

animales inyectados una sola vez con el precipitado de $Al(OH)_3$ con virus, no muestran signos de enfermedad y están completamente inmunizados contra una infección severa de aftosa.

De estos resultados experimentales que damos a conocer por ser confirmación de los de los autores daneses, a la aplicación práctica de la vacunación antiaftosa media una gran distancia que debe ser recorrida sin perder de vista todos los obstáculos que se presentan en esta difícil cuestión, a la solución de la cual el Prof. J. LIGNIERES ha contribuido de manera tan brillante, y sólo después de una prolija y bien documentada experimentación daremos a conocer los resultados de tal posible aplicación práctica.

Vacunación antitetánica *

Por A. SORDELLI, F. MODERN y J. FERRARI

Desde el año 1925 y gracias a los trabajos de G. RAMON y sus colaboradores se ha despertado un nuevo y creciente interés por los problemas de la inmunidad antitetánica, que han permitido realizar grandes progresos tanto en los métodos de protección activa del hombre y los animales contra la infección tetánica, cuanto en la producción de la antitoxina tetánica usada para la prevención y tratamiento del tétano.

La causa del progreso puede ser expresada en forma breve diciendo que consiste en el mejoramiento del toxoide tetánico descubierto por LÖWENSTEIN en 1909 y en la alteración de las calidades antigénicas por la adición de ciertas substancias. (RAMON, 1925).

La primera publicación de E. LÖWENSTEIN (1909) que trata de la « Vacunación activa contra el tétano por medio de toxoide » es una memoria sobresaliente ya desde que plantea el problema de la vacunación diciendo: « Cuando un método de vacunación quiere tener uso general la vacunación debe responder a las condiciones siguientes: 1º ser completamente inocua, 2º los animales más pequeños y sensibles deben quedar protegidos por una sola inyección ». En el curso de la exposición de los resultados experimentales demuestra: a) la transformación de la toxina tetánica en toxoide por medio de la formalina, b) la vacunación duradera del cobayo con una sola dosis de toxoide, c) la producción de antitoxina por la inyección del toxoide, d) la proporcionalidad entre la actividad vacunante del toxoide y la toxicidad inicial de la toxina, e) y que la capacidad de saturación de la antitoxina por el toxoide es una medida de su actividad vacunante.

Estas conclusiones, confirmadas por investigaciones ulteriores, constituyen la base en que se fundan los métodos actuales de la vacunación antitetánica. El método de LÖWENSTEIN fué aplicado en 1917 por nosotros ** a la inmunización activa de los caballos productores de suero antitetánico, método que fué desde entonces incluido entre las técnicas de rutina de la Sección Sueroterapia del Instituto Bacteriológico.

Recordaremos por último que la activación del poder antigénico del toxoide tetánico por medio de la tapioca, hecho descubierto por RAMON y DESCOMBEY

* Extracto de un artículo de A. SORDELLI, F. MODERN y J. FERRARI, titulado: « La inmunidad artificial contra el tétano ».

** A. SORDELLI, *Estudios sobre la producción de sueros antitoxicos*. « Revista del Instituto Bacteriológico ». T. I, p. 420-444, 1918.

en 1924, introduce en la práctica de la inmunización un elemento de gran importancia que ha permitido resolver de manera simple muchos de los problemas hasta entonces insolubles.

* * *

La vacunación antitetánica con el objeto de inmunizar contra la infección natural tiene aplicación general justificada solo en el caballo de labor. En cuanto a la vacunación del hombre, existe aparte del problema esencial de la inmunización, el de la conveniencia y justificación de tal práctica.

Los dos elementos que deben ser considerados para decidir de la vacunación del hombre son, por una parte, la frecuencia de la infección tetánica, en general condicionada por la ocupación y por la otra la carencia de inmunidad natural.

1) La vacunación del caballo se ha generalizado en la práctica por la simplicidad del método y la inocuidad de la vacuna. En el cuadro siguiente están resumidas las características más importantes de las vacunas usadas.

