

Vacunación asociada

A. SORDELLI, S. SANCHEZ, O. FRANZANI, J. P. FERRARI
e I. GVIRTZMAN

La práctica de la vacunación asociada fué introducida por Ramón y Zoeller.

Estos autores realizan la aplicación del procedimiento al hombre con el objeto de obtener en un acto una inmunidad múltiple pero sobre todo, a juzgar por los términos usados por Ramón (Rev. d'Immunologie, tomo N° 1, pág. 66, año 1935) con el propósito de aumentar el poder antigénico de la anatoxina diftérica. Como consecuencia de observaciones sobre la activación no específica del poder antigénico de la anatoxina diftérica en la inmunización del caballo, Ramón descubre la importancia de la tapioca como activador extendiendo, por así decir, el hallazgo hecho por Glenny con la adición de alumbre. Refiriéndose Ramón a su hallazgo dice:

« Ce procede quoique tres efficace et qui a trouvé immediatement « son emploi dans la production des antitoxines chez le cheval, ne « pouvant etre utilisé chez les sujets de l'espece humaine nous avons « eu l'idee, avec Zoeller d'injecter a l'homme le melange d'anato-
« xine, diphthérique par exemple, et d'un vaccin microbien tel le
« vaccin antitypho paratyphoidique, ce dernier, pensions nous, de-
« vant jouer, dans une certaine mesure, le rôle du tapioca et augmen-
« ter ainsi la valeur de l'immunité que l'anatoxine est capable de
« conferer ».

Los resultados fueron muy favorables y confirmaron la hipótesis de que las bacterias tíficas y paratíficas aumentaban la capacidad antigénica de la anatoxina diftérica según la propia manifestación de G. Ramón en el trabajo citado al comienzo.

En la memoria de G. Ramón y Ch. Zoeller (C. R. Soc. Biol. 94, 1926, p. 106) no aparece de manera muy clara la acción favorecedora de la adición de T A B. Sin embargo, en esa comunicación demuestran la compatibilidad de las vacunaciones tífica diftérica, tífica tetánica y tífica diftérica tetánica y en cierto modo la exaltación

Entregado para publicarse en mayo de 1943.

de la inmunidad dada por un antígeno por obra de la inflamación provocada por otro.

A pesar de otros antecedentes análogos que pueden invocarse y del conocimiento concreto de la compatibilidad de varios antígenos para el desarrollo de la propiedad inmunizante de cada uno, no cabe duda que se puede considerar esa memoria del año 1926 como el punto de partida de la aplicación práctica de las vacunas asociadas y a G. Ramón y a Ch. Zoeller como los autores de ese procedimiento de profilaxis específica. Desde entonces el número de comunicaciones acerca del sujeto es muy grande y ellas demuestran la compatibilidad de la asociación de los distintos antígenos y su eficacia vacunante.

Esta contribución constituye sólo un aporte de significado local.

La vacunación con varios antígenos aplicados simultáneamente en el mismo lugar y en un mismo acto no debe ser aceptada sin un análisis prolijo que la justifique.

La historia de la profilaxis específica de las enfermedades del hombre demuestra que las posibilidades de éxito son hasta ahora contadas y que ninguno de los procedimientos ha alcanzado el resultado de la vacunación Jenneriana. Solo figuran como métodos de uso generalmente aceptado, la vacunación antitífica, la anticolérica, la de las fiebres de las Rocallosas y la de fiebre amarilla, la antidiftérica y la antitetánica (**), de manera que el caso de la aplicación de diferentes vacunas simultáneamente sólo puede presentarse si se considera la asociación de algunas de las vacunas mencionadas.

¿Cuáles pensamientos deben guiarnos al considerar la conveniencia de aplicar una vacunación asociada?

No hay duda que el primero debe ser el de su justificación, por existir la necesidad de proteger al individuo contra los riesgos de las enfermedades para los cuales se aplica la vacuna, cosa que por otra parte es la consideración que determina la aplicación de cada vacuna aisladamente.

