

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE LA NACIÓN

REVISTA
DEL
INSTITUTO BACTERIOLÓGICO
MALBRÁN

**Respuesta de anticuerpos contra el virus "A"
de influenza de los cobayos tuberculosos**

Por A. S. PARODI, F. C. PENNIMPEDE *
y H. BONFIGLIOLI * *

Cuando se inocula el virus de influenza a conejos o a ratones mezclado con bacilos ácido resistentes (*My. tuberculosis* o *butyricum*) vaselina y lanolina, se obtiene una respuesta de anticuerpos y resistencia al virus mucho mayor y más persistente que cuando se inocula el virus solo (Friedewald).⁽¹⁾ No han sido, sin embargo, estudiados estos agentes en forma separada, y se podría suponer que la acción de los bacilos ácido resistentes provocase en el animal reacciones inespecíficas en su sistema retículoendotelial, permitiendo una mayor productividad en las defensas orgánicas.

Decidimos por eso, examinar las respuestas suerológicas de los cobayos sanos y tuberculosos al virus de la influenza, cuando se lo inocula con el virus solo, o mezclado con bacilos ácido resistentes, más lanolina y vaselina, o bien mezclado solamente con lanolina y vaselina. En esta forma intentamos conocer el papel que juegan en el aumento de anticuerpos el bacilo tuberculoso y los otros coadyuvantes en animales no susceptibles al virus de la influenza.

* De la Sección Virus del Instituto Bacteriológico Malbrán.

** De la Sección Tuberculosis del Instituto Bacteriológico Malbrán.

Presentado en la reunión de comunicaciones del 2 de diciembre de 1947.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se usaron cobayos de aproximadamente 250 gramos, los cuales se tuberculizaron con $\frac{1}{2}$ miligramo en el primer experimento y con 1 miligramo de bacilos tuberculosos en el segundo. A los 45 días de la inoculación se inyectaron con el virus en las condiciones más abajo especificadas.

Virus. Se utilizó virus A de influenza cepa 7 ⁽²⁾ inactivado con formol al 4 %. Se hicieron tres tipos de mezclas:

Mezcla a). Virus diluido con solución fisiológica en cantidad suficiente para igualar el volumen de las mezclas siguientes:

Mezcla b). Virus, más lanolina, vaselina y *My. butyricum* según las proporciones usadas por Friedewald.

Mezcla c). Virus, más lanolina y vaselina.

A los 50 días de la inoculación de estas mezclas, los cobayos fueron sangrados y su suero titulado por la prueba de protección in vivo, e in vitro por la inhibición de la glutinación de los eritrocitos de pollo según la técnica de Hirst.⁽³⁾ Las mezclas fueron inoculadas por vía subcutánea.

My. tuberculoso. Se usaron bacilos tuberculosos cepa D. T. cultivada en papa glicerizada, e inoculados por vía intramuscular.

EXPERIMENTACIÓN

En el primer experimento se hizo la inoculación de los tres tipos de mezclas a cobayos tuberculosos, pero los cobayos sanos, por un inconveniente inesperado, fueron inoculados ocho meses después, conservándose durante ese tiempo las mezclas a 4°C.

Pese a que las vacunas en estas condiciones mantienen su poder inmunizante más de 18 meses, como esta diferencia de tiempo podría dar motivo a una clara objeción fué repetido el experimento inoculándose al mismo tiempo cobayos sanos y tuberculosos, pero solamente con virus diluido en fisiológica (Cuadro 3).

RESULTADOS

En los Cuadros 1 ó 2 se advierte fácilmente que el título de los anticuerpos de los cobayos tuberculosos inoculados con la mezcla de virus más coadyuvantes (lanolina, más vaselina, más lanolina y bacilos) tienen un título ligeramente superior a los normales.

La inoculación de la mezcla de virus, más lanolina y vaselina, pero sin bacterias, dió resultados similares al anterior, aunque la diferencia entre normales e infectados no fué tan neta.

CUADRO 1

TÍTULOS DE NEUTRALIZACIÓN IN VIVO DE LOS SUEROS DE COBAYOS
CONTRA EL VIRUS "A" DE INFLUENZA

(1.000 D. L. M. de cepa 7)

TÍTULOS	Inoculados con virus más lanolina más vaselina más <i>My. butyricum</i>				Inoculados con virus más lanolina y vaselina				Inoculados con virus diluido con solución fisiológica			
	Tuberculosos		Normales		Tuberculosos		Normales		Tuberculosos		Normales	
	N.º		N.º		N.º		N.º		N.º		N.º	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
>4096-2048.....	9	64,3	5	33,3	6	66,7	9	51,9	1	9,1	—	—
2049-1024.....	3	21,4	3	20,0	2	22,2	2	11,2	—	—	—	—
1023-512.....	1	7,1	2	13,3	1	11,1	5	29,4	5	45,5	—	—
511-128.....	1	7,1	3	26,6	—	—	—	—	4	36,4	1	7,00
27-16.....	—	—	1	6,7	—	—	1	5,9	1	9,1	12	93,00
N.º de cobayos inoculados	14		15		9		17		11		13	