Vacuna de	Naturaleza de la vacuna	Volumen del toxoide nativo	Nº. de dosis	Volumen inyectado	Valor antitoxico medio Unidades internacionales por cm ³
RAMÓN DESCOMBEY y LEMETAYER	Anatoxina con cloruro de calcio.	20	2	2 × 10 cm ³	0.33 á 8
GLENNY, HAMP y STEVENS	Toxoide precipitado por alumbre.	20	2	2 × 10 >	más de 2
D'ALESSANDRO	Toxoide precipitado por sulfato de amonio . .	500	1	1 × 20 >	más de 2

Si se las considera igualmente activas e inocuas sólo pueden decidir la elección, el costo de la vacuna y la simplicidad de la vacunación.

Es evidente que el costo menor corresponde a la vacuna de RAMON o de GLENNY. En cambio la inyección de dos dosis hace la práctica de la vacunación más difícil y más costosa que la de D'ALESSANDRO. Por lo tanto sería necesario decidir en cada caso cual de los procedimientos es el más conveniente, sea por las razones del costo o de la simplicidad de la aplicación.

La investigación de las propiedades del toxoide tetánico en presencia del hidrato de aluminio (forma γ) nos permitió establecer que la actividad antigénica crece extraordinariamente aún con pequeñas cantidades de hidrato de aluminio y además que el toxoide se adsorbe íntegramente al hidrato de aluminio cuando se utiliza 1 mg. de esta sustancia para cada centímetro cúbico de toxoide a un pH de 5,5. El residuo que sedimenta rápidamente, constituye una vacuna excelente. En efecto con una sola dosis de esta vacuna que corresponde a 20 cm³ del toxoide original y que contiene 20 mgs. de hidrato de aluminio se obtiene una inmunidad análoga a la que se consigue con las 2 dosis de las vacunas citadas anteriormente.

Por otra parte, como el volumen que ocupa la suspensión del hidrato de aluminio con las sustancias adsorbidas es muy pequeño, se puede realizar una concentración de 10 veces, con lo cual se reduce el volumen de la vacuna a sólo 2 cm³, lo cual significa una ventaja considerable cuando se trata de inmunizar gran número de animales. En cuanto a la duración de la inmunidad, se puede decir que es equivalente a la conocida para las vacunas de dos dosis.

II) La vacunación del hombre se ha difundido en Francia, donde se utiliza la anatoxina de RAMON sola o asociada con vacuna antitífica o con ésta y antidiftérica y que se aplica en tres dosis a intervalos de 21 y 15 días.

Una sola dosis de 1 cm³ de anatoxina no produce inmunidad revelable por la presencia de antitoxina circulante. Con 2 dosis de esta vacuna se obtiene una inmunidad muy baja, pues 1 cm³ de suero sólo neutraliza 1 DLM de toxina tetánica para cobayos; la tercera inyección produce una inmunidad suficientemente fuerte, pues el suero neutraliza de 1.000 a 3.000 DLM de toxina tetánica.

La activación del toxoide por medio del alumbre ha permitido a BERGEY preparar una vacuna que con una sola inyección produce de 1/500 a 1/12,5 de U. A. internacional por cm³ de suero, lo que hace que una sola dosis de esta vacuna sea más activa que 2 del toxoide nativo sin activar. La vacunación efectiva se obtiene por la aplicación de una segunda dosis a los 90 días de la primera, que determina una inmunidad mejor que las 3 dosis del toxoide nativo sin activar (BERGEY, JONES, y MOSS).

La finalidad que persiguió nuestra investigación fué la preparación de una vacuna muy activa y suficientemente purificada para poder descartar los inconvenientes de las reacciones provocadas por los filtrados bacterianos que no han sufrido otro tratamiento que la adición de formalina.

A pesar de que no existen referencias precisas acerca de la frecuencia e intensidad de las reacciones, parece evidente que no son tan frecuentes ni tan intensas como las que se observan en la aplicación del toxoide diftérico; en general se trata de la intolerancia por idiosincrasias que no tienen la etiología alérgica que se observa en la difteria. Como la aplicación de la vacuna tetánica se ha practicado por imposición, en la mayor parte de los casos, es natural que si las reacciones provocadas no son muy intensas no haya sido necesario recurrir a preparados más puros e inocuos.