No es necesario decir que los riesgos de infección son diferentes por razones geográficas, de edad, de ocupación, de situación social y a veces de raza o de clima diferentes para las diversas enfermedades, de modo que el estado de necesidad para una edad de un

(**) La vacunación preventiva de la coqueluche, la de la infección por el virus A de la influenza y la de la escarlatina son por el momento muy dignas de tenerse en cuenta. La vacunación antituberculosa constituye por sí un asunto tan importante que merece ser considerada en forma separada de todas las demás.

grupo social, si se considera una enfermedad, no existe para una distinta y a la inversa puede ocurrir con otra edad u otro grupo social. De modo que cuando se aplica la vacunación asociada, está sobreentendido que se refiere a casos en los que existe la justificación plena de su empleo, por razones actuales o futuras. Suponiendo que se haya decidido con justeza de la conveniencia de la vacunación asociada cosa que exige conocimientos y ponderado juicio, quedan por resolver otros problemas de orden puramente técnicos, a saber: la compatibilidad de los medicamentos asociados, tanto para la salud y bienestar del sujeto, y la eficacia de cada una de las distintas vacunas que componen la asociación. La investigación experimental y la aplicación a grupos limitados de sujetos son los recursos que permiten establecer la mayor inocuidad, tolerancia y eficacia, y con esos conocimientos debe abordarse la solución de la vacunación asociada en la práctica.

Los ensayos de vacunación asociada fueron practicados desde el año 1936 con la colaboración del Cuerpo Médico Escolar (Dr. J. Hansen) y sobre todo en Mendoza por la Dirección de Salubridad por el empeñoso esfuerzo del Dr. Salomón Miyara. Los resultados de la vacunación asociada en esos casos serán comunicados por esos autores en otra oportunidad, y tratan del empleo de la vacunación antidiftérica asociada con la vacuna antitífica en niños y en adultos.

Esos dos ensayos y el de la vacunación simultánea antidiftérica y antivariólica por Grecco constituyen antecedentes de prioridad en la práctica del método en la República Argentina.

La vacunación del soldado es un ejemplo de lo mencionado en páginas anteriores, pues se puede aplicar a ese caso un juicio particular, que no sería posible para la población general. Existe por de pronto la obligación de la Sanidad Militar de impedir todo riesgo evitable al soldado durante el cumplimiento de su deber, y entre los riesgos aparecen en primer término los que derivan de la congregación en grupos cerrados, de individuos provenientes de ambientes sociales y climáticos más diversos, además de los que derivan de la función y deber del soldado.

La tifoidea desde hace ya muchos años ha dejado de ser un problema, pues se ha aplicado regularmente la vacuna antitífica con resultados excelentes.

La difteria constituye un riesgo que parece cada vez mayor en los incorporados a las filas, pues una gran proporción de los soldados de 20 años tiene muy poca inmunidad antidiftérica a pesar

de la gran frecuencia de la portación de la bacteria de Loeffler en la edad escolar, por lo menos en la Ciudad de Buenos Aires.

En cuanto al tétano es prácticamente innecesario demostrar la conveniencia, de dar al soldado en el tiempo de paz la protección contra la infección tetánica para poderlo hacer rápidamente inmune en tiempo de emergencia, y además porque esa protección puede servir para evitar el uso del suero antitetánico que se consume en el Ejército para impedir el tétano por lesiones, desde que es una práctica invariable inyectar suero antitetánico a todo soldado que se produzca traumatismos peligrosos del punto de vista de la infección tetánica.

En el Ejército existe además desde hace varios años un problema serio, constituido por la frecuencia de neumonías que aparecen con carácter epidémico poco después de la incorporación a las filas en los meses de verano, hecho sorprendente pero confirmado por la recurrencia con las mismas características epidemiológicas durante varios años.

Actualmente podría decirse que es injustificada la aplicación de la vacuna antineumocócica, pues se puede recurrir a los medicamentos específicos que reducen la importancia de la enfermedad por su menor gravedad y por su menor duración; pero de continuarse produciendo un número grande de neumonías, sería siempre útil disponer de un medicamento preventivo ya sean las vacunas u otros de aplicación profiláctica.

La vacunación asociada, debe ser como hemos dicho ya, lo más inocua posible, es decir, debe tolerarse sin graves inconvenientes para la salud y buen desempeño de las actividades habituales, pues no es concebible que por aplicar un medicamento que protegerá de la enfermedad a unos pocos, se produzca tal pérdida de capacidad de trabajo de la mayoría, por causa de la vacuna, que el remedio resultara contraproducente. Fué, teniendo en cuenta esta idea y las consideraciones anteriores, que se resolvió aplicar la vacuna asociada utilizando las vacunas antidiftéricas y antitetánicas purificadas, y una cantidad relativamente pequeña de bacterias de Eberth repartidas en varias dosis, teniendo en cuenta que la inmunidad antitetánica no se puede lograr por una inyección y que tampoco se puede obtener por una dosis una inmunidad suficientemente elevada para la difteria en el adulto joven, cosa conocida por la Sanidad Militar de manera precisa desde hace tiempo. Es decir, que obligados por la naturaleza de la inmunidad que se produce contra

el tétano a fraccionar la dosis vacunante, resultaba lógica la reducción de la cantidad de los antígenos en cada una de las vacunas, lo cual permitiría disminuir las reacciones.

