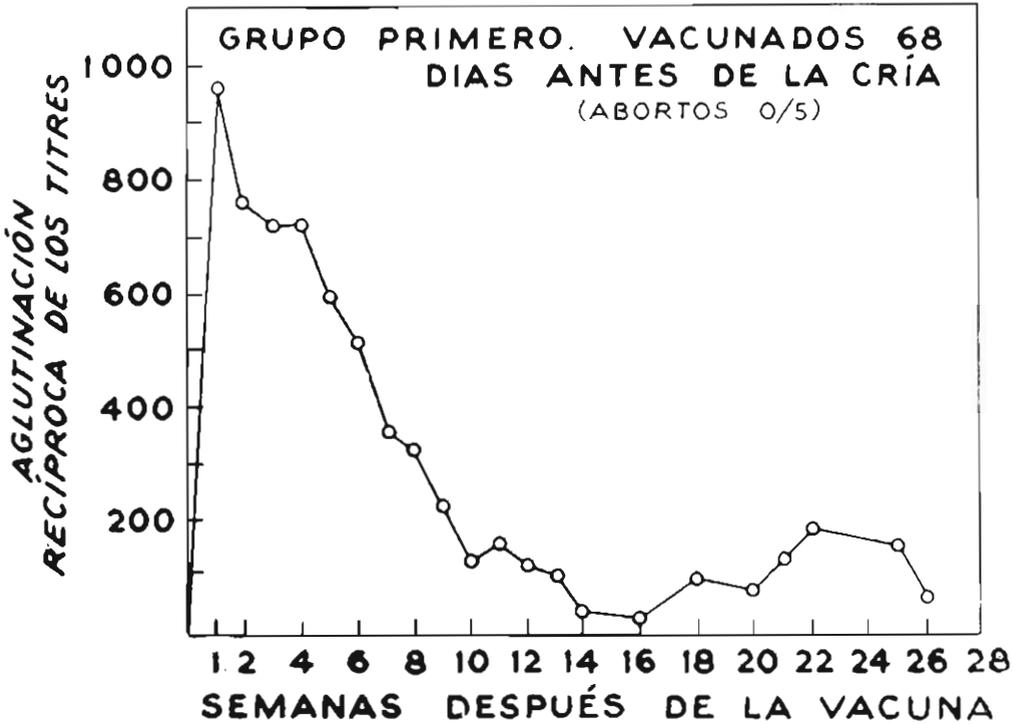
## AISLAMIENTO DE LAS BRUCELLAS DE LOS TEJIDOS

TEJIDOS DE LA AUTOPSIA	Animales infectados (&)
Sangre	3/19
Bazo	15/19
Hígado	3/19
Pulmón	10/19
Médula	2/15
Riñón	2/15
Utero	18/19
Pre-escapular L. N. izquierdo	15/19
Pre-escapular L. N. derecho	15/19
Pre-crural L. N. izquierdo	16/19
Pre-crural L. N. derecho	15/19
Supermamarario L. N. izquierdo	16/20
Supermamarario L. N. derecho	17/19
Mesentérico	6/17
Hepático	12/17
Pre-femoral L. N. izquierdo	16/19
Pre-femoral L. N. derecho	15/19
Cotiledones de la placenta	17/18

(&) Todos los animales de esta serie abortaron en las cuarenta y ocho horas antes de la autopsia.

cuna debería usarse en el momento de la cubrición y un mes más tarde, para estar seguros de obtener buenos resultados.

La reacción a la aglutinación en los grupos a los cuales nos hemos referido, está marcada en cifras en las láminas Nos. 1, 2, 3, 4. Se podrá observar que cuando se hizo la vacuna 57-68 días antes de la cría o dos días después de la misma, el título subió moderadamente en el grupo vacunado 57 días días antes de la cubrición, después bajo dicho título. En el grupo vacunado 2-6 días después el título alcanzó un nivel más alto, pero también descendió nuevamente. Por otra parte, en las cabras vacunadas 15 días y 75 días después de la cubrición, se notaba muy poca diferencia en la reacción de aglutinación en comparación con las cabras que habían recibido un tipo virulento. Los títulos de aglutinación eran negativos, prescindiendo del título de la sangre, excepto donde ocurrió aborto causado por la vacuna. En ese caso, el título de la leche era usualmente una o dos veces más alto que el título