Nuestra investigación nos ha permitido establecer: 1º Que la precipitación ácida pH 3,3 del toxoide dializado permite recuperar prácticamente la totalidad de las sustancias neutralizantes de la antitoxina tetánica. 2º Que esta precipitación permite purificar considerablemente el toxoide, eliminando la formalina, las sales y las sustancias orgánicas. La purificación expresada por la relación entre la actividad y el residuo sólido es aproximadamente de 300 veces. 3º Este toxoide purificado se adsorbe, fácilmente a pH 5,5, en presencia de CNa₂ al hidrato de aluminio γ , de modo que 1 mg. de éste es capaz de adsorber completamente las sustancias activas provenientes de 20 cm³ de toxoide. 4º El poder antigénico de esta vacuna es excelente, tanto por la relación entre la actividad y la cantidad de N como por la relación entre dicha actividad y la cantidad de Al.

El cuadro siguiente permite tener una idea bastante clara de las propiedades del toxoide nativo, de éste activado por Al(OH)₃, del toxoide purificado y activado por Al(OH)₃, y del toxoide precipitado y activado por alumbre. La actividad se ha medido por la elevación del título antitóxico del suero de cobayos inyectados con diferentes dosis de toxoide:

El mejor antígeno, juzgado tanto por la actividad de las sustancias nitrogenadas como por la del aluminio, es el toxoide purificado y activado por el hidrato de aluminio.

Este antígeno ha sido utilizado en la vacunación del hombre con resultados que consideramos excelentes, tanto por la falta de reacciones cuanto por el valor antigénico. En efecto, con una dosis produce una inmunidad mayor que la obtenida con 2 dosis del toxoide común y algo menor que con tres dosis de éste.

Por su facilidad de aplicación, el alto poder antigénico y su inocuidad, el toxoide tetánico purificado por precipitación ácida y activado por hidrato de aluminio constituye una excelente vacuna de uso humano.

Queda aún por determinar la difusión que debe darse al uso de esta vacuna antitetánica, el contenido de antitoxina capaz de asegurar la inmunidad contra la infección tetánica y la duración de la inmunidad, para poder establecer un método definitivo de vacunación y fijar los períodos de revacunación.

Antígeno	Dosis inyectada por cm ² *	ACTIVIDAD RELATIVA		
		Por volumen del toxoide nativo	Por mg. de N	Por mg. de Al (OH) ₃
Toxoide nativo	1	1	1	—
	2	1.25	1.25	—
Toxoide nativo pH 5.5 con 1 mg de Al(OH) ₃ por cm ²	0.1	7.5	7.5	7.5
	0.2	6.2	6.2	6.2
	0.5	7.5	7.5	7.5
Toxoide purificado y activado por Al (OH) ₃	1	5.7	1250	75
	2	1.7	620	37
	5	1.2	550	20
Toxoide precipitado por 1.5 % de alumbre	0.1	7.5	100	2.5
	0.2	5.0	70	2
	0.5	2.5	50	1

Comparación de las propiedades de dos vacunas antidiftéricas

Por ALFREDO SORDELLI y ENRIQUE SAVINO

La vacunación con una sola dosis en los U. S. A. y el Canadá, y podríamos ya añadir en Inglaterra, debe su difusión y éxito al empleo de un excelente preparado conocido como «Alum toxoid» que no es sino el precipitado que se forma por adición de alumbre de potasio al toxoide diftérico.

De las reacciones incompatibles con el universal empleo y de la resistencia natural al cambio de métodos cuya eficacia ha sido demostrada extensamente, han dado ya cuenta los perfeccionamientos de la técnica de preparación y el sentido de la realidad de los pueblos anglosajones. Ningún obstáculo serio aparece ya en el camino del nuevo método y no es aventurado predecir que dominará incontestablemente.

En otras comunicaciones hemos referido la afortunada experiencia obtenida en el uso de una vacuna preparada en el Instituto Bacteriológico que hemos designado con el nombre de « toxoide activado », sin haber tomado en consideración hasta este momento la comparación de las relativas bondades de esa vacuna y del toxoide alumbre.

Gracias a un amable envío del Prof. FITZGERALD hemos podido disponer de una vacuna (recibida en junio de 1935) preparada en los laboratorios de Connaught (« Alum toxoid » 641) cuyo estudio ha sido practicado comparativamente con la vacuna nuestra.

* Dosis correspondientes a la cantidad de toxoide original de la cual proviene el toxoide inyectado.