Aparte de la aplicación en gran escala durante dos años consecutivos, de vacunas asociadas constituidas por toxoide diftérico y tetánico y por bacterias de Eberth y neumococo, de manera parecida (*) a la realizada en el Ejército Francés de acuerdo a las directivas de los investigadores franceses (Ramon, Zoeller), se hizo un ensayo de vacunación de tres grupos de soldados con vacunas diferentes, a los efectos de conocer la variación de la inmunidad, por la aplicación de las diferentes dosis; de esto precisamente, trata la comunicación presente .

Se eligieron 3 grupos formados por 20 soldados cada uno (todos ellos conscriptos de edad próxima a los 20 años), a los que se sangró previamente para conocer el contenido de anticuerpos. El primer grupo fué vacunado contra la tifoidea, el tétano y la difteria de la siguiente manera: 0,5 cc. de vacuna, a los 23 días 0,75 y a los 24 días 1 cc. Las sangrías fueron practicadas antes de iniciar la vacunación, como ya se dijo, después de la segunda inyección y antes de la tercera, es decir a los 47 días de la primera y a los 20 días de la última inyección; por último se sangró a los 120 días de la última vacunación. El segundo grupo fué vacunado con las mismas dosis de la misma vacuna del grupo primero, pero con la adición de hidrato de aluminio en la dosis de $\frac{1}{2}$ miligramo por cc. Las sangrías fueron practicadas de la misma manera y en los mismos tiempos. El tercer grupo fué vacunado de igual modo que el primero, pero a cada una de las inyecciones se mezcló 1 cc. de vacuna neumocócica de tal modo que recibieron $1\frac{1}{2}$ cc., 1,75 cc. y 2 cc. de líquido en cada caso.

La composición de la vacuna fué la siguiente:

Vacuna antitífica: Fué preparada con bacterias de Eberth en la forma Vi (cepas 50079, 50076, TY 2, y Watson) muertas a 56° C durante 30 minutos en una concentración de 75.000 millones por cc.; a esta suspensión se le agregó 1/5.000 de « Merthiolate ».

Vacuna antitetánica: Fué preparada como fué descrito por Sordelli, Modern y Ferrari, por purificación del toxoide por diálisis y precipitación ácida.

(*) Se utilizaron los toxoides diftérico y tetánico purificados.

Vacuna antidiftérica: Se empleó el mismo toxoide utilizado en la preparación de la vacuna antidiftérica obtenido por precipitación ácida.

La composición de la vacuna asociada es de 2.000 millones de bacterias de Eberth, 44 dosis test de toxoide tetánico y 40 Lf de toxoide diftérico por cada cc. con 1/10.000 de « Merthiolate ».

La *vacuna neumocócica* está formada por 3.000 millones de neumococos tipo 1, 2.000 millones del tipo 2, y 2.000 millones del tipo 3 obtenidos por cultivo en caldo, muerto por formol al 5% y centrifugados.

I. — RESUMEN DE LA VACUNACIÓN

	Vacuna	Fecha de la 1ª vacunación 21-VII-38 Dosis 3	Fecha de la 2ª vacunación 12-VIII-38 Dosis	Fecha de la 3ª vacunación 5-IX-38 Dosis 1 cm ₃
Grupo I	Diftérica ..	vol. 0,5 cm ₃	vol. 0,75 cm ₃	vol. 1,0
	Tetánica ..	20 Lf	30 Lf	40 Lf
	Tífica	22 D test 1.000 m	33 D test 1.500 m	44 D test 2.000 m
Grupo II	Diftérica ..	vol. 0,5 cm ₃	vol. 0,75 cm ₃	vol.
	Tetánica ..	20 Lf	30 Lf.	40 Lf.
	Tífica	22 D test.	33 D test.	44 D test.
	con Al(OH) ₃	1.000 m 0,25 mg	1.500 m 0,37 mg	2.000 m 0,5 mg
Grupo III	Diftérica ..	vol. 1,5 cm ₃	vol. 1,75 cm ₃	vol. 2 cm ₃
	Tetánica ..	20 Lf.	30 Lf.	40 Lf.
	Tífica	22 D test.	33 D test.	44 D test.
	Neumocócica	1.000 m 7.000 m	1.500 m 7.000 m	2.500 m 7.000 m

1ª sangría. Fecha 21-VII-38

2ª sangría. Fecha 5-IX-38

3ª sangría. Fecha 25-IX-38

4ª sangría. Fecha Enero 1939.

El lugar de la inyección de esta vacuna fué el aconsejado para la vacunación antidiftérica a dos traveses de dedo por debajo de la punta del omóplato.

