

EMPLEO DE LOS ANTIGENOS MIXTOS DIFTERICO-PERTUSICO-TETANICO*

W. CHARLES COCKBURN, M.B., CH.B., D.P.H.

Director del Laboratorio de Investigación Epidemiológica, del Servicio de Laboratorio de Salud Pública, Londres

El primero que mezcló antígenos fué Castellani, pero la mayor parte de su labor se realizó con vacunas mixtas contra la tifoidea y las paratifoideas A y B, que son de constitución antigénica similar, y fué Ramón (30), en 1926, quien, por primera vez, mezcló un toxoide con un antígeno bacterial. Observó que al añadir toxoide diftérico a la vacuna antitifoidea se incrementaba la respuesta de antitoxinas al componente diftérico, sin afectar a los anticuerpos mensurables del componente tifóidico. Como resultado de sus estudios, los soldados del ejército francés han sido inoculados con un antígeno mixto diftérico-TAB (vacuna contra la tifoidea y las paratifoideas A y B), a partir de 1931, y con un antígeno diftérico-TAB-tetánico, desde 1934. En 1940 se hizo obligatoria en Francia, para los niños de más de un año de edad, la administración de una mezcla de toxoides tetánicos y diftéricos. Ramón examinó sus aportaciones y las de otros investigadores franceses, en el Congreso Internacional de Microbiología, celebrado en Roma en 1953, e indicó que se habían conseguido resultados satisfactorios en alto grado, tanto en la práctica militar como en la civil.

En 1936, Bordet (4) sugirió la posibilidad de añadir toxoide diftérico a la vacuna antipertúsica, y, en 1939, Ledingham (21) hizo una sugerencia similar. Desde entonces, y particularmente en los tres últimos años, se han publicado numerosos informes de estudios hechos, en el hombre y en los animales, sobre la mezcla de toxoides con vacunas antipertúsicas. En un examen muy amplio, Fleming (9) comentó la naturaleza

esporádica de estas investigaciones. Dijo que, en cuanto a algunos aspectos importantes, la información era escasa e incluso no existía en absoluto, y que la comparación de los resultados conseguidos por diferentes observadores era difícil y no resultaba satisfactoria, por la diferente manera de abordar los problemas. Después de este estudio de Fleming, se ha obtenido mayor información y, como en la actualidad se utilizan ampliamente los antígenos mixtos para la inmunización de los niños, especialmente en América del Norte, es oportuno analizar de nuevo la situación, aunque las conclusiones finales, en cuanto al lugar que corresponda a los antígenos mixtos en las campañas de inmunización, habrán de posponerse hasta que se efectúen nuevas investigaciones.

Las ventajas de la mezcla efectiva de los antígenos diftérico-pertúsico-tetánico consisten en la reducción del número de inyecciones, y en la consiguiente simplificación de problemas administrativos y en el abaratamiento de las campañas colectivas. Otra de las ventajas que se alegan es que la potencia inmunizadora de los toxoides aumenta sin perjuicio de la capacidad de producción de anticuerpos de las vacunas. Sin embargo, al examinar el aumento de potencia de los componentes de toxoide, es preciso establecer una clara distinción entre los toxoides sencillos (líquidos, no adsorbidos) y los toxoides adsorbidos.

INTENSIFICACION DE LA POTENCIA DE LOS TOXOIDES SENCILLOS

MacLean y Holt (23) inyectaron a 66 personas adultas toxoide tetánico sólo, en unos casos, y, en otros, toxoide tetánico mezclado con vacuna TAB. Se administraron

* Este artículo se publicó en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 13, No. 3, 1955.

dos dosis del toxoide o del antígeno combinado, a intervalos de cuatro a seis semanas, y se obtuvieron muestras de suero 14 días después de la última inyección. En los grupos a cuyos componentes se administró el antígeno mixto, los títulos de antitoxina tetánica fueron unas 5 veces mayores que en aquellos que recibieron únicamente el toxoide. La diferencia de intervalos entre las inyecciones no motivó ninguna diferencia en la reacción de antitoxinas. Mathieson (24) informó que en los cobayos el toxoide diftérico mezclado con vacuna antipertúsica sencilla proporcionó una protección considerablemente mayor que el toxoide del mismo lote, y Greenberg y Fleming (15, 16) confirmaron los hallazgos de aquél mediante amplios estudios hechos también en cobayos. Greenberg y Fleming observaron asimismo que, añadiendo toxoide tetánico a una mezcla de toxoide diftérico y vacuna antipertúsica, se intensificaba más la reacción de la antitoxina diftérica, sin merma de la reacción de la antitoxina tetánica. Fleming, Greenberg y Beith (10) obtuvieron resultados similares en niños de unos 4 meses de edad, administrándoles 2 inyecciones de los antígenos, separadamente o en mezclas, a intervalos de 3 semanas. Por otra parte, Sauer y Tucker (32), hicieron un estudio con 464 niños, entre 8 y 24 meses de edad, a los que se administraron 3 inyecciones de toxoide diftérico y vacuna antipertúsica, a intervalos de 3 semanas, mezclando el toxoide con la vacuna antes de la inyección o inyectándolos al mismo tiempo pero en diferentes lugares. Dichos investigadores hallaron que, 6 semanas después de la última inyección, los promedios de la reacción de Schick negativa fueron de 98% en un grupo, y de 95%, en otro. No se apreció una intensificación manifiesta con el antígeno mixto, pero hay que tener en cuenta que la prueba de Schick no tiene sensibilidad suficiente para acusar diferencias entre antígenos de alta potencia.

Los resultados de los estudios llevados a cabo en el hombre y en animales sugieren que la eficacia del toxoide sencillo, diftérico

o tetánico, se intensifica por lo general cuando el toxoide se combina con vacuna antipertúsica o con vacuna TAB. No obstante, los hallazgos de Sauer y Tucker pudieran indicar que, con 3 dosis de toxoide, hay poca diferencia en el grado de inmunidad que se obtiene con los antígenos combinados y sin combinar, pero si se hubieran hecho de vez en cuando análisis de antitoxinas del suero, se hubiesen conseguido informes más exactos sobre este punto. El aumento de potencia parece debido a la naturaleza particulada de la vacuna. Numerosos estudios revelaron que materia en estado tan variable de división como se observa en la tapioca, la leche y el alumbre y en las suspensiones coloidales, aumentan la potencia de un toxoide sencillo.

EFEECTO EN LA POTENCIA DEL TOXOIDE DIFTERICO ADSORBIDO

Hay muy pocas pruebas de que la mezcla de un toxoide diftérico adsorbido con vacuna antipertúsica aumente la potencia inmunizante del primero. Es cierto que Ordman y Grasset (28) mostraron que en cobayos el TPA (toxoide precipitado por alumbre) mezclado con 30.000-50.000 millones de *Haemophilus pertussis* por ml. da titulaciones de antitoxina mayores que los toxoides sencillos de similar contenido Lf (límite de floculación) mezclados con 20.000 millones de *H. pertussis*; pero en estos experimentos el portador mineral pudiera no haber tenido la concentración óptima, y las diferentes cantidades de *H. pertussis* en las vacunas pudieran haber determinado también algún efecto. En sus estudios de campo Bell (3) encontró que el 10% de 236 niños de más de 5 meses de edad daban una reacción Schick positiva un año después de haber recibido dos dosis de TPA, mientras en 271 niños que recibieron dos dosis de antígeno diftérico-pertúsico adsorbido, la proporción fué de un 3%, pero también en este caso se ha de tener en cuenta lo apropiado de la cantidad de portador mineral. Schütze (34) encontró, en los experimentos realizados en cobayos, que, si bien la potencia de TPA

diluido aumentaba al mezclarlo con vacuna antipertúsica sencilla, no se observaba ningún incremento al mezclarla, sin diluir, con la vacuna. En un estudio efectuado recientemente con TPPA (toxoiide diftérico purificado, precipitado con alumbre) en Inglaterra y País de Gales (14), 728 de los 730 niños inoculados (99,7%) dieron una reacción de Schick negativa, de 10 a 14 semanas después de recibir la segunda dosis. Esto indica, que, cuando se usa un toxoiide purificado adsorbido, con la cantidad óptima de fosfato de aluminio (10 mg. por ml.), queda poco margen para una nueva intensificación de la potencia del toxoiide (juzgada por los coeficientes de las reacciones de Schick negativas) al añadir vacuna antipertúsica. Por otra parte, se ve claramente que la potencia del toxoiide adsorbido no se reduce por la adición de vacuna antipertúsica. Por ejemplo, Simón y Craster (35) observaron que el 99% de 520 niños, entre 6 meses y 5 años de edad, daban una reacción de Schick negativa a los 4 ó más meses de haber recibido dos dosis de TPA mezcladas con vacuna antipertúsica y administradas a intervalos de 1 ó 2 meses; Kendrick (19, 20) analizó los niveles de antitoxina en el suero de 71 niños, a los 11-14 meses de haber recibido 3 dosis de un antígeno mixto adsorbido, y todos ellos tenían 0,01 ó más de antitoxina por ml.; y Bousfield (5) sometió a la reacción de Schick a 51 niños, un año después de haberles administrado 2 dosis de una mezcla de TPPA-vacuna antipertúsica, seguida de una dosis de vacuna antipertúsica sencilla, comprobando en todos ellos un resultado negativo.

REACCION DE ANTITOXINAS A LOS TOXOIDES
DIFTERICO Y TETANICO ADSORBIDOS,
EN LAS VACUNAS ANTIPERTUSICAS

Hasta ahora se ha hecho referencia a la adición de un toxoiide—el de la difteria o el del tétanos—a una vacuna, antipertúsica o TAB. Aunque algunas de las pruebas se basan en pequeño número de observaciones, los hallazgos generales indican que, en la inmunización primaria, la potencia de los

toxoides sencillos—al menos si no se administran en más de dos dosis—aumenta cuando se combinan con vacuna antipertúsica o TAB, pero la potencia de los toxoides adsorbidos no aumenta ni disminuye.

La mayoría de los recientes estudios se han efectuado con “antígenos triples”, en los que se han adsorbido los componentes diftérico y tetánico Miller, Humber y Dowrie (26) inyectaron a niños de 6 a 12 meses de edad principalmente, un antígeno triple, y les administraron dos dosis a intervalos de 3 meses. Cada dosis contenía 26-30 Lf de toxoiide diftérico adsorbido, 100.000-120.000 dosis letales mínimas (DLM) de toxoiide tetánico adsorbido y 20.000 millones de *H. pertussis*. Seis meses después de la segunda dosis, los 114 niños sometidos a la prueba dieron una reacción de Schick negativa y el 65% de 37 niños tenían titulaciones de antitoxina tetánica de más de una unidad por ml., teniendo todos más de 0,01 de unidad por ml., o sea el nivel que los citados investigadores consideraban como una protección indicada.

Peterson y Christie (7, 29) comenzaron en 1944 un estudio de niños de 4 ó más semanas de edad. Fueron inoculados unos 2.000 niños, de los que 573 estuvieron sometidos a observación durante los 13 meses siguientes. Se les administraron 3 inyecciones, a intervalos de 6 semanas. La primera y la tercera de las inyecciones contenían toxoiide diftérico adsorbido (30 Lf), toxoiide tetánico adsorbido (100.000 DLM) y vacuna antipertúsica adsorbida (20.000 millones de microorganismos por ml.). La segunda dosis consistió en vacuna *H. pertussis* adsorbida (40.000 millones). En los Cuadros 1 y 2 se muestran los resultados de la antitoxina diftérica. Las titulaciones fueron satisfactorias en los niños que tenían más de 6 meses de edad al efectuarse la primera inoculación, pero fueron menos satisfactorias en los niños de menos de 6 meses.

Las titulaciones de antitoxina tetánica fueron satisfactorias en todas las edades; el 96% de 573 niños tenía titulaciones de 0,1 de unidad o superiores, a los 3 meses de

la inmunización, y el 98 % tenían titulaciones similares 13 meses después de la inmunización.

Se ve claramente que añadiendo toxoides diftéricos y tetánicos adsorbidos a vacuna antipertúsica, sencilla o adsorbida, se puede obtener un satisfactorio nivel de antitoxina diftérica, al menos en niños de más de 6 meses de edad. Con toxoide tetánico, se pueden obtener al parecer niveles satisfactorios a cualquier edad, y, por las pruebas de que se dispone, no parece que la mezcla de toxoides afecte a la reacción de antitoxinas determinada por cada antígeno en niños sometidos a inmunización primaria.

DURACION DE LA INMUNIDAD ANTITOXICA

Poco es lo que se sabe en cuanto a la duración de la inmunidad antitóxica. El informe más reciente es el de Volk, Top y Bunney (37). Estos investigadores tomaron muestras de sangre de 251 niños que tenían más de 2 años de edad al ser inmunizados primariamente, 3 años antes, con una mezcla de toxoides adsorbidos y vacuna antipertúsica. Al comparar las titulaciones de antitoxina antes y después de administrar las dosis de refuerzo, se observó que de los 201 niños a los que se dieron 3 inoculaciones primarias, el 83 % aún tenía por lo menos 0,1 de unidad de antitoxina diftérica por ml. de suero, antes de la dosis de refuerzo; el 3 % tenía menos de 0,001 de unidad. De 45 niños a los que sólo se hicieron dos inoculaciones primarias, únicamente el 28 % tenían más de 0,1 de unidad por ml. antes de que se les administrara la dosis de refuerzo. Los análisis relativos a la antitoxina tetánica mostraron que el 40 % de los que recibieron 3 inoculaciones primarias tenían titulaciones de 0,05 de unidad, o superiores a ellas, y el 65 % presentaban titulaciones de 0,02 de unidad, o mayores, antes de que se les administrara una dosis de refuerzo, pero de los que solamente recibieron dos inoculaciones primarias no hubo más que un 10 % con titulaciones de 0,05 de unidad y un 30 % con 0,02 de unidad por ml. de suero. Después de aplicar la dosis de re-

CUADRO No. 1.—Niveles de antitoxina diftérica a diferentes edades, 3 meses después de la última inoculación primaria.*

Número de niños sometidos a las pruebas	Edad (meses)	Porcentaje con titulaciones de	
		0,003 de unidad o más	0,03 de unidad o más
282	<3	81	58
86	3-5	98	82
53	6-11	100	91

* Basada en datos de Christie y Peterson (7).

CUADRO No. 2.—Niveles de antitoxina diftérica a diferentes edades, 13 meses después de la última inoculación primaria.*

Número de niños sometidos a las pruebas	Edad (meses)	Porcentaje con titulaciones de	
		0,003 de unidad o más	0,03 de unidad o más
121	<3	69	42
49	3-5	80	55
36	6+	100	75

* Basada en datos de Christie y Peterson (7).

fuerzo, respondieron todos rápidamente a los dos toxoides, y, seis meses más tarde, todos los niños tenían más de 0,1 de unidad de antitoxina diftérica y más de 0,05 de unidad de antitoxina tetánica. Estas pruebas sugieren que, si se administran 3 dosis para la inmunización primaria en niños de más de 6 meses de edad, una considerable proporción seguirá teniendo, 3 años más tarde, titulaciones de antitoxina de las consideradas efectivas, pero si se administran únicamente 2 dosis, los niveles de antitoxina diftérica y tetánica descienden con más rapidez.

INMUNIDAD CONTRA LA PERTUSSIS

Los datos relativos a los niveles de antitoxina en el suero se pueden interpretar, razonablemente, como indicación de inmunidad contra la difteria y el tétanos. En cuanto a la pertussis, no hay pruebas satisfactorias de que el nivel de los anticuerpos mensurables—aglutininas, hemaglutininas o anticuerpos de fijación del complemento—tenga relación alguna con la inmunidad contra la enfermedad. Es más; las pruebas

basadas en los cálculos de anticuerpos pueden conