

Vacunación antidiftérica por vía nasal

A. SORDELLI, J. HANSEN, A. MANZULLO, I. GVIRTZMAN, J. FERRARI

En el año 1937 Claus Jensen da a conocer ⁽¹⁾ los resultados del incremento de la inmunidad por la aplicación de la vacuna antidiftérica por vía nasal. Los resultados obtenidos por este autor y el conocimiento de que la inmunidad antidiftérica obtenida artificialmente decrece con el tiempo hasta ser más bajo que el umbral de protección, dan nuevamente actualidad a todo procedimiento sencillo de conservación de la inmunidad en los sujetos vacunados. En términos generales puede decirse que hay acuerdo respecto de la manera de obtener una buena inmunidad por la vacunación antidiftérica y tanto por el procedimiento de Ramon cuanto por el de Havens y sus modificaciones, el de Schmidt y sus variantes, es posible obtener una inmunidad suficientemente alta en la mayoría de los sujetos.

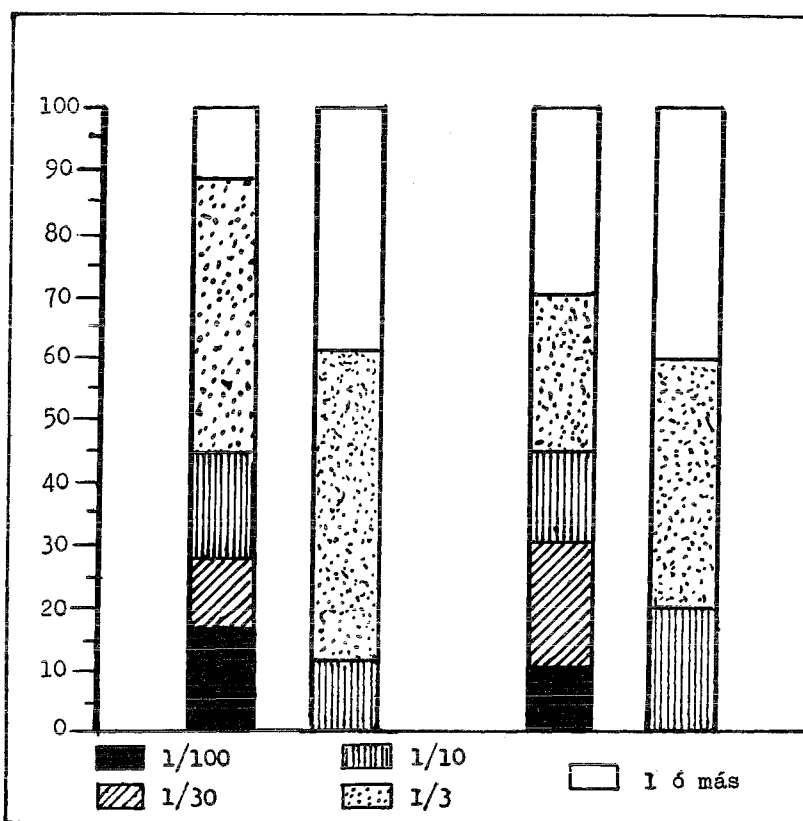
Demás está decir que la aplicación de tres dosis es mejor que la de dos dosis y ésta es mejor que la de una dosis; solamente está limitada la aplicación de un mayor número de dosis por razones económicas y por las dificultades de imponer sin gran resistencia un método que a pesar de ser inocuo ocasiona algunos leves trastornos, sobre todo incomodidades a las familias en las que hay niños que deben ser vacunados. Pero aun produciendo la inmunidad por la mejor de las vacunaciones, su decrecimiento es constante en todos los sujetos, de modo que debe considerarse como elemento esencial de la vacunación antidiftérica la revacunación a intervalos convenientes.

Con todo, si la revacunación importa la aplicación de la vacuna por inyección, se producirá cada vez que sea necesario revacunar, todos los inconvenientes de la vacunación primera, tanto de orden económico como de orden psicológico.

Además si no se quiere que la inmunidad decrezca en ningún sujeto con el fin de que la difteria desaparezca, en lugares donde hay un gran número de portadores, los intervalos entre las reva-

cunaciones deben ser suficientemente próximos para que no haya tiempo para que la reducción de la antitoxina sea muy grande. Esto importa naturalmente un mayor número de inyecciones y por consiguiente un mayor número de los inconvenientes mencionados.