REACCIONES. — Las reacciones producidas por la vacuna fueron juzgadas por la observación de tres grupos de datos: el de la temperatura, durante 72 horas, el de la reacción local (edema, enrojecimiento y dolor); la reacción local fué en general muy escasa correspondiendo al llamado grado 1 en la mayor parte de los vacunados; (cuadro II) el dolor estuvo presente en todos los casos.

Con los vacunados de los grupos 1 y 2, es decir sin vacuna neumocócica, la reacción local fué disminuyendo con la repetición de las inyecciones. Puede decirse que la adición del hidrato de aluminio reduce un poco la reacción local. La adición de los neumococos a la vacuna aumenta la reacción local aunque no de manera muy marcada, de modo que su empleo no constituye obstáculo serio alguno.

II. — REACCIONES PROVOCADAS POR LA VACUNA

Primer grupo

Vacuna	Reacción térmica				Reacción local			
	Sin reacción Térmica	de 37°-37°5	de 37°5-38°	38°-39°	Dolor	Sin reacción	Grado +	Grado ++
I	13	5	2	0	20/20	0	18	2
II	7	6	2	2	17/17	8	8	1
III	15	1	2	0	18/18	12	5	1

Segundo grupo

I	13	5	1	0	19/19	0	17	2
II	14	2	3	0	19/19	9	10	0
III	17	2	1	0	20/20	15	4	1

Tercer grupo

I	7	7	5	0	19/19	0	16	3
II	7	1	8	3	19/19	12	6	1
III	11	5	2	1	19/19	6	11	2

(Grado I corresponde a una reacción leve o muy leve; Grado II a una de mediana intensidad constituida por envejecimiento y tumefacción.

Las reacciones térmicas fueron menores entre los vacunados con la vacuna con hidrato de aluminio y fué disminuyendo en este grupo como en los otros a medida de la vacunación. La reacción térmica mayor fué observada con la vacuna a la cual se agregó la neumocócica, en ninguno de los tres casos se pudo observar temperatura por más de 24 horas. La proporción de soldados que no tuvieron reacción térmica en el primer grupo, es de 12 en término medio por cada vacunación, de 15 en el segundo y de 8 en el tercer grupo.

Es decir que de aplicarse la vacuna asociada con hidrato de aluminio y sin neumococos tres cuartas partes de los vacunados se pueden considerar libres de reacción térmica o local que los inca-

Antitoxina diftérica en U. A.

Nº de orden	I	II	III	IV	I
1	— 1/500	1/100	1/20	1/10	0
2	1/3	—	50	25	0
3	1/100	1/5	1/2	1/2	0
4	1/30	+ 10	30	15	0
5	1/10	+ 10	100	75	0
6	— 1/500	1/50	1/3	+ 1/3	0
7	— 1/500	1/3	1/3	1/3	0
8	1/10	+ 10	15	1/3	0
9	— 1/500	1/20	3	1/2	0
10	1/30	+ 10	20	10	0
11	— 1/500	—	—	—	0
12	— 1/500	1/5	1/3	1/3	0
13	— 1/500	1/5	1/3	1/3	0
14	1	+ 10	100	+ 100	0
15	— 1/500	1/100	1/3	1/10	0
16	— 1/500	1/20	1/3	+ 1/3	0
17	— 1/500	1/50	1/3	1/3	0
18	1/30	2	10	5	0
19	1/100	+ 10	15	3	0
20	— 1/500	1/20	1/2	1/3	0

GRUPO I

110

Antitoxina tetánica en U. A.			Título aglutinante Eberth			
II	III	IV	I	II	III	IV
- 1/10	1/10	1/50	0	1/1000	1/500	1/25
—	- 1/100	- 1/100	0	—	1/100	0
1/20	1/10	+ 1/2	0	1/500	1/500	1/100
- 1/100	1/2	1/10	0	1/1000	1/1000	1/50
- 1/100	1/2	1/2	0	1/250	1/2500	- 1,25
1/10	1/2	1/2	1/12	1/1000	1/2500	1/50
1/100	1/10	1/2	0	1/1000	1/2500	1/100
- 1/100	- 1/100	- 1/100	0	1/500	1/500	+ 1/12
+ 1	5	- 1/100	0	1/500	1/500	+ 1/25
1/2	1	- 1/100	0	1/1000	1/500	1/500
—	—	—	0	—	—	—
- 1/100	- 1/10	1/20	0	1/1000	1/500	1/50
- 1/100	1/10	1/10	0	1/1000	1/2000	1/100
1/10	1	1/2	- 1/12	1/100	1/250	+ 1/12
1/100	1	1/2	0	1/1000	1/2500	1/100
1/10	1/10	1/10	0	1/1000	1/1000	1/100
- 1/100	1/2	1/2	0	1/250	1/500	1/50
1/100	1/10	1/2	0	1/1000	1/1000	1/50
—	1/10	1/20	0	1/1000	1/5000	1/100
- 1/100	1/10	1/20	0	1/1000	1/5000	1/100

VACUNACIÓN ASOCIADA

Vol. XII, N.º 3

Antitoxina diftérica en U. A.

