

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.

*Comparación experimental de la actividad y del poder irritativo
de ambas vacunas*

A pesar de que los resultados experimentales de la determinación de la actividad antigénica de la vacuna antidiftérica son aun poco perfectos y no permiten, por lo tanto, una valoración absolutamente exacta, siempre es posible obtener una exactitud suficiente para permitir juzgarlas. Demás está decir que no se puede para el caso presente usar de la medición del número de Lf (unidades inmunizantes), pues sin contar con la falta de relación entre éstas y la actividad antigénica en la vacuna corriente, no se puede apreciar el grado de activación no específica causada por la adición del hidrato de aluminio o del complejo formado por el alumbre con el toxoide.

En nuestra comunicación sobre la vacuna antidiftérica (agosto 19 de 1935) hemos descrito la manera de ensayar su actividad, que consiste en inyectar a cobayos una pequeña dosis de vacuna (la equivalente a 5 Lf) y en determinar el valor antitóxico del suero a los 40 días de la vacunación. Como el método aconsejado por el Instituto de Higiene de los Estados Unidos consiste en la inyección de la dosis usada para la vacunación del hombre, se llevaron a cabo paralelamente dos ensayos, uno en animales inyectados con 1 cm³ de la vacuna canadiense y 1 cm³ de la vacuna del Instituto Bacteriológico y otro con la dosis correspondiente a 5 Lf que es 1/6 de la dosis humana para el caso de la vacuna preparada por nosotros y de 1/5 de la dosis para la vacuna de los laboratorios de Connaught.

Al mismo tiempo se estudió la evolución de las reacciones locales producidas por la vacuna en los cuatro lotes, midiendo el largo y ancho de la reacción y apreciando por el tacto el espesor o alto.

Los cuadros (1 y 2) que siguen dan cabal cuenta del experimento. En ellos se ha calculado además, para dar una expresión compendiada de la intensidad de la reacción, el volumen de ésta, multiplicando las tres dimensiones como si se tratara de un paralelepípedo. Además para la serie de los vacunados con 5 Lf se ha agregado la medición individual de la inmunidad adquirida, usando el método de la inyección intradérmica de diversas dosis de toxina.

Por la observación e los resultados (ver cuadro 2) se deduce que la capacidad vacunante o antigénica del « toxoide alumbre » es igual a la del « toxoide alúmina » cuando se consideran animales inyectados con igual número de Lf.

Si se toman en consideración los inyectados con igual volumen, 1 cm³, que corresponde para ambas vacunas a la dosis de vacunación del hombre, se verá una pequeña diferencia a favor de la vacuna con alúmina, aunque es bien cierto que ésta tiene 30 Lf por dosis mientras sólo tiene 20 la de alumbre.

Llama la atención que la variación de la respuesta a dosis diferentes de toxoide tanto como lo son 5 y 30 Lf o 5 y 20 Lf para los toxoides alúmina y alumbre respectivamente, sea muy pequeña desde que el valor antitóxico varía de algo más de 1 unidad a algo más de 2 en el primer caso, y de algo más de 1 unidad a cerca de 2 unidades en el segundo.

Este comportamiento que encuadra dentro de las propiedades generales de la acción antigénica, justifica además, la elección de la dosis de 5 Lf usada por nosotros para la medición del valor antigénico de la vacuna.

Si consideramos ahora la reacción local provocada, se reconoce: a) una menor capacidad irritativa del toxoide alúmina; b) una menor tendencia a la formación de abscesos. En cuanto a la acción general deducida del cambio de peso de los cobayos, no se aprecia ninguna acción tóxica en ninguno de los preparados.

REACCIONES PROVOCADAS POR INOCULACION SUBCUTANEA DE LOS TOXOIDES 641 Y A VII

Toxoide 641 (alum toxoid) toxoide alumbre, 20 Lf/cm³. Toxoide A VII activado por alúmina, 30 Lf/cm³.

Cobayos de 300 gramos

Las dimensiones de las reacciones están expresadas en milímetros y en el siguiente orden: largo, ancho y espesor.