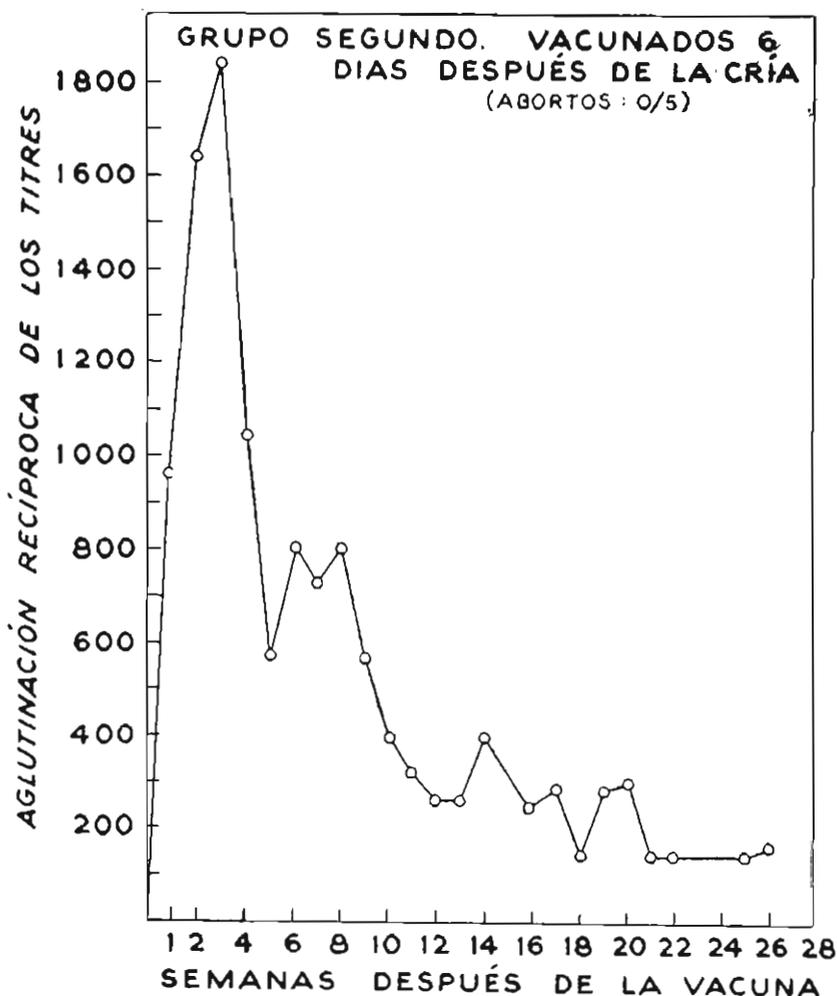
LAMINA PRIMERA

del suero. Los títulos que se determinaron después de un período de incubación de diez y seis horas a 56°C. era siempre la 1/2 ó 1/4 parte de la valuación obtenida cuando las pruebas fueron hechas a la temperatura de 37°C. prescindiendo del uso de la leche o del suero de sangre como materiales examinados.

Cuando se hizo la vacuna en relación correcta con la cría, no se se recobraron de la leche de los animales organismos del tipo de vacuna.

Nuestros repetidos esfuerzos para aislar el tipo de vacuna en la mucosa vaginal de nuestros animales premiados han tenido éxito, sólo inmediatamente antes del acto del aborto, y no antes de este momento. No tenemos dificultades, por otra parte, en aislar esos organismos de la mucosa vaginal después del aborto.