Nº de orden	I	II	III	IV	I
21	1/3	+ 10	15	5	0
22	- 1/500	1/10	1/2	5	0
23	1/100	+ 10	30	15	0
24	1/100	+ 10	5	2	0
25	1/3	+ 10	50	30	0
26	- 1/500	1/10	1/3	1/3	0
27	+ 1	+ 10	5	10	0
28	+ 1	5	75	50	0
29	- 1/500	1/2	5	2	0
30	- 1/500	1/50	5	- 1	0
31	+ 1	+ 10	15	5	0
32	- 1/500	1/20	1/3	- 1/10	0
33	- 1/500	1/20	1/3	1/3	0
34	- 1/500	2	+ 10	2	0
35	1	+ 10	50	20	0
36	1/3	+ 10	30	15	0
37	+ 1	+ 10	15	5	0
38	- 1/500	1/20	1/10	1/5	0
39	- 1/100	1/10	1/3	1/3	0
40	+ 1	+ 10	50	30	0

GRUPO II

Antitoxina tetánica en U. A.			Título aglutinante Eberth				
	II	III	IV	I	II	III	IV
	1/100	5	1/50	10	1/500	1/1000	1/100
	— 1/100	— 1/10	— 1/100	0	1/500	1/2000	1/100
	1/100	1/10	1/5	0	1/250	1/500	1/50
	— 1/100	1/10	— 1/100	0	1/1000	1/1000	1/100
	— 1/100	1/10	1/50	0	1/1000	1/2000	1/100
	— 1/100	1/10	1/10	0	1/500	1/500	1/100
	— 1/100	1/10	1/5	0	1/500	1/500	1/100
	— 1/100	1/10	1/10	0	1/500	1/2500	1/50
	— 1/100	1/5	1/5	0	1/1000	1/5000	+ 1/100
	1/100	1/10	1/50	1/12	1/500	1/500	—
	— 1/100	1/10	1/5	0	1/1000	1/2500	— 1/50
	1/5	1/5	1/5	0	1/1000	1/2500	1/50
	1/100	1/10	1/10	1/12	1/500	1/500	1/100
	1/10	1/5	1/5	1/12	1/1000	1/2500	1/100
	— 1/100	— 1/100	1/100	0	1/1000	1/2500	1/50
	1/100	1/5	1/5	0	1/1000	1/1000	1/100
	— 1/100	1/10	1/5	0	1/500	1/2500	1/100
	— 1/100	1/10	1/10	1/12	1/250	1/500	1/50
	1/100	1/10	1/10	0	1/500	1/500	1/25
	1/100	1/5	1/5	0	1/1000	1/5000	+ 1/100

Antitoxina diftérica en U. A.

Nº de orden	I	II	III	IV
41	+ 1	10	20	15
42	1/3	—	3	3
43	— 1/500	—	1/3	1/3
44	1	+ 10	50	30
45	+ 1	+ 10	15	30
46	— 1/500	—	3	1
47	1/3	+ 10	30	15
48	1/3	+ 10	15	5
49	— 1/500	1/5	1/5	1/10
50	— 1/500	—	1/100	— 1/300
51	1/10	+ 10	30	15
52	— 1/500	1/50	1/5	+ 10
53	— 1/500	— 1/100	—	1/2
54	— 1/500	1/50	1/10	1/10
55	— 1/500	—	10	30
56	— 1/500	+ 10	20	10
57	1/10	+ 10	30	15
58	1/10	+ 10	20	15
59	— 1/500	1/5	3	2
60	1/100	+ 10	30	15