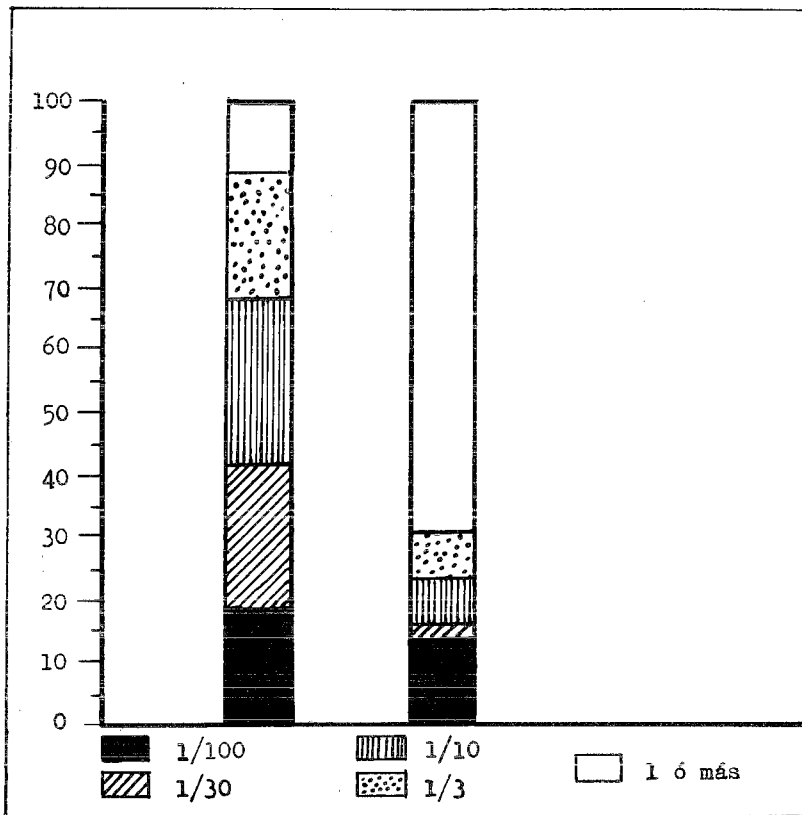
El conocimiento de lo expuesto induce necesariamente a buscar procedimientos que tengan suficiente eficacia, sean inocuos y tengan fácil aplicación, para que la inmunidad de toda la población sensible sea permanentemente muy alta, única circunstancia en la cual podrá desaparecer la difteria.



Ya en 1924 uno de los autores (Sordelli) en colaboración con Serpa, demostró la posibilidad de vacunar contra la difteria por el método de la escarificación tal como en la vacunación antivariólica, empleando el precipitado de la floculación de la toxina por la antitoxina, resultados que fueron corroborados poco después por Percival Hartley, de Londres, sin el conocimiento de los obtenidos en Buenos Aires. Este procedimiento no pasó de su faz experi-