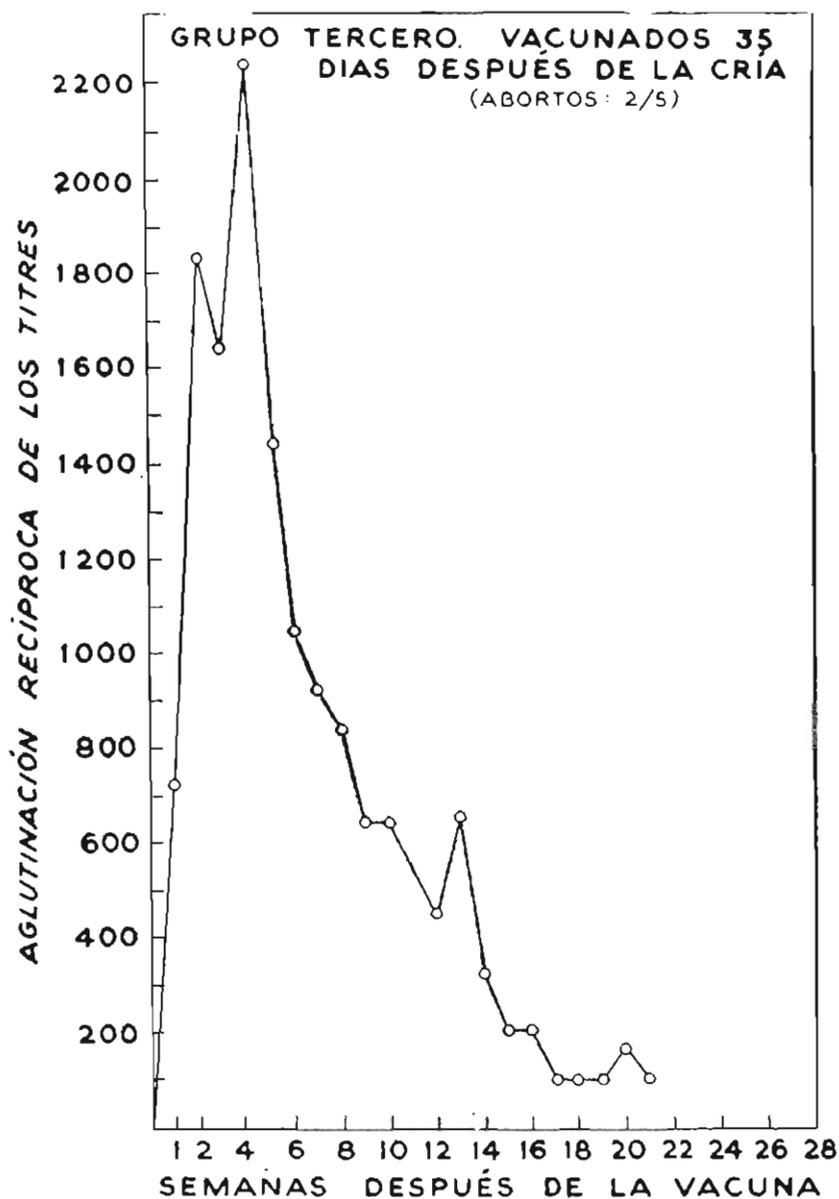
Es interesante comprobar los datos obtenidos en lugares donde la inmunización contra brucelosis ha llegado a un grado de mucha actividad.