GRUPO III

112

Antitoxina tetánica en U. A.				Título aglutinante Eberth			
I	II	III	IV	I	II	III	IV
0	1/10	1/5	1/5	0	1/1000	1/500	1/100
0	1/100	1/5	1/5	1/12	1/250	1/1000	1/100
0	— 1/100	1/5	1/5	0	1/1000	1/2500	1/100
0	—	1/10	— 1/100	0	1/250	1/500	1/50
0	1/100	3	1/5	0	1/500	1/1000	1/100
0	— 1/100	1/10	1/50	1/12	1/1000	1/1000	1/100
0	— 1/100	1/5	1/5	0	1/250	1/500	1/25
0	— 1/100	1/10	— 1/100	0	1/500	1/1000	1/100
0	—	— 1/30	1/100	0	1/100	1/250	—
0	—	— 1/100	— 1/100	0	—	1/500	— 1/12
0	— 1/100	1/10	1/10	1/25	1/1000	1/5000	+ 1/100
0	— 1/100	1/10	1/50	0	1/1000	1/2500	1/50
0	— 1/100	—	— 1/100	0	1/1000	—	1/50
0	1/100	1/10	1/50	0	1/250	1/250	1/25
0	— 1/100	1/10	1/50	0	1/1000	1/1000	1/100
0	— 1/100	1/10	1/10	0	1/100	1/500	—
0	1/100	1/5	1/5	0	1/1000	1/1000	1/100
0	— 1/100	1/10	1/50	0	1/250	1/250	1/50
0	— 1/100	1/5	1/5	0	1/1000	1/2500	1/50
0	— 1/100	— 1/100	1/50	0	1/250	1/2500	1/100

VACUNACIÓN ASOCIADA

Vol. XLII, N.º 1

pacite para un trabajo moderado. Los resultados expuestos son muy favorables y contrastan con las reacciones térmicas generales y locales que se observan para la aplicación de las vacunas sin purificar; estos resultados confirman los observados anteriormente por Sordelli y Savino de la menor reacción que produce el toxoide diftérico en los adultos cuando se lo aplica purificado y con hidrato de aluminio.

RESULTADOS DE LA VACUNACIÓN. — En los cuadros 3, 4 y 5, figuran los valores de los sueros en las cuatro sangrías; a continuación consideramos por separado los resultados obtenidos para la difteria, el tétano y la tifoidea.

DIFTERIA

El contenido de antitoxina circulante antes de la vacunación pone de manifiesto que aproximadamente una mitad de los soldados tienen 1/500 de U. A. o menos por cc.; si a esta cifra se le suma las de los que no tienen 1/100 puede decirse que más de la mitad de los sujetos de 20 años que sirven en el Ejército no tienen inmunidad antitóxica; hecho sorprendente si se tiene en cuenta que aproximadamente el 60 % de los niños que asisten a la escuela (en la ciudad de Buenos Aires) tienen antitoxina; puede explicarse el hecho por la pérdida espontánea de la inmunidad o porque los conscriptos que forman el grupo, provienen de otras regiones del país donde la inmunidad no se produce en la edad escolar y para los que no se conocen, por otra parte, los datos de la inmunidad durante ese período.

La inmunidad de los adultos jóvenes, determinada por la vacuna antidiftérica es de más difícil producción, de modo que a priori puede esperarse una menor respuesta al mismo antígeno que es efectivo en los niños. Este hecho conocido por nosotros, hizo que se considerara una vacunación doble como necesaria para producir una inmunidad en el adulto joven (¹). En los cuadros mencionados se puede ver la variación del título de antitoxina diftérica en los vacunados y en cuadro 6 aparece esta variación estudiada en función del contenido de antitoxina inicial para cada uno de los tres grupos de vacunados; puede verse así que los sujetos con 1/500 ó menos de U. A. que como ya hemos dicho constituyen cerca de la mitad de los vacunados, se inmunizan convenientemente por la apli-

(¹) Figura en documentos oficiales anteriores a la realización de este experimento.

cación de dos dosis de vacuna con hidrato de aluminio y menos por el empleo de la vacuna sin hidrato de aluminio, conteniendo o no neumococos; es decir que el primer y el tercer grupo no son inmunizados *correctamente* después de dos inyecciones; en cambio puede considerarse correctamente inmunizado el grupo segundo al que se aplicó la vacuna con hidrato de aluminio; los que tienen 1/100 de

DIFTERIA

Primer grupo

	Valor antitóxico de la 1ª sangría	2ª sangría (después de la segunda dosis)	3ª sangría (después de la tercer dosis)	4ª sangría (a los 120 días de la tercer dosis)
	1/500	1/100	1/20	1/10
	1/500	1/50	1/3	1/3
	1/500	1/3	1/3	1/3
	1/500	1/20	3	1/2
	1/500	1/5	1/3	1/3
	1/500	1/5	1/3	1/3
	1/500	1/100	1/3	1/10
	1/500	1/20	1/3	1/3
	1/500	1/50	1/3	1/3
	1/500	1/20	1/2	1/3
No inmunizado .	10	4	0	0
Inmunizado	0	6	9	9
	1/100	1/5	1/2	1/2
	1/100	10	15	3
No inmunizado .	2	0	0	0
Inmunizado	0	2	2	2
	1/30	10	30	15
	1/30	10	20	10
	1/30	2	10	15
	1/10	10	100	75
	1/10	10	15	1/3
	1/3	—	50	25
	1	10	100	100

U. A. se inmunizan correctamente después de la segunda vacuna. Naturalmente el título antitóxico de los que contienen 1/30 de U. A. o más, después de la segunda vacunación revela una cantidad considerable de antitoxina.