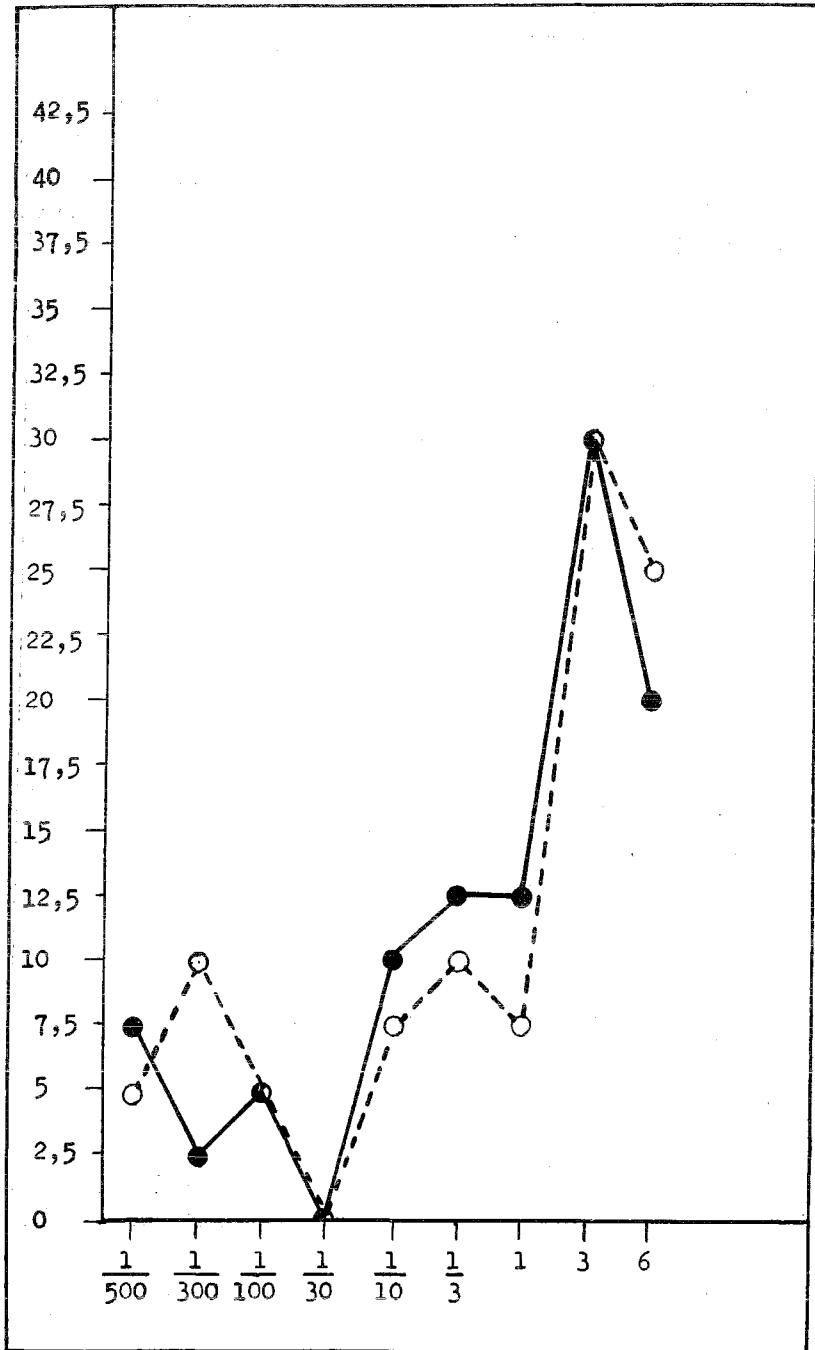
mental en el laboratorio y no fué aplicado al hombre. Constituye, sin embargo, la base de la vacunación por los copos de toxina y antitoxina o toxoide y antitoxina, empleados en Inglaterra, Alemania y Holanda.

