

---

**REVISTA**  
DEL  
**INSTITUTO BACTERIOLOGICO**  
DEL  
**DEPARTAMENTO NACIONAL DE HIGIENE**

---

**La combinación de la toxina tetánica con  
la antitoxina específica**

Por **A. SORDELLI, J. FERRARI, I. GVIRTZMAN**

---

**III**

En dos memorias anteriores hemos expuesto algunos caracteres que permiten reconocer diferencias cualitativas entre los sueros antitetánicos. El estudio fué realizado con tres sueros elegidos por Glenny y que constituyen ejemplos típicos, representando dos de ellos extremos de la propiedad llamada avidéz. En esta tercera memoria nos ocuparemos de tres diferentes asuntos que también guardan relación con la naturaleza de cada suero.

A) El diferente comportamiento de sueros provenientes de diferentes caballos fué puesto en evidencia por el estudio de doce de ellos tal como lo revela el cuadro I.

Las medidas fueron practicadas de igual manera que en los anteriores trabajos, y las cifras representan la actividad expresada en unidades usando una toxina muy tóxica (I) y una toxina de poca toxicidad designada como « Mezcla ».

Un suero (5184) revela un comportamiento semejante al suero 3010, es decir, tiene menor avidéz que el suero patrón y otro (5182) un comportamiento análogo al 3234.

*Recibido en Abril de 1939.*

CUADRO I

Sueros	Inmuni- zación	VALORES ANTITOXICOS			
		Toxina I A	Toxina Mezcla B	$\frac{\Delta AB \times 100}{A}$	Dosis de toxoide equivalente a 0.2 L+
5184	C	320 U.I.	400 U.I.	25	0.0095 cc.
3671	A	1600 »	1428 »	10	0.0048 »
5219	D	1200 »	1000 »	16	0.0048 »
5227	D	1700 »	1428 »	16	0.0048 »
5593	E	700 »	554 »	10	0.0048 »
5177	B	700 »	554 »	20	0.0048 »
5230	D	1700 »	1250 »	25	0.0048 »
5185	C	1000 »	720 »	28	0.0048 »
5567	E	550 »	400 »	27	0.0038 »
5574	E	2100 »	1428 »	32	0.0038 »
5213	D	2100 »	1428 »	32	0.0033 »
5182	B	900 »	450 »	50	0.0031 »

Los 10 restantes parecen todos más ávidos que el suero patrón (suero test. de Washington) aunque las medidas no fueron hechas con suficiente exactitud como para decidir por esa sola experiencia de la diferente avidez, cuando la variación de valor en las dos toxinas no es suficientemente grande. En el mismo cuadro aparecen los valores de combinación del toxoide V con los diferentes sueros, ellos muestran también que los sueros (5184) (5182) constituyen los extremos de mayor y menor avidez, lo cual también los asemeja a los sueros 3010 y 3234 antes estudiados.

Con estas nuevas comprobaciones puede decirse que la propiedad encontrada por Hartley y Glenny no es exclusiva de ciertos sueros, sino que se la puede encontrar en sueros preparados en distintos laboratorios lo que les acuerda una importancia mayor pues se trata de una propiedad general.

No existe todavía la posibilidad de establecer relación entre la llamada avidez y otra propiedad, como ser origen, método de preparación, etc., pues salvo algunos hallazgos de Glenny el fenómeno no ha sido aparentemente estudiado.

A continuación se encuentra una tabla que demuestra que el método de inmunización no permite conocer a cual tipo pertenecerá el suero obtenido. Es obvio que existe un gran interés en producir aquellos sueros que a más de tener un gran valor antitóxico pertenezcan a la categoría mejor.

Desgraciadamente no podemos por el momento afirmar si esa cualidad puede siempre exponerse en cifras representando el valor antitoxico. Si así fuera todo quedaría resuelto con el empleo de un método de medida apropiado; esto es, con un método que permita conocer el valor antitoxico representante de la actividad preventiva o terapéutica. Todavía pasará algún tiempo antes de que podamos adoptar una decisión en este asunto y por el momento solo queda abierto el camino de la investigación sistemática.