CUADRO 2

TÍTULOS DE NEUTRALIZACIÓN IN VITRO DE LOS SUEROS DE COBAYOS
CONTRA EL VIRUS "A" DE INFLUENZA

(4 dosis aglutinantes)

TÍTULOS	Inoculados con virus más lanolina más vaselina más <i>My. butyricum</i>				Inoculados con virus más lanolina y vaselina				Inoculados con virus diluido con solución fisiológica			
	Tuberculosos		Normales		Tuberculosos		Normales		Tuberculosos		Normales	
	N.º		N.º		N.º		N.º		N.º		N.º	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%	N.º	%
16.384-81,92.....	4	28,05	—	—	3	33,3	—	—	—	—	—	—
4096-2048.....	7	49,9	5	33,3	7	77,7	5	29,4	5	46,4	—	—
1024-512.....	3	21,4	9	59,9	—	—	10	58,7	5	45,4	3	21,1
256-64.....	—	—	1	6,6	—	—	2	11,7	1	9,0	10	78,9
N.º de cobayos inoculados	14		15		10		17		11		13	

CUADRO 3

TÍTULOS DE NEUTRALIZACIÓN DE LOS SUEROS DE COBAYOS
CONTRA EL VIRUS "A" DE INFLUENZA

TÍTULOS	Titulación in vivo (1.000 D. L. M. cepa 7)				TÍTULOS	Titulación in vitro (4 dosis aglutinantes)			
	Tuberculosos		Normales			Tuberculosos		Normales	
	N.º	%	N.º	%		N.º	%	N.º	%
> 4096-2048	9	59,9	—	—	16.384-8192	—	—	—	—
2049-1024	2	13,1	—	—	4096-2048	8	52,8	—	—
1023-512	4	26,6	—	—	1024-512	6	39,9	—	—
510-128	—	—	6	100	256-64	1	6,6	6	100
127-<16	—	—	—	—		—	—	—	—
N.º de cobayos inoculados	15		6		N.º de cobayos inoculados	15		6	

* Inoculados con virus diluido en solución fisiológica.

La inoculación de virus diluido en solución fisiológica demostró una clara diferencia entre los dos grupos. Esta diferencia se mantiene y acentúa en los resultados del Cuadro 2 que corresponden al segundo experimento.

En otro experimento se titularon, in vivo e in vitro, sueros de cobayos tuberculosos sin haber sido inoculados con virus, dando resultado negativo.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos sugieren que estímulos no específicos aumentan las respuestas inmunitarias de los cobayos inoculados con virus de influenza. La lanolina y vaselina pueden provocar una mayor respuesta inmunitaria, y el bacilo tuberculoso, ya inoculado junto al virus inactivado por formol, como lo demostró Friedewald, ya como estímulo alejado, como lo demuestran nuestros experimentos, tiene una evidente acción coadyuvante del virus. Esta acción es evidentemente aumentada cuando se une a la inoculación del virus, otros agentes como lanolina y vaselina.

Friedewald dice en su trabajo, que la acción de los coadyuvantes se debería a la formación de una pared de tejido que reacciona, localizando el material en el sitio de origen. De esta manera se produciría una continua y lenta absorción del antígeno.

Nuestros experimentos muestran que, por lo menos a lo que se refiere al bacilo tuberculoso, éste puede actuar cuando se encuentra

en su sitio, alejado de la inoculación del virus, provocando probablemente una excitación inespecífica del sistema formador de anticuerpos.

RESUMEN

1º Se ha estudiado la acción del virus de influenza cuando se lo inocula solo o unido a coadyuvantes a cobayos sanos o tuberculosos.

2º El cobayo tuberculoso produce un título mayor de anticuerpos neutralizantes (in vivo e in vitro) cuando se lo inocula con el virus de la influenza.

3º La diferencia entre cobayo normal y tuberculoso es más evidente cuando se los inocula con virus solamente, que cuando el virus está unido a los otros coadyuvantes (vaselina y lanolina).

4º No hay diferencia en la respuesta de inmunidad del cobayo (tuberculoso o normal) si los coadyuvantes contienen o no, además de lanolina y vaselina, My. butyricum.

5º Se discuten los resultados.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) FREIDEWALD W. F., *J. Exp. Med.*, 1944, 80, 477.
- (2) SORDELLI A., TAYLOR R. M., PARODI A. S., *Revista del Inst. Bact. "Malbrán"*, 1941, 10, 265.
- (3) HIRST G. K., *J. Exp. Med.*, 1942, 76, 195.