

La aplicación de varios antígenos por vía nasal

Estudio experimental

Por A. SORDELLI, A. MANZULLO, J. FERRARI y R. NAVARRO VIOLA

El empleo de la vía nasal para la aplicación de antígenos vacunantes es conocido desde hace varios años, de modo que su uso para nuevos antígenos no significa sino la extensión de un método conocido y práctico.

No se puede, a priori, decidir de la bondad de esa vía para cualquier antígeno y para conocer su aplicabilidad es necesario ensayar el o los antígenos en cuestión.

En esta comunicación exponemos los resultados experimentales obtenidos por la instilación nasal de uno y de varios antígenos simultáneamente como estímulo primario y secundario; además se ha utilizado también varias otras vías con el objeto de estudiar la diferente actividad inmunizante de los antígenos según las vías, procediendo de manera análoga a la publicada por I. Gvirtzman en esta revista (1).

1. - INMUNIZACIÓN CON TOXOIDE ESTAFILOCÓCCICO

Se usa cobayos, (animal empleado en todos los experimentos de esta comunicación) a los que se inyecta por vías diferentes, (subcutánea, peritoneal, pleural, muscular y cerebral); el toxoide estafilocócico es purificado por diálisis y precipitación.

Parte de los mismos son reinyectados por la vía subcutánea y los demás reciben el antígeno por la vía nasal. Los resultados pueden verse en el protocolo (1) que sigue.

Entregado para publicarse en mayo de 1943.

(1) INMUNIZACIÓN CON TOXOIDE ESTAFILOCÓCCICO (COBAYOS DE 300 GR)

Antígeno empleado: toxoide estafilocóccico purificado conteniendo 10 Unidades inmunizantes por cc.

Nº de cobayos empleados	1er. estímulo (1 U. I.) Vía	Valor antitóxico a los 30 días del 1er. estímulo	2º estímulo (1 U. I.) a los 30 días del 1er. estímulo Vía	Valor antitóxico a los 11 días del 2º estímulo	Incremento
5	Subcutánea	5 U. I.	Subcutánea	50 U. I.	10
5	Peritoneal	5 U. I.	»	10 U. I.	2
5	Pleural	5 U. I.	»	50 U. I.	10
5	Muscular	10 U. I.	»	20 U. I.	2
5	Cerebral	5 U. I.	»	20 U. I.	4
Nº de cobayos	1er. estímulo (1 U. I.) Vía	Valor antitóxico a los 30 días del 1er. estímulo	2º estímulo (1 U. I.) 4 veces 1 día intervalo entre c/u Vía	Valor antitóxico a los 11 días del último estímulo	
5	Subcutánea	5 U. I.	Nasal	50 U. I.	10
5	Peritoneal	2 U. I.	»	5 U. I.	2,5
5	Pleural	10 U. I.	»	50 U. I.	5
5	Muscular	2 U. I.	»	20 U. I.	10
5	Cerebral	5 U. I.	»	15 U. I.	3

Resulta evidente de las cifras del valor antitóxico después del estímulo secundario, que tanto por la vía subcutánea cuanto por la vía nasal, se produce un aumento apreciable del título primitivo obtenido después del primer estímulo. Además, los valores del incremento para los grupos subcutáneo y nasal son prácticamente del mismo orden. Es decir que la aplicación nasal del toxoide estafilocóccico en los cobayos puede ser considerada un estímulo equivalente al de la inyección subcutánea. Conviene sin embargo, hacer notar que la cantidad de toxoide y el número de aplicaciones por vía nasal son mayores que por la vía subcutánea.

En verdad no puede decirse por esto que el antígeno aplicado por vía nasal sea menos efectivo que por otra vía por cuanto la cantidad que se absorbe por la mucosa nasal no puede ser medida.

2. - INMUNIZACIÓN CON TOXOIDE TETÁNICO

En este experimento se ha utilizado como antígeno el toxoide tetánico purificado preparado por la técnica descrita por Sordelli, Modern, Ferrari («La inmunidad artificial contra el tétano» Rev. Inst. Bact., VII, N° 4, 1936).

Los resultados expuestos en el protocolo que sigue son suficientemente claros para requerir una explicación. La vía nasal, como lugar de aplicación del estímulo secundario produce un incremento del valor antitóxico, de todo punto comparable al que determina la inyección subcutánea; los incrementos aparecen mayores para la vía nasal, pero hay que considerar que el número de estímulos es mayor y la cantidad de toxoide también superior a la utilizada en la vía subcutánea. Como conclusión, se puede decir que la vía nasal, para la inmunización del cobayo con toxoide tetánico cuando se la usa para aplicar el estímulo secundario da resultados óptimos.

INMUNIZACIÓN CON TOXOIDE TETÁNICO (COBAYOS DE 300 GR)

Antígeno empleado: toxoide tetánico purificado conteniendo 200 dosis test por cc.