CUADRO II

A

Caballo 3671

Set. 1935. Inmunización progresiva con toxoide Tet. hasta 700 cc. y luego 3 de 700 cc. tox. Tet (OH)<sub>3</sub>Al.  
 Feb. 1937. Inmuniz. con 700 cc toxoide Tet (OH)<sub>3</sub>Al y 3 de 700 cc toxina Tet (OH)<sub>3</sub>Al  
 Abr. 1937. » » » » » » » » » » » » »  
 Jul. 1937. » » » » » » » » » » » » »  
 Oct. 1937. » » » » » » » » » » » » »  
 Abr. 1938. » » » » » » » » » » » » »

Suero	VALORES ANTITOXICOS		
	Tox. M	Tox. I	Dosis de toxoide equivalente a 0.2 L+
3671. . . . .	1428 U.I.	1600 U.I.	0.0048 cc.

B

Caballos 5177-5182

Ago. 1936. Inmunizado con Vac. Tet.  
 Set. 1936. » » toxoide dift. purif. todos los días peq. dosis hasta 1800 lf.  
 Set. 1936. Inmuni. con toxoide Tet. tapioca 2 ‰  
 Dic. 1936. » » 700 cc toxoide Tet (OH)<sub>3</sub>Al 3 de 700 cc toxina Tet (OH)<sub>3</sub>Al  
 Mar. 1937. » » » » » » » » » » » » »  
 Abr. 1938. » » » » » » » » » » » » »

Suero utilizado: El de Abril 1938.

Sueros	VALORES ANTITOXICOS		
	Tox. M	Tox. I	Dosis de toxoide equivalente a 0.2 L+
5177. . . . .	554 U.I.	300 U.I.	0.0048 cc.
5182. . . . .	450 »	900 »	0.0031 »

## C

## Caballos 5184-5185

Ago. 1936. Inmunizado con Vac. Tet.  
 Set. 1936. » » toxoide dif. purif. todos los días peq. dosis hasta  
 1800 lf. 1 mgr. de kaolin X cc. en las últimas 5 inyecciones.  
 Set. 1936. Inmunizado con toxoide Tet. tapioca 2 ‰  
 Dic. 1936. » » 700 cc tox. Tet (OH)<sub>3</sub>Al 3 de 700 cc toxina Tet (OH)<sub>3</sub>Al  
 Mar. 1937. » » » » » » » » » » » » »  
 Abr. 1938. » » » » » » » » » » » » »  
 Suero utilizado: el de Abril 1938.

Sueros	VALORES ANTITOXICOS		
	Tox. M	Tox. I	Dosis de toxoide equivalente a 0.2 L+
5184. . . . .	400 U.I.	320 U.I.	0.0095 cc.
5185. . . . .	720 »	1000 »	0.0047 »

## D

## Caballos 5213-5219-5227-5230

Oct. 1936. Inmunización con toxoide Tet. (OH)<sub>3</sub>Al a dosis progresivas.  
 Dic. 1936. Inm. con 700 cc toxoide Tet (OH)<sub>3</sub>Al 3 veces 700 cc toxina Tet (OH)<sub>3</sub>Al  
 Feb. 1937. » » » » » » » » » » » » »  
 Abr. 1937. » » » » » » » » » » » » »  
 Jul. 1937. » » » » » » » » » » » » »  
 Oct. 1937. 4 inyec. 700 cc en 300 cc de toxoide Tet y 3 de 700 cc toxina Tet (OH)<sub>3</sub>Al  
 Abr. 1938. 700 cc toxoide Tet (OH)<sub>3</sub>Al 3 veces 700 cc toxina Tet (OH)<sub>3</sub>Al.  
 Suero empleado: el de Abril 1938.

Sueros	VALORES ANTITOXICOS		
	Tox. M	Tox. I	Dosis de toxoide equivalente a 0.2 L+
5213. . . . .	1426 U.I.	2100 U.I.	0.0033 cc.
5219. . . . .	1000 »	1200 »	0.0048 »
5227. . . . .	1428 »	1700 »	0.0048 »
5230. . . . .	1250 »	1700 »	0.0048 »

## E

Caballos 5593-5574-5567

Jul. 1937. Inmunización dosis progresiva toxoide Tet (OH)<sub>3</sub>Al.Set. 1937. 3 de 700 cc toxina Tct (OH)<sub>3</sub>AlAbr. 1938. 700 cc toxoide Tet (OH)<sub>3</sub>Al 3 de 700 cc toxina Tct (OH)<sub>3</sub>Al.