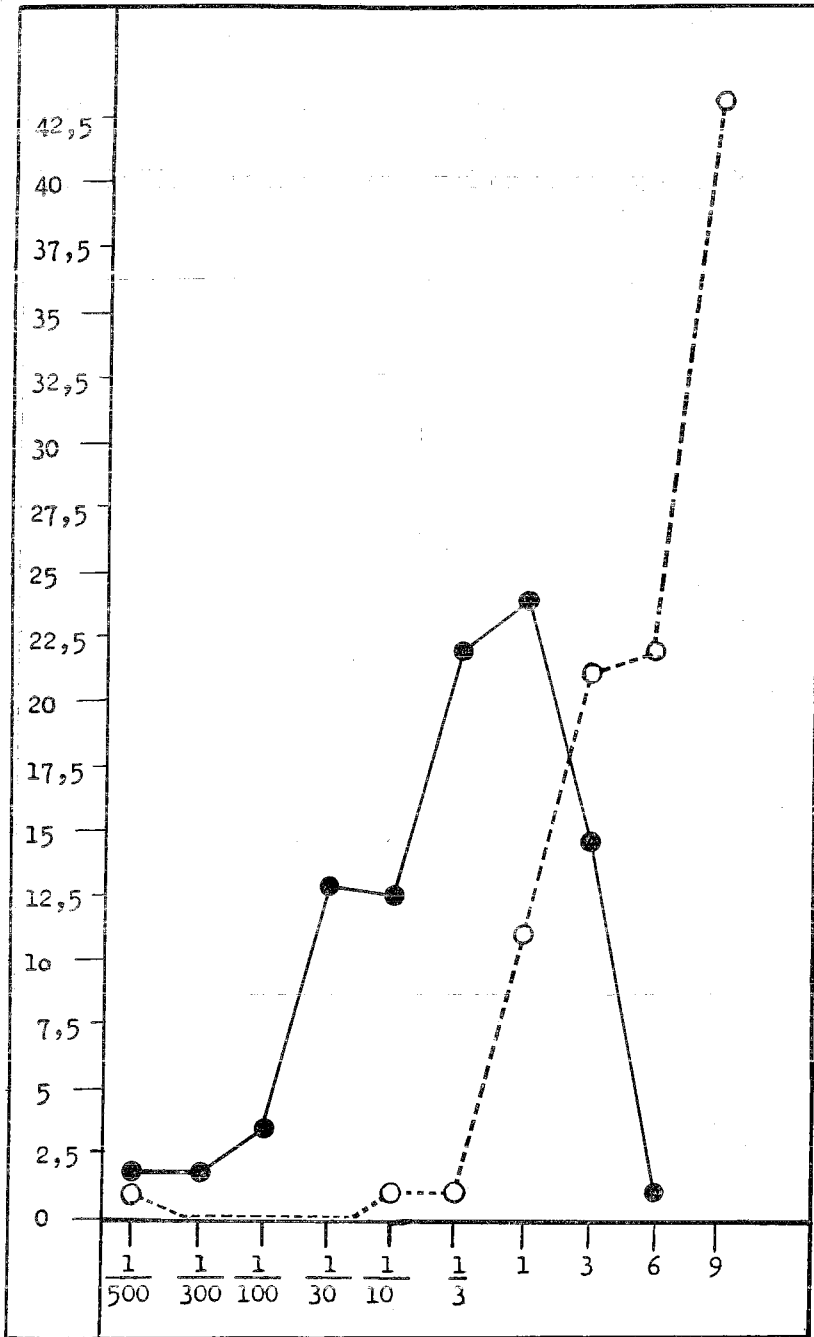
Por el momento debemos considerar este procedimiento de la aplicación de la vacuna por escarificación como una posibilidad más para mantener sin grave dificultad una inmunidad permanente. No se trataría ya de aplicar en la escarificación el precipitado de toxina y antitoxina sino los concentrados por precipitación quími-



ca de los toxoides, tan fáciles de obtener y elaborar, tal como hemos dado cuenta en nuestras comunicaciones sobre la vacuna antidiftérica preparada en el Instituto Bacteriológico.

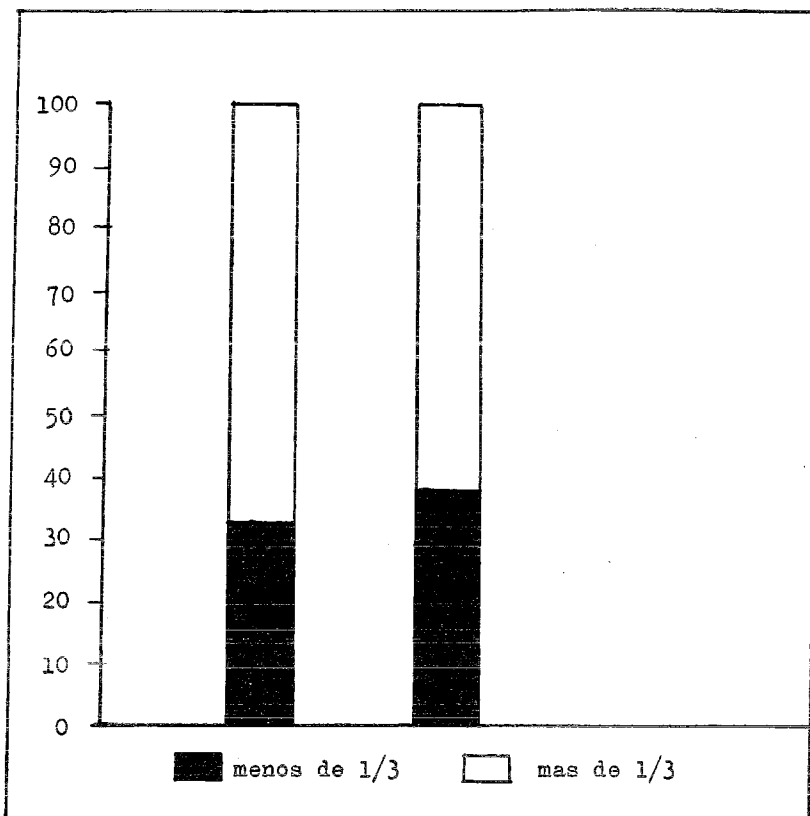
La vía respiratoria fué considerada buena para la absorción de antígenos y utilizada hace muchos años ya por Dzierzgowsky (1910). En 1925 iniciamos experimentos con de la Barrera para probar que era una vía de absorción, pero como dijimos en 1935, *Revista del*