La concentración de antitoxina permanece muy alta hasta 140 días después de la última inyección y en algunos casos aumenta

de manera evidente. Puede considerarse que esta forma de vacunación con tres dosis es suficientemente activa para todo el período de conscripción; posiblemente permanecería igualmente elevada con sólo dos dosis usando la vacuna con hidrato de aluminio.

Segundo grupo

	Valor antitóxico de la 1ª sangría	2ª sangría	3ª sangría	4ª sangría
	1/500	1/10	1/2	5
	1/500	1/10	1/3	1/3
	1/500	1/2	5	2
	1/500	1/50	5	1
	1/500	1/20	1/3	1/10
	1/500	1/20	1/3	1/3
	1/500	2	10	2
	1/500	1/20	1/10	1/5
	1/500	1/10	1/3	1/3
No inmunizados .		1	0	0
Inmunizados		8	9	9
	1/100	10	30	15
	1/100	10	10	2
No inmunizados .	2	0	0	0
Inmunizados	0	2	2	2
	1/30	—	—	—
	1/10	—	—	—
	1/3	10	15	5
	1/3	10	50	30
	1/3	10	30	15
	1	10	5	30
	1	10	15	5
	1	10	50	20
	1	10	15	5
	1	5	75	50
	1	10	5	10

TETANO

Los resultados de la vacunación antitetánica resumidos en el cuadro N° 7 no son óptimos, puesto que a pesar de la aplicación de tres dosis de vacuna aún existe un número pequeño de soldados que se puede considerar no inmunizado. La cifra es de 4 en 60, es decir de aproximadamente 6,5 %. Estos resultados contrastan con

los obtenidos anteriormente en algunos ensayos y contradicen los obtenidos experimentalmente por vacunación del cobayo y parecen ser debidos a la pérdida del valor antigénico del toxoide conservado por mucho tiempo. Este hecho ha sido investigado varias veces y hasta ahora no se ha podido encontrar una solución satisfactoria para poder conservar la actividad antigénica.

Tercer grupo

	Valor antitóxico 1ª sangría	Valor antitóxico 2ª sangría	Valor antitóxico 3ª sangría	Valor antitóxico 4ª sangría
	1/500	—	1/3	1/3
	1/500	—	3	1
	1/500	1/5	1/10	1/10
	1/500	—	1/100	1/300
	1/500	1/50	1/5	1/10
	1/500	1/100	—	1/2
	1/500	1/50	1/10	1/10
	1/500	—	10	30
	1/500	10	20	10
	1/500	1/5	3	2
No inmunizados .		3	1	1
Inmunizados		3	3	9
	1/100	10	30	15
		—	—	—
No inmunizados .	1	0	0	0
Inmunizados	0	1	1	1
	1/30	—	—	—
	1/10	10	30	15
	1/10	10	30	15
	1/10	10	20	15
	1/3	10	30	15
	1/3	—	3	3
	1/3	10	15	5
	1	10	20	15
	1	10	50	30
	1	10	15	30

: Al cabo de tres inyecciones el 94 % de los sujetos se encuentran suficientemente vacunados para poderlos considerar como protegidos contra la infección tetánica; en verdad, las cifras que aparecen en el cuadro y que no son muy favorables, pueden ser atribuidas a lo corto de los intervalos entre las distintas vacunaciones, cosa

que es conocida para la vacunación tetánica del hombre, siendo preferibles los intervalos largos entre las distintas dosis.

Confirmaría también esta manera de interpretar los resultados la caída relativamente rápida del valor antitóxico a los 120 días de la última inyección, pues ya en ese tiempo 13 sujetos de los 60 se encuentran con muy poca cantidad de antitoxina, de modo que se los debe considerar como no inmunizados. Sería ese el momento oportuno en que habría que decidir de la aplicación de un cuarto estímulo entre la tercera inyección y ese momento en que la inmunidad se ha reducido de manera inconveniente.

El problema de la vacunación antitetánica debe ser resuelto a nuestro entender por el mejoramiento de la calidad antigénica de la vacuna, la cual deberá ser purificada y activada, para evitar las reacciones y para que la acción vacunante sea más intensa que la del toxoide solo, que en general es débil.

El hidrato de aluminio se comporta en animales y en el hombre como un activador de primer orden y seguramente él deberá ser usado de preferencia, tal como lo han expuesto Sordelli, Modern y Ferrari (*).