Suero empleado: el de Abril 1938.

Sueros	VALORES ANTITOXICOS		
	Tox. M	Tox. I	Dosis de toxoide equivalente a 0.2 L <sub>+</sub>
5593. . . . .	554 U.I.	700 U.I.	0.0047 cc.
5574. . . . .	1428 »	2100 »	0.0038 »
5567. . . . .	400 »	400 »	0.0038 »

B) La neutralización de la toxina por la antitoxina, cuando se las mezcla en la proporción de 1/5 de L<sub>+</sub> de toxina, con la cantidad apropiada de antitoxina no representa una propiedad general para otras condiciones experimentales, tal como la inyección de la toxina en el tejido celular subcutáneo y la inyección de la antitoxina en una vena.

Con el objetode ver si la mezcla previa y la inyección en dos tiempos son factores importantes realizamos el experimento por inyección de la mezcla por vía venosa y la inyección simultánea (sin mezcla previa) de la toxina y la antitoxina también por vía venosa.

Los resultados expuestos a continuación demuestran que la propiedad es general y demás conducen a aceptar los resultados obtenidos como una exigencia lógica del diferente comportamiento de los sueros por dilución.

## CUADRO III

## A

Valor antitoxico de los sueros 3234 y 3010

Medición por vía venosa con toxina I. — Niveles 0.2 L<sub>+</sub> y 0.02 L<sub>+</sub>

Sueros	Valor antitoxico	
	0.2 L <sub>+</sub>	0.02 L <sub>+</sub>
3010	620 U.I.	250 U.I.
3234	3560 »	1800 »

## B

*Neutralización por inyección intravenosa simultánea de toxina y antitoxina*

Sueros	Toxina I	Dosis de suero en unidades	Resultado
3010	0.2 L <sub>+</sub>	0.1	+ 48 horas.
	»	0.2	+ 48 »
	»	0.5	0 en 10 días
3234	0.2 L <sub>+</sub>	0.2	+ 72 »
	»	0.5	p. tet. en 72 horas ho muere en 10 días.
3010	0.02 L <sub>+</sub>	0.015	+ 72 horas.
	»	0.020	+ 96 »
	»	0.030	0 en diez días.
3234	0.02 L <sub>+</sub>	0.022	+ 72 horas.
	»	0.045	+ 96 »
	»	0.090	0 en 10 días.

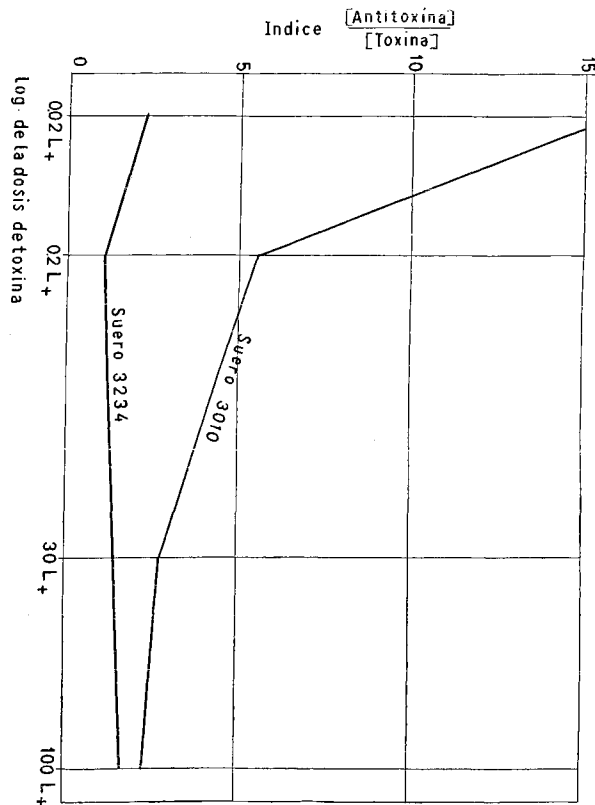
El análisis de las cifras del cuadro IV permite establecer:

α) Los sueros 3010 y 3234 tienen más actividad cuando se emplean 0.2 de L<sub>+</sub> de toxina que cuando se usa 0.02 L<sub>+</sub>. Es decir la relación  $\frac{\text{antitoxina}}{\text{toxina}}$  es mayor para el suero 3010 que para el suero 3234. Se puede expresar esa propiedad en el caso particular que consideramos, diciendo que los sueros 3010 y 3234 son más activos cuando se los usa en mayor concentración, y que el suero 3010 muestra a mayor concentración un mayor aumento de su actividad que el suero 3234.