LAMINA SEGUNDA

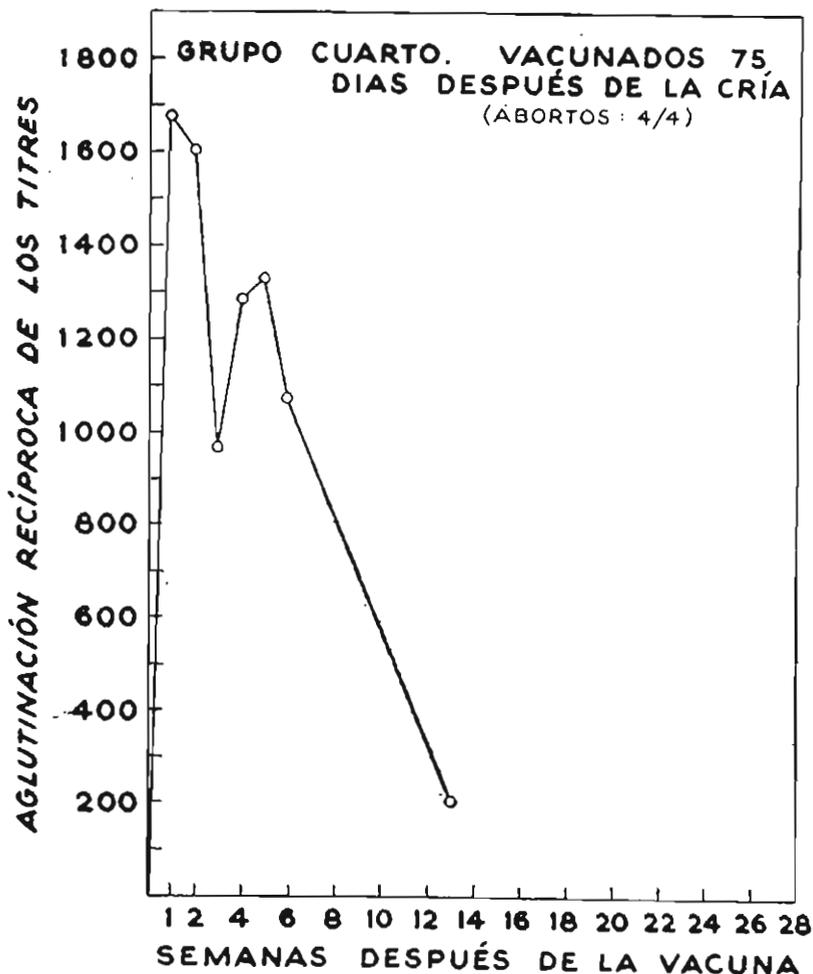
Un gran programa de vacuna contra la infección melitensis en los hombres ha sido realizado en Rusia con el tipo BA, derivado de un tipo 19 de población de *Br. abortus*. Aunque los resultados sobre la protección en los hombres han sido ofrecidos en varios trabajos que dan el tanto por ciento de los grupos humanos que han sido o no infectados, según el relativo estado de vacuna parece que una reducción significativa en la incidencia de infección melitensis en los seres humanos ha sido producida por el tipo "abortus".

No se han podido obtener con los mismos detalles las cifras sobre la inmunización de las cabras. Tenemos sólo la afirmación general de



LAMINA TERCERA

que parece tener éxito. Es obvio que en Rusia, la filosofía concerniente a la prevención y el control de la brucelosis en los hombres, se concentra en la vacuna humana y no —como los países del Oeste han hecho tradicionalmente— en la inmunización de las familias de los animales que sirven de reservorios.



LAMINA CUARTA

Los rusos relatan también estudios hechos en ovejas. Es interesante notar que su tipo de melitensis, con calidades virulentas muy altas, requiere cerca de 150.000 organismos para producir una infección generalizada. En el laboratorio del Dr. Renoux de Tunes y en el mío propio, los dos hemos trabajado con la infección melitensis en las cabras, es digno de notar que los dos tenemos —por tipos de melitensis muy distintos— aproximadamente la misma valoración para la dosis infecciosa 50 (DI 50) 25.000 organismos que constituyen lo que llamamos ID<sub>50</sub>; y ambos hallamos que este número de organismos de nuestro tipo producen en las cabras una infección generalizada muy alta.

Hemos hablado antes de la reacción hisio-patológica de la vacuna usando tipos de *brucela melitensis* dependientes de estreptomina (Elberg, Steiner, Doll, 1955). Hemos observado la reacción a la vacuna de tipos atenuados que se caracteriza con una generalización precoz e hiperplasia retículo-endotelial del hígado, del bazo, y de los ganglios linfáticos regionales que aumenta en la primera fase del período de vacuna y luego disminuye gradualmente mientras se eliminan los organismos, sin quedar ningún cambio permanente histopatológico. La persistencia más fuerte del mutante independiente de la estreptomina que usamos ahora, y la inmunización que resulta de esta vacuna, confirma nuestro punto de vista y los puntos de vista de Vershilova y Kokorin en Rusia, que la producción de una inmunidad de alto nivel requiere un proceso de vacuna muy intenso y generalmente muy prolongado, aunque relativamente más corto que el proceso obtenido por un tipo de virulencia típica.