Instituto Bacteriológico, Vol. 7, N° 2, p. 177, « la falta de ocasión para ensayar el procedimiento en el hombre mantuvo la ilusión sobre su eficacia y en ese estado de ánimo fué recién aplicada hace 3 años cuando más firmemente se arraigó en nosotros la convicción de que el método de 3 dosis de anatoxina sería cada vez más resistido ».

Actualmente y aunque no haya que considerar la dificultad de la aplicación de varias dosis de vacuna, tiene importancia la idea

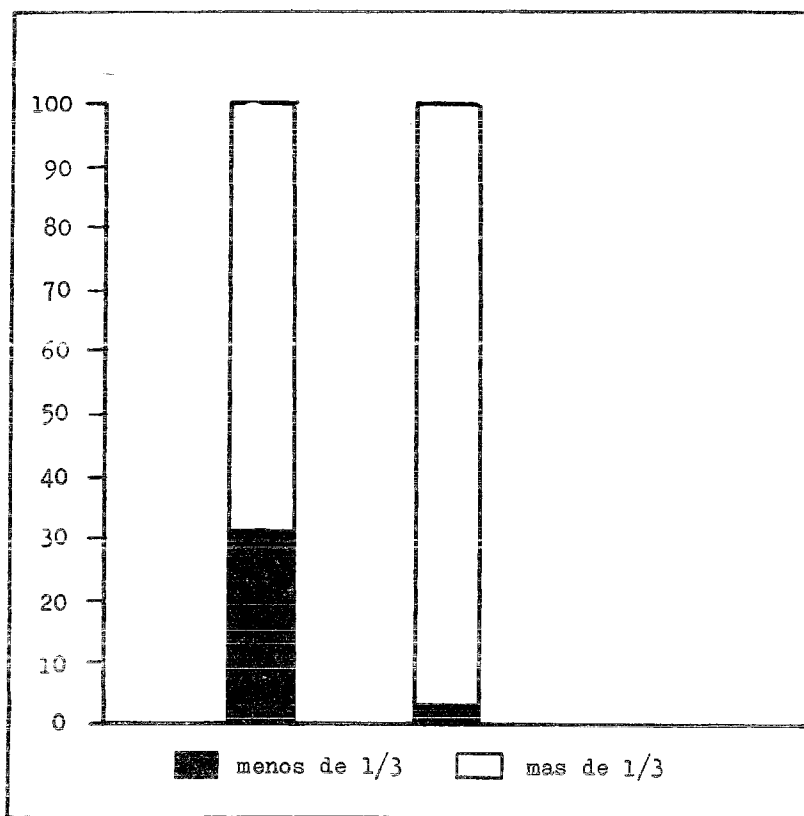


de obtener por un método de más fácil aplicación y más económico un aumento de la inmunidad.

En 1927 Ramon y Zoeller en Francia y en 1928 Salvioli y Pepeu y Tron en Italia aplicaron la anatoxina por instilación o insuflación nasal, en medios acuosos, con resultados favorables. Los autores italianos propusieron el empleo del método que se difundió por el uso de un preparado hecho en el Instituto Sueroterápico Milanés.

Entre nosotros Carbonell y Sabelli en 1931 y luego Sabelli en 1933-34 comunicaron los resultados excelentes obtenidos por la vacunación nasal por medio de una pomada con toxoide concentrado por evaporación.

En 1934 Sordelli, Savino y Hansen (2) emplearon una variante del método de vacunación respiratoria por medio de la anatoxina pulverizada finamente en el aire. Los resultados comunicados en 1937 son favorables si se considera la inmunidad obtenida, pero



no fué difundido el uso del método por las reacciones alérgicas provocadas en los adultos que se encarguen de practicar la vacunación en la escuela, que es el lugar donde el método puede aplicarse convenientemente.