β) La neutralización de la toxina por inyección intravenosa simultánea de la antitoxina (sin mezcla previa) demuestra que el suero 3010 tiene mayor actividad que el suero 3234, tanto en el caso de 0.2L<sub>+</sub> como en el de 0.02L<sub>+</sub>, cuando se emplean iguales cantidades de antitoxina. La actividad de la antitoxina fué determinada por la neutralización por mezcla.

γ) La cantidad de suero necesaria para obtener la neutralización de la toxina por inyección simultánea es mucho mayor que la que se requiere para neutralizar la misma dosis de toxina por mezcla y en consecuencia de lo hallado antes (α) es necesario que el suero 3010 muestre una mayor actividad que el suero 3234 puesto que su capacidad de neutralizar la toxina crece en proporción de la cantidad y además de la concentración.

Es decir que la propiedad estudiada en nuestra segunda memoria y explicada por una diferente difusión de las antitoxinas es una natural consecuencia de la manera de comportarse de los sueros 3010 y 3234 cuando se los usa en concentración diferente en la misma especie animal.



Naturalmente queda por explicar siempre la causa del diferente comportamiento de los sueros, es decir, conocer la naturaleza de la calidad de los sueros antitetánicos. Si la difusión tiene un papel en la determinación de esa propiedad, es una cosa que solo el estudio puede determinar.

Aparentemente la actividad preventiva o terapéutica de los sueros podría entonces expresarse como hasta ahora por cifras con la diferencia de que las cifras no serán las mismas que las que se obtienen con los actuales métodos de medida.

C) Como una primera aproximación y como índice que revela la posible complicación y dificultad que encontrará la solución del problema práctico expondremos las cifras de neutralización de dis-

tintas cantidades de la misma toxina por dos diferentes antitoxinas la 3010 y 3234. Para facilitar la observación hemos introducido los valores de la relación  $\frac{\text{antitoxina}}{\text{toxina}}$  que llamaremos índice de neutralización y que aparecen en la última columna del cuadro. Su significado como cifras aisladas es naturalmente nulo pues se trata de relaciones entre dos cantidades que no representan la verdadera antitoxina ni la verdadera toxina. En cambio, su variación en función de la cantidad absoluta de toxina, tiene un comportamiento digno de nota. En efecto, así ambos sueros revelan una disminución notable del coeficiente cuando la toxina crece de  $0.02L_+$  a  $0.2L_+$ .

CUADRO IV

$$\text{Relación } \frac{\text{antitoxina}}{\text{toxina}} \times K \text{ (K un valor arbitrario)}$$

*Para la muerte del cobayo en 4 días usando cantidades variables de toxina*

Dosis de toxina usada	Relación $\frac{\text{antitoxina}}{\text{toxina}} \times K$	
	Suero 3234	Suero 3010
0.02 L <sub>+</sub>	22	160
0.2 L <sub>+</sub>	10	55
30 L <sub>+</sub>	13	27
100 L <sub>+</sub>	15	22

El signo de variación es el mismo con el suero 3010 para las cantidades de toxina iguales a  $30 L_+$  y a  $100 L_+$ . Por el contrario para el suero 3234 el signo de variación cambia en  $0.2 L_+$  y el coeficiente crece para  $30 L_+$  y  $100 L_+$  de toxina, es decir que el suero se hace menos activo con el aumento de toxina. Es fácil imaginar que si cada suero tiene una curva de neutralización característica las cifras que se encuentren en cada ordenada (ver gráfico) serán significativas solo para dicha ordenada, y en consecuencia los grupos de valores serán tantos cuantos sean los niveles de titulación que se hayan escogido. Pero a pesar de la extraordinaria complejidad del problema, que deja pocas esperanzas para obtener una solución satisfactoria, consideramos indispensable proseguir el estudio de las características y naturaleza de la calidad de los sueros antitetánicos.