CUADRO I

TOXOIDE 641					Dosis 1 cm ³	TOXOIDE A VIII					
Cobayo	Reacción provocada a los				Cobayo	Reacción provocada a los					
	2 días	10 días	16 días	28 días		2 días	10 días	16 días	28 días		
606	30-10-1	10-10-2	10-5-5	5-5-5	[75]	607	20-10-1	5-5-5	2-2-3	2-2-5	[12]
610	30-10-3	10-10-3	5-5-5	5-5-5	[75]	378	30-10-1	5-5-2	2-2-2	2-2-2	[8]
694	30-10-2	20-10-5	5-5-5	5-5-5	[75]	604	20-10-1	5-5-5	2-2-2	3-1-2	[6]
616	40-10-2	10-10-2	5-5-3 a	3-5-2 a	[18]	654	20-10-1	5-5-5	3-3-3	3-5-2	[18]
668	20-10-2	20-10-2	3-3-1	3-3-1	[9]	602	10-10-2	5-5-2	3-5-3	2-2-2	[8]
407	30-10-5	10-10-2	5-5-3 a	5-5-3 a	[75]	605	20-10-1	5-5-5	3-3-2	1-1-1	[1]
651	30-10-2	10-10-3a	5-5-2 a	3-5-1 a	[9]	617	30-10-1	5-5-2	3-3-5	2-2-2	[8]
642	30-10-2	10-10-2	5-5-5	3-3-1	[9]	410	10-10-2	5-5-5	3-3-3 a	1-1-1 a	[1]
608	30-10-2	10-10-1	7-5-2	2-2-1	[4]	686	20-10-2	5-5-2	2-2-1 a	1-1-1 a	[1]
698	20-10-2	10-10-5	5-5-2 a	5-5-2 a	[50]	625	10-10-2	5-5-5 a	2-2-1 a	1-1-1 a	[1]
646	30-10-5	20-10-2	5-5-2 a	5-5-2 a	[50]	653	10-10-1	5-5-1	2-2-2	2-2-2	[8]
601	30-10-3	10-10-3	5-5-4	5-5-5 a	[75]	665	10-10-3	5-5-5	3-5-5	1-1-1 a	[1]

CUADRO II

Toxoide 641. Dosis: 0,25 cm ³ = 5 Lf					Toxoide A VII. Dosis: 0,17 cm ³ = 5 Lf						
Cobayo	Reacción provocada a los			Reacción producida por la inyección i. dérmica de 1000 * 3000 DN de toxina	Cobayo	Reacción provocada a los			Reacción producida por la inyección i. dérmica de 1000 * 3000 DN de toxina		
	10 días	16 días	28 días			10 días	16 días	28 días			
615	4-2-1	2-2-1	1-1-1	[1] (+)	+	745	3-1-1	0-0-0	0 [0] (+)	+	
781	8-2-2	5-2-1	1-1-1	[1] (+)	(+)	721	2-1-1	1-1-1	0 [0] (+)	+	
785	3-2-1	3-2-1	2-2-1	[4] (+)	+	794	3-1-1	0-0-0	0 [0] (+)	(+)	
701	7-2-2	4-2-2	1-1-1	[1] (+)	+	799	5-2-1	2-2-1	0 [0] (+)	+	
741	5-2-2	3-2-2a	1-1-5a	[1] —	(+)	769	3-2-1	2-1-1	1-1-1	(+)	(+)
625	5-2-2	3-2-2	2-2-2	[8] (+)	(+)	772	1-1-1	1-1-1	1-1-1	[1] (+)	+
615	5-2-2	5-2-2	2-2-1	[4] (+)	(+)	733	2-1-1	1-1-1	1-1-1	[1] (+)	(+)
622	7-2-1	5-2-1	1-1-1	[1] (+)	+	768	1-1-1	1-1-1	1-1-1	[1] (+)	+
631	5-2-1	3-2-1a	2-2-1a	[4] (+)	+	656	2-1-1	1-1-1	1-1-1	[1] (+)	(+)
774	5-2-2	3-2-2	1-1-1	[1] (+)	+	718	1-1-1	1-1-1	0 [0] (+)	+	
618	7-2-2	4-2-1	2-1-1	[2] (+)	(+)	789	1-1-1	1-1-1	1-1-1	[1] (+)	+
						740	1-1-2	1-1-1	1-1-2	[1] (+)	(+)

+ Reacción positiva inflamatoria y luego necrótica.

+ Reacción limitada necrótica desde la iniciación.

La cifra entre barras es el producto de las tres dimensiones de la última reacción.

* Ninguno de los animales reaccionó a 300 DN. La reacción (+) no debe ser considerada como reacción positiva.

a Absceso abierto.

CUADRO III

Antitoxina del suero de los cobayos inmunizados

Vacuna	Dosis	Valor antitóxico del suero por cm ³
641	5 Lf	Más de 1 unidad y menos de 2.
	20 Lf *	Más de 1 unidad y algo menos de 2.
A VII	5 Lf	Más de 1 unidad y menos de 2.
	30 Lf *	Algo más de 2 unidades.

La diferencia tan marcada de la acción irritativa local se puede explicar por la diferente composición de los toxoides revelada en el cuadro siguiente (cuadro 4). Las cifras que corresponden a la cantidad de aluminio revelan que cada centímetro cúbico de vacuna de alumbre tiene 12 veces más aluminio por centímetro cúbico que la vacuna alúmina y que la cantidad de nitrógeno es diez veces menor en esta última.