Recientemente (1938) Bousfield y King-Brown repiten en Inglaterra los experimentos antes mencionados confirmando la elevación de la inmunidad y la aparición de fenómenos de intolerancia tal como han sido descritos por Sordelli en 1935. Los autores citados

(Bousfield y King-Brown) fueron inducidos a realizar estos experimentos porque encontraron dificultades en la aplicación del método de Jensen en niños pequeños que se resisten a la instilación.

En 1937 fueron realizados por nosotros experimentos en niños y en adultos con el objeto de ver si la aplicación nasal del toxoide permitía un aumento de la inmunidad tal como fué descrito por muchos autores. Los niños estudiados con la colaboración del Profesor Pedro de Elizalde, a quien agradecemos nuevamente su generoso auxilio, eran de un asilo de la ciudad de Buenos Aires y habían sido vacunados de uno a tres años antes de la aplicación del toxoide por vía nasal. Las aplicaciones fueron hechas a un grupo de 20 niños y se tomó como testigo otro grupo de 20 a los que no se les aplicó la vacuna nasal. El procedimiento puede considerarse análogo al utilizado por Carbonell y Sabelli, siendo preparado de distinta composición y muy fácilmente tolerado por los niños. Está constituido por una emulsión en vaselina perfumada con una pequeña cantidad de gomenol, de un toxoide precipitado por ácido, de modo que cada centímetro cúbico de la pomada contiene aproximadamente 300 Lf. La vacuna era aplicada con una pequeña espátula y hecha escurrir con la cabeza inclinada hacia atrás sobre la mucosa nasal. Los resultados en los dos grupos de 20 niños cada uno, vacunados y testigos, fueron sorprendentes por cuanto hubo en ambos grupos una elevación extraordinaria de la inmunidad antitóxica y de igual magnitud en ambos.

Los cuadros adjuntos dan cuenta de los resultados.

Como es comprensible, las conclusiones acerca de la actividad vacunante del toxoide aplicado por vía nasal no tendrían validez, por cuanto existió también una elevación antitóxica considerable en los testigos, hecho explicable por la frecuencia grande de portadores que suele ocurrir en algunos asilos y sobre todo en el período epidémico de la difteria. Esto, para el caso particular, es tan sólo una hipótesis por cuanto no fué investigada la presencia de portadores. El hecho sorprendente es que no queda ningún niño sin inmunidad, tanto después de la aplicación de la vacuna como sin ella; debe tenerse en cuenta que todos los niños de este experimento habían sido vacunados uno a tres años atrás, algunos con una dosis y otros, la mayor parte, con tres.

Un segundo ensayo fué realizado en adultos por el mismo procedimiento gracias a la colaboración del Dr. Eduardo A. Puy a quien estamos agradecidos. Los resultados que se observan en el cuadro que sigue, revelan un aumento del número de inmunizados, pero a diferencia de lo visto en los niños vacunados, perma-

nece aun un número apreciable (13,8 %) de sujetos que tienen 0,01 o menos de unidad antitóxica. Este hecho encuentra confirmación en los hallazgos de Jensen quien no obtiene por aplicación

VACUNACIÓN EN ADULTOS

Valor	Antes		Después (2 1/2 meses después de la primera vacuna)	
	Total	%	Total	%
1/300	8	18,7	5	13,8
1/100			1	
1/30	10	23,2	1	2,3
1/10	11	25,6	3	7,0
1/3	9	20,9	3	7,0
1 y + de 1	5	11,6	30	69,9
	43	100,0	43	100,0

Vacunados

No vacunados

Valor	Antes		Después					
	Total	%	Total	%	Total	%	Total	%
1/100	3	16,6	0	0	2	10,0	0	0
1/30	2	11,2	0	0	4	20,0	0	0
1/10	3	16,6	2	11,2	3	15,0	4	20,0
1/3	8	44,4	9	50,0	5	25,0	8	40,0
1 y + de 1	2	11,2	4	38,8	6	30,0	8	40,0
	18	100,0	18	100,0	20	100,0	20	100,0

	1940	1939-40	1936-40	1940-41	1938-39-40	1939-40-41	1938-39-40-41
1/500	4						
1/300	8	1	5				
1/100		3	2		1		
1/30	8		1				
1/10	9		9				
1/3	12		4				
1 U.	19		6		4		
2 U.	2		3		1		
3 U.	80	23	39	7		1	
4 U.		5		4			
5 U.		5		4			1
6 U.		1		0			
7 U.		0		1			
8 U.		1		1			

del toxoide por instilación, un aumento de inmunidad tan alto en los sujetos que carecen de ella y no han sido inmunizados anteriormente, mientras en cambio la inmunidad de los no inmunes vacunados, crece prácticamente en todos los sujetos.