Todos nuestros estudios han implicado el desarrollo del tejido de la placenta en las cabras vacunadas, presumiendo que todo el fenómeno de preñez causa cambios en el animal que requiere más inmunidad a una infección de todo el sistema. Tal vez sea bajo este aspecto que una vacuna viva es eficaz. Yo creo que el Dr. Stableforth relatará sus experiencias, comparando las diferentes vacunas, incluida la nuestra, y su uso en cabras que que no están preñadas. Yo le debo a él y a sus colegas, el Dr. Jones y el Dr. Alton, el favor de dejarme consultar los resultados obtenidos antes de la publicación de los mismos. Es acerca de estos resultados sobre los que he hecho observaciones en el párrafo anterior.

Hablando ahora de experimentos al nivel celular, hemos estudiado la inmunidad cruzada entre bacilos tuberculosos y brucelas (Elbery, Schneider y Fong, 1957).

La técnica es algo interesante e importante. Se tratan las células mononucleares obtenidas de las cavidades peritoneales inflamadas de los conejos con tripsina. Después de lavarlos cuidadosamente, mantendrán su vitalidad y se multiplicarán realmente cuando se trasplanten en microcámaras de vidrio, en las cuales las células se fijan en tablas bañadas en un medio compuesto de suero de conejo y de solución de Tiroides. Cuando se pongan en contacto las células virulentas y se permita que ingieran en el estómago estos bacilos en la presencia de sueros normales y luego se laven para remover los bacilos extracelulares y se pongan en una microcámara con suero Tyrode normal— observamos que las brucelas virulentas ingeridas causan la des-

TABLA N<sup>o</sup> 5  
CAPACIDAD DEL SUERO ANTI-BRUCELLA ABSORBIDO, DE ACRE-  
CENTAR LA PROTECCION DE LOS MONOCITOS INMUNES  
CONTRA LA PARASITIZACION DE *B. MELITENSIS*

	Células	Suero	<i>B. Melitensis</i> en sistema	Por Ciento de la degeneración (horas)		
Sistemas de Pruebas	1	Inmune	Normal	+	24	..... 48
					35	54
	2	Inmune	Inmune	+	1	2
	3	Inmune	Absorbido	+	3	4
	4	Inmune	Inmune (calentado)	+	1	1
Sistemas de Control	1	Inmune	Normal	—	0	0
	2	Inmune	Inmune	—	0	1
	3	Inmune	Absorbido	—	0	0
	4	Inmune	Inmune (calentado)	—	0	0

trucción de los monocitos, aunque en las cámaras de control —donde no están presentes los bacilos— los monocitos queden muy sanos.

Cuando se permita a los monocitos derivados de animales vacunados que ingieran brucelas y se suspendan en suero que contiene Tyrode de conejo vacunado —en este caso no tiene lugar ninguna destrucción de monocitos en exceso de la de los controles. De otra parte, el suero de los conejos vacunados no puede proteger los monocitos de animales que no estén vacunados. Así parecería que los monocitos y el suero forman dos partes, al menos de un sistema que interacciona para resistir a la acción degenerativa de las brucelas.

La respuesta mononuclear a la vacuna es más específica que la acción del suero. Eso es, una variedad de antisuero es capaz de incrementar la resistencia de los monocitos vacunados o —con más precisión— puede incrementar los monocitos derivados de animales vacunados. Aun el suero anti Salmonela y de albumina anti huevo permitirá que los monocitos de animales vacunados resistan a los respectivos organismos. Tratamos de saber, precisamente, cuál sea el factor que funciona en estos sueros dado que no es el anticuerpo específico (Tabla 5).

TABLA N° 6

## DEMOSTRACION DE LA INMUNIDAD DE CRUCES ENTRE LA TUBERCULOSIS Y LA BRUCELLOSIS AL NIVEL CELULAR

Origen de las Células	Origen del suero	Células expuestas a	Promedio del porciento de la degeneración (después de un periodo de incubación de...)	
			24 horas	48 horas
Tb.(&) Inmune	Normal	H37Rv	57	65
„	Tb. Inmune	„	5	10
„	Br. Inmune	„	1	25
„	Normal	Br. Mel. 6015	30	35
„	Tb. Inmune	„	1	15
„	Br. Inmune	„	2	16
Br. Inmune	Normal	H37Rv	50	75
„	Tb. Inmune	„	1	2
„	Br. Inmune	„	2	27
„	Normal	Br. Mel. 6015	34	45
„	Tb. Inmune	„	2	2
„	Br. Inmune	„	4	4
Tb. Inmune	Normal	Medium Dubos	—	—
„	Tb. Inmune	„	0	5
„	Br. Inmune	„	0	7
Br. Inmune	Normal	Medium Dubos	0	0
„	Tb. Inmune	„	0	1
„	Br. Inmune	„	1	2

&) "Tb Inmune" indica que el suero o las células fueron obtenidas de conejos inmunizados con B.C.G. (tuberculina positiva).

"Normal" significa que el suero o las células fueron obtenidas de conejos normales — negativos en cuanto a tuberculosis. No tenían títulos al antígeno aglutinativo de la brucella standard que el Dr. C. Mingle, A. R. S., U. S. D. A. nos dió.

Br. Inmune" indica que el suero o las células fueron obtenidas de conejos inmunizados con Rev. Is. (título 1:1600).

El carácter de especificación de las células mononucleares es algo más escaso, pero es sorprendente porque una célula mononuclear deriva de conejos vacunados contra brucela es al mismo tiempo resistente también a la acción destructiva de los bacilos tuberculosos. Perc

TABLA N° 7

MULTIPLICACION DE LA *Br. MELITENSIS* EN LOS MONOCITOS DERIVADOS DE CONEJOS QUE HAN SIDO VACUNADOS Y DE CONEJOS QUE NO HAN SIDO VACUNADOS

Contenido de la Cámara	Por ciento de los monocitos infec- tados	Promedio del por ciento de la dege- neración de los monocitos (72 horas)	Incremento Bacté- rico en los monocitos		
			H o r a s 24	48	72
Suero normal					
Células normales		2			
Tiroides					
Suero de inmunización					
Células inmunizadas		0			
Tiroides					
Suero normal					
Células normales	50	55	20	68	320
<i>Br. melitensis</i>					
Suero de inmunización					
Células inmunizadas					
<i>Br. melitensis</i>	52	0	9	19	230
Suero normal			1000		
<i>Br. melitensis</i>		10			
Suero de inmunización					
<i>Br. melitensis</i>		10	1000		

un monocito derivado de un conejo vacunado contra la especie *Salmonella* no resiste a los bacilos aun cuando se bañe en suero B.C.G. o de conejos vacunados con brucelas. Recíprocamente, de un animal vacunado contra bacilos tuberculosos obtenemos células mononucleares que son no sólo resistentes a la acción destructiva de los bacilos tuberculosos, sino que son al mismo tiempo resistentes a la acción destructiva de las brucelas (Tabla 6). La capacidad de los monocitos de animales vacunados de retardar la multiplicación de la brucela en las células mismas se muestra claramente en la tabla 7 y confirma los datos hallados por Pomares-Lebron y Stinebring (1957).

En conclusión, al nivel del estudio celular, nuestras observaciones nos enseñan que mucho de lo que hemos considerado ser la resistencia de la brucela —no es en realidad específica en el sentido de que

incluye las acciones de más de un organismo— pero si es específica porque es eficaz sólo contra esta clase de parásitos que normalmente se sitúa entre el citoplasma durante la infección.

Los estudios sobre la inmunización aplicada contra la Brucelosis deben de concernir no sólo a la inmunidad específica, sino también a esos factores que regulan los factores de inmunidad que no son específicos. Lo que éstos son en realidad y que importancia tengan o tendrán en la infección natural, se puede sólo adivinar por el presente. Pero eso indica, sin duda, el interesante camino que debemos seguir para llegar a una comprensión de la historia completa de la resistencia y posiblemente a dominar la Brucelosis en los hombres y en nuestros animales.

Estos estudios no habrían sido posibles sin la asistencia devota de los señores Kenneth Faunce, hijo, John Steiníz y señorita Patricia Shneider.