CUADRO IV

Composición de las vacunas A VII y 641

	A VII Vacuna alúmina	641 Vacuna alumbre (alúm. toxoid)
Residuo a 100° . . .	0.61 %	1.76 %
ClNa.	0.48 >	0.85 >
N	0.0064 >	0.060 >
Al(OH) ₃	0.05 >	0.60 >
pH.	5.6 >	4.6 >
Lf/cm ³	30	20

Como la acción irritativa experimental de las vacunas se debe al contenido de aluminio, se explica fácilmente el comportamiento tan diferente de las dos vacunas estudiadas **.

Comparación de ambos toxoides en su aplicación al hombre

Con el objeto de apreciar exactamente el valor de cada uno de los preparados no queda sino hacer la comparación por la aplicación al hombre. El ensayo fué realizado con adultos, porque al mismo tiempo de averiguar el valor antigénico

* Estas son las dosis que se emplean para vacunar al hombre.

** Con el objeto de investigar la posibilidad de preparar vacuna antidiftérica activada por alumbre con nuestros toxoides, realizamos varios ensayos con varias series de ellos (cinco), preparados de la manera habitual y precipitados con 1.5 % de alumbre de potasio. La recuperación del antígeno fué muy buena (del 85 % al 100 %), y la inmunidad alcanzada con 5 Lf fué excelente, pues se llegó a la cifra de dos unidades antitóxicas por centímetros cúbico, mientras el toxide alúmina dió para 5 Lf el valor de una unidad.

se podía conocer la inocuidad, teniendo en cuenta que los adultos reaccionan más frecuente y fuertemente al toxoide diftérico.

CUADRO V

Vacunados con toxoide activado por hidrato de aluminio					Vacunados con toxoide precipitado por alumbre (alum. toxoid.)				
Nombre	Edad	Reacción provocada por la vacuna		Valor antitóxico a los 55 días	Nombre	Edad	Reacción provocada por la vacuna		Valor antitóxico a los 55 días
		Local	Térmica				Local	Térmica	
A. K.	30	Lig. infiltración	0	1/3	J. A. G.	65	0	0	15
A. N. N.	41	0	0	< 1/100	A. J. N.	43	Infilt. enrojecimiento	38°	10
M. A. B.	39	0	0	80	M. A. C.	49	0	0	1/100
M. G. B.	41	0	0	15	D. S.	29	Muy ligera infiltración	0	1/3
P. T.	49	0	0	15	M. T. F.A.	30	0	0	1/100
J. M.	55	Muy ligera infiltración	0	80	F. L.	19	0	37°3	1/3
M. E. L. L.	46	Ligera infiltración	37°2	1	E. A.	50	0	0	10
A. C.	52	0	* 37°8	15	M. V. A.	54	0	37°1	5
E. C.	70	0	0	20	V. L. L.	34	Muy ligera infiltración	37°3	20
E. B.	49	Infilt. discreto dolor	0	20	H. C.	25	Muy ligera infiltración	38°3	80

La actividad vacunante (ver cuadro N° 5) de ambos toxoides aunque muy semejante, es favorable al toxoide activado por alúmina puesto que entre los 10 sujetos inyectados con éste, hay un sujeto no inmunizado, mientras hay dos entre nueve para el toxoide alumbre. Si se compara el valor antitóxico medio del suero de los inmunizados, las cifras son de 27 unidades y 18 respectivamente, lo que hace también superior al toxoide activado por alúmina. Pueden criticarse estas conclusiones con el argumento de que el escaso número de sujetos estudiados puede haber hecho aparecer resultados debidos al azar, pero si se recuerda el análogo comportamiento de ambas vacunas, demostrado por el estudio experimental, puede aceptarse como conclusión, hasta tanto no haya demostración contraria con cifras estadísticamente sanas.

En una breve comunicación anterior hemos justificado la aplicabilidad del toxoide alúmina a los adultos, y ahora otro tanto podemos decir del toxoide precipitado por alumbre, de modo que desde el punto de vista de la inocuidad se debe considerar a ambos equivalentes.

A pesar de que la prueba en el hombre no confirme los resultados vistos en la vacunación del cobayo (en lo que concierne a la reacción local), conviene recordar que la cantidad de sustancias extrañas contenidas en las vacunas es muy diferente y que sin lugar a duda la que menos temor inspire debe ser la de menor contenido de alúmina.

* Temperatura en el día de la inyección era de 37°1.

RESUMEN

La vacuna antidiftérica constituida por el precipitado que se forma por la adición de alumbre al toxoide, tiene propiedades inmunizantes análogas a las del toxoide activado por alúmina, tanto en la prueba experimental realizada con cobayos cuanto por la vacunación del hombre. La mayor diferencia la presenta cuando se examina la capacidad irritante en inyección subcutánea al cobayo que es debida al mayor contenido de aluminio de la vacuna activada por alumbre (alum toxoid), de tal modo que a priori debe ser preferida a ésta la vacuna activada por alúmina.

La preparación de la vacuna alumbre es muy sencilla, y la constitución y propiedades de diferentes series son muy semejantes y satisfacen las exigencias del National Institute of Health para la vacuna usada en los Estados Unidos.