	1/500	1/300	1/100	1/30	1/10	1/3	1 u.	2 u.	3 u.	4 u.	5 u.	6 u.	7 u.	8 u.
Total	3	1	2		4	5	5	1	11	3	1	1	1	2
1/500	1				1									
1/300	1	1	1		1									
1/100														
1/30	1				1									
1/10						3								
1/3						1	3							
1 u.			1				1		1					
2 u.							1		1	2				
3 u.								1	5		1			1
4 u.									1					
5 u.					1	1			3					
6 u.														
7 u.										1			1	
8 u.														
9 u.												1		1
10 u.														
+ 10 u.														

El trabajo de Jensen y la pérdida de la inmunidad con cualquier procedimiento de vacunación nos indujo a repetir nuevamente experimentos análogos a los del mismo Jensen que son el objeto

de esta comunicación, dejando para un próximo trabajo la investigación del aumento de inmunidad por el procedimiento de pulverización en el aire en forma semejante a la practicada ya por nosotros en el año 1934 con las variantes necesarias para evitar los

	1/500	1/300	1/100	1/30	1/10	1/3	1 u.	2 u.	3 u.	4 u.	5 u.	6 u.	7 u.
Total	2	2	4	9	14	11	24	5	21	7	8	1	1
1/500			1										
1/300													
1/100													
1/30													
1/10		1											
1/3					1								
1 u.	2	1			6	1	1		1				
2 u.				4	2	1	1						
3 u.			2	1		3	4		4				
4 u.							1						
5 u.				1	3	1	7		4				
6 u.							6				1		
7 u.				3	2	1		5	3	3			
8 u.						1				1	1		
9 u.			1			3	2		6	2	6		1
10 u.							2					1	
+ 10 u.									3	1			

accidentes alérgicos de los adultos. El ensayo fué hecho en 110 niños (edad mediana) vacunados una o más veces en años anteriores por medio de la vacuna (anatoxina activada) que prepara el

Instituto Bacteriológico. Un grupo de 40 niños (edad mediana), de composición semejante al anterior fué dejado sin vacunar por vía nasal, para que sirviera de testigo. Las instilaciones fueron aplicadas los días 1°, 8°, 15° y 22° utilizando dos gotas de un toxoide líquido cada vez. La extracción de sangre fué hecha a la semana de la última instilación. La aplicación fué aceptada sin ninguna dificultad, pues el preparado es de olor agradable y su tolerancia perfecta. La vacuna está constituida por toxoide precipitado por ácido, disuelto en cantidad de 250 Lf. por cm^3 en solución fisiológica con $1/5.000$ de mercuriato ó $4 \frac{9}{100}$ de fenol y el todo saturado de gomenol.

El aumento de la inmunidad producida por la instilación es de todo orden comparable con lo comunicado por Jensen. Los gráficos representan la distribución de los sujetos con distintas cantidades de antitoxina en el grupo de los inmunizados y en el de los testigos. Este último no revela prácticamente ningún cambio en la segunda determinación de la antitoxina practicada un mes después de la primera.

Por el contrario, las dos curvas de los 110 niños inmunizados se distinguen de modo tan evidente que no es necesario demostración numérica alguna para probar el efecto de la vacunación. Queda sin embargo un pequeño número (0,9 %) de sujetos que puede ser considerado no inmune, de acuerdo a las cifras del umbral de inmunidad aceptadas corrientemente. Sin embargo, hemos preferido considerar el efecto de la vacunación, juzgándola por el número de sujetos cuyo contenido de antitoxina es superior al umbral de protección habiendo para el caso presente elegido la dosis de $1/3$ de unidad antitóxica por cm^3 que es 10 a 30 veces superior a la cantidad de antitoxina del umbral de inmunidad. A pesar de que esa cifra es arbitraria y podría ser muy bien elegida otra cualquiera, consideramos que aún en los casos de agresión por el tipo Gravis no se registran casos con más de $1/5$ de unidad antitóxica por cm^3 .

De todos modos no se trata de proponer que se adopte esta cantidad de $1/3$ de unidad para considerar la efectividad de una vacunación, sino tan solo de probar cuan gran margen de seguridad queda, si se adopta esa cifra para juzgar la vacunación por vía nasal en sujetos previamente vacunados, aunque no se trata precisamente del objeto de esta comunicación breve consideramos interesante el examen de la tabla adjunta que contiene la distribución de toxina en sujetos inmunizados según hayan sido vacunados 1, 2, 3 o más veces.

Además, en un cuadro están dispuestos los valores de cada uno

de los sueros de los niños antes y después de la vacunación, y en otro los valores de las dos sangrías del grupo de los testigos; ellos permiten ver la variación individual del contenido de antitoxina, que es singularmente intenso en el grupo de los testigos, fenómeno imputable verosímilmente a la reducción espontánea de la antitoxina y al incremento por la acción inmunizante de la bacteria de Löffler en los que son portadores.

CONCLUSIONES

1) La antitoxina circulante de los niños que viven en un medio cerrado (asilo) y en un medio semicerrado (escuela común) puede variar de manera considerable.

2) La aplicación nasal de vacuna a adultos no vacunados previamente reduce poco el número de los no inmunes.

3) La aplicación nasal de vacuna a niños vacunados por una, dos o más inyecciones de toxoide produce un aumento considerable de la inmunidad del grupo, en el cual el 99,1 % tiene más de 1/30 de unidad antitóxica.

4) Si se considera como umbral de inmunidad 1/3 de unidad por cm^3 , el número de los no inmunes se reduce por la instilación nasal de 31,1 % a 2,7 %.

BIBLIOGRAFIA

1. C. JENSEN: *Proc. Royal Soc. Med.*, año 1937, tomo 30, pág. 1117.
2. A. SORDELLI: *Rev. Inst. Bact. D. N. H.*, año 1935, vol. 7, N° 2, pág. 177.
3. G. BOUSFIELD y W. W. KING-BROWN: *The Lancet*, año 1938, tomo 1, pág. 491.
4. UNDERWOOD ASHWORTH E. y M. B. GLASS: *The Lancet*, año 1935, tomo 288, pág. 364.

ILUSTRACIONES

- Pág. 502. — Distribución de la antitoxina en los niños antes y después de vacunados por vía nasal (dos columnas de la izquierda); las dos columnas de la derecha representan la variación de la antitoxina en las dos sangrías de los niños no vacunados (testigos). Las cifras son las del cuadro segundo, de pág. 509.
- Pág. 503. — Distribución de la antitoxina en los adultos antes y después de la vacunación por vía nasal. Las cifras son las del cuadro de pág. 509, (Vacunación en adultos).
- Pág. 504. — Distribución de la antitoxina en el grupo de niños no vacunados, (ver pág. 510). La línea llena representa la distribución de la antitoxina en la primera sangría, la línea de puntos la de la segunda.
- Pág. 505. — Distribución de la antitoxina en el grupo de niños vacunados (ver pág. 511). La línea llena representa la distribución de la antitoxina en la primera sangría, la línea de puntos la de la segunda.
- Pág. 506. — Proporción de niños inmunes y sensibles (se considera cifra de certeza 1/3 de U. A.) en las dos sangrías de los niños testigos.
- Pág. 507. — Proporción de niños inmunes y sensibles (se considera cifra de certeza 1/3 de U. A.) en el grupo de los vacunados. La columna de la izquierda corresponde a la primera sangría, y la de la derecha a la segunda sangría después de la vacunación.
- Pág. 509. — (Al pie de la página). Niños vacunados 1, 2 y 3 veces, años en que fueron vacunados por inyección subcutánea de toxoide, y la distribución de la antitoxina.
- Pág. 510. — La primera línea horizontal (Total) corresponde a la distribución de la antitoxina en la primera sangría de los testigos no vacunados. En cada línea vertical figura la distribución de la antitoxina de cada uno de los grupos en la segunda sangría.
- Pág. 511. — Representación igual a la anterior para el grupo de los niños vacunados por instilación nasal.