N° de cobayos empleados	1er. estímulo 20 dosis Test. en 0,1 por vía	Valor antitóxico a los 30 días del 1er. estímulo	2° estímulo 40 dosis test. en 0,2 a los 30 días del 1er. estímulo por vía	Valor antitóxico a los 11 días del 2° estímulo	Incremento
5	Subcutánea	1/100 U. A.	Subcutánea	2,5 U. A.	250
5	Peritoneal .	1/200 U. A.	»	0,25 U. A.	50
5	Pleural ...	1/20 U. A.	»	2,5 U. A.	50
5	Muscular .	1/200 U. A.	»	0,5 U. A.	100
5	Cerebral ...	+ 1/200 — 1/100	»	2,5 U. A.	500
N° de cobayos empleados	1er. estímulo 20 dosis Test. en 0,1 por vía	Valor antitóxico a los 30 días del 1er. estímulo	2° estímulo 40 dosis Test. en 0,2 4 veces con 1 día de intervalo entre c/u Vía	Valor antitóxico a los 11 días del último estímulo.	
5	Subcutánea	+ 1/200 — 1/100	Nasal	5 U. A.	1000
5	Peritoneal.	1/200	»	2,5 U. A.	500
5	Pleural ...	1/2	»	37,5 U. A.	75
5	Muscular .	1/100	»	5 U. A.	500
5	Cerebral ..	1/200	»	2,5 U. A.	500

3. - INMUNIZACIÓN CON ANTÍGENO GLÚCIDO LÍPIDO DE BR SUIS

Con el objeto de averiguar si otros antígenos distintos de los derivados de las toxinas pueden producir por vía nasal una elevación del contenido de anticuerpos en la sangre de los cobayos, hemos empleado el antígeno glúcido lípido de Br. suis, preparado por el Dr. Pirotsky, a quien le agradecemos su atención. El protocolo siguiente demuestra que la actividad antigénica de esa substancia no es muy marcada como aglutinógeno cuando se lo usa en el cobayo. De todos modos es posible demostrar que la vía nasal para estímulo primario o secundario permite la producción de una pequeña cantidad de aglutininas mientras la vía subcutánea es capaz de determinar una elevación mayor del título de esos anticuerpos. Parecería ser que esta clase de antígenos no determina una inmunidad tan grande por la vía nasal como los provenientes de toxinas.

INMUNIZACIÓN CON BR. ABORTUS SUIS EN COBAYOS DE 300 GR (3)

Antígeno empleado: fracción glúcido lípida. Cantidad 20 γ en 0,1

Nº de cobayos utilizados	1er. estímulo con 20 γ en 0,1 vía y fecha	Estímulos siguientes y fechas	Estímulos recibidos	Valor aglutinante y tiempo desde el último estímulo
5	Subcutánea 8/2	subc. 23/2 » 2/3 » 10/3	4 subc.	1/100 10 días
5	Peritoneal 8/2	nasal 23/2 » 2/3 » 6/3 » 10/3	1 peritoneal 4 nasales	1/25 10 días
5	Nasal 8/2	nasal 15/2 » 22/2 » 1/3 » 4/3 » 7/3 » 10/3 » 14/3	8 nasales	1/25 6 días
5	Peritoneal 4/3		1 peritoneal	—1/25 16 días

4. - INMUNIZACIÓN CON UNA VACUNA MIXTA

Se ha empleado una vacuna constituida por toxoides estafilocócico, diftérico y tetánico y por una suspensión de bacterias de Eberth. Se ha ensayado como vía de primer estímulo la subcutánea

y la nasal, y lo mismo como vía de aplicación del segundo estímulo.

En el protocolo que sigue se puede ver que la inmunización tiene lugar de manera muy evidente por la aplicación nasal de la vacuna, siendo prácticamente comparable como estímulo secundario a la vía subcutánea, tanto para el toxoide diftérico como para el tetánico o el estafilocócico.

Los resultados de la vía nasal usada para el estímulo primario y secundario son aparentemente inferiores a los obtenidos cuando se aplica el estímulo primario por la vía subcutánea.

No figuran en estos protocolos los resultados obtenidos con la bacteria de Eberth, pues han sido totalmente negativos, contradiciendo de manera muy evidente los de un experimento anterior en el que se obtuvo un resultado muy favorable juzgado por la elevación de las aglutininas para los antígenos somático y flagelar, usando la vía nasal para la aplicación del estímulo secundario.

INMUNIZACIÓN CON VACUNA MIXTA COBAYOS DE 300 GR

Constitución del antígeno: Toxoide estafilocócico 10 U. I. }
 » Diftérico 50 L. f. } en 0,2 cc.
 » Tetánico 40 D. test. }
 Dosis empleada 0,2 cc.

N° de cobayos utilizados	1er. estímulo 0,2 por vía	Valor a los 30 días del 1er. estímulo en			2º estímulo	Valor antitoxico a los 7 días del último estímulo			Incremento		
		Dift.	Tet.	Estaf.		Dift.	Tet.	Estaf.	Dif.	Tet.	Estaf.
10	Subcut.	1/30	1/100	5 U. I.	a las 4 sem. 0,2 sube.	+ 7	1	5	210	100	0
10	Subcut.	1/30	1/100	5 U. I.	a las 4 sem. 4 veces 0,2 nasal en 4 sem.	+ 10	1/2	5	300	50	0
10	Nasal				7 veces 0,2 nasal en 7 sem.	+ 10	1/20	2			

CONCLUSIONES

1. — Los resultados expuestos demuestran de manera evidente la posibilidad de producir una inmunidad intensa por los toxoides diftérico, estafilocócico y tetánico cuando se los aplica por vía nasal en el cobayo.

2. — Por esa vía los mencionados antígenos actúan como estímulo primario y secundario.

3. — La aplicación de bacterias de Eberth completas ha dado resultados contradictorios.

4. — El antígeno glúcido lípido de *Brucella suis* produce aglutininas para *Brucella*.