TIFOIDEA

La vacuna antitífica que es realizada generalmente por aplicación de una sola dosis en el ejército, se ha hecho en este caso por tres, utilizando además sólo la bacteria de Eberth en lugar de ésta y las paratíficas.

La elevación del título aglutinante es rápida y muy alta en los tres grupos, siendo mayor en el segundo, en el cual se ha aplicado la mezcla de vacunas diftérica, tetánica y tífica con hidrato de aluminio; la caída del valor aglutinante es muy apreciable a los 120 días de la última inyección, siendo menor en el grupo segundo que asimismo fué en el que se observaron los títulos más altos, (cuadro 8).

El significado del título aglutinante no constituye una prueba de la eficacia de la vacunación, pero por lo menos revela que la acción antigénica de las cepas utilizadas ha sido muy evidente por lo menos para los antígenos ciliares.

(*) La vacuna tetánica utilizada en estos ensayos ha dado, en los experimentos en cobayos, resultados mediocres y muy inferiores a los obtenidos regularmente en las experiencias ya publicadas y en otras que aún no lo han sido. Se trata, sin duda de una atenuación, del poder vacunante que, como dijimos, aún no ha sido resuelto por nosotros.

RESUMEN

Ha sido planteado en términos generales el problema de la vacunación asociada, su oportunidad, conveniencia y solución, habiéndose realizado un ensayo documentado por la investigación de los anticuerpos circulantes por la asociación de tres antígenos (diftérico, tetánico y tífico). Se ha demostrado la compatibilidad de su empleo y además el de ellos tres con una cuarta vacuna (neumo-

ANTITOXINA TETÁNICA

*Primer grupo**Valor antitóxico del suero*

	—1/100	1/100	1/50	1/20	1/10	1/5	1/2	1	2	5
1ª sangría	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2ª »	7	3		1	4		1	1		
3ª »	2				9		4	1		1
4ª »	4	1		3	3		8			
<i>Segundo grupo</i>										
1ª sangría	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2ª »	11	7			1	1				
3ª »	1				13	5				1
4ª »	2	1	3		5	9				
<i>Tercer grupo</i>										
1ª sangría	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2ª »	12	4			1					
3ª »	1	1		1	10	6				1
4ª »	4	1	6		2	7				

cócica) siendo las reacciones producidas generalmente leves. Se ha probado asimismo la vacunación antidiftérica por el empleo de dos dosis de vacuna, especialmente si se la activa con hidrato de aluminio; por otra parte se ha probado que la vacunación anti-tetánica puede tropezar con el inconveniente de la atenuación de la actividad antigénica cuando se utiliza el método descrito por Sordelli, Modern y Ferrari.

Se considera además la conveniencia de la prolongación de los intervalos en la vacunación antitetánica, lo cual sería un inconveniente, pues demoraría la producción de inmunidad para la difteria y la tifoidea.

La vacunación antitífica se ha desarrollado sin tropiezos a juzgar por la elevación del título aglutinante.

En cuanto a la vacunación neumocócica el solo hecho que puede justificar su empleo es el de la existencia de títulos aglutinantes de por lo menos 1/30 sobre todo en los tipos 1 y 3 en la mayor proporción de los soldados vacunados a los 120 días de la última inyección.

AGLUTININAS PARA LA BACTERIA DE EBERTH

Primer grupo

Título

	0	1/12	1/25	1/50	1/100	1/250	1/500	1/1.000	1/2.500	1/5.000
1ª sangría	8	2	0	0	0	0	0	0	0	0
2ª »	0	1	0	0	1	2	3	12	0	0
3ª »	0	0	0	0	1	1	6	3	5	3
4ª »	1	2	3	5	7	1	0	0	0	0

Segundo grupo

1ª sangría	17	3	0	0	0	0	0	0	0	0
2ª »	0	0	0	0	0	2	9	9	—	—
3ª »	0	0	0	0	0	0	7	3	8	2
4ª »	0	0	1	6	12	0	0	0	0	0

Tercer grupo

1ª sangría	17	2	1	0	0	0	0	0	0	0
2ª »	0	0	0	0	2	6	2	9	0	0
3ª »	0	0	0	0	0	3	5	6	4	1
4ª »	1	1	2	5	10	0	0	0	0	0

CONCLUSIONES

Por el empleo de los toxoides diftérico y tetánico purificados y por bacterias de Eberth Vi muertas por el calor, se puede realizar una vacunación múltiple conveniente tanto desde el punto de vista de las reacciones escasas como de la producción de anticuerpos.

El empleo de esas tres vacunas es compatible con el de una vacuna neumocócica con los tipos 1, 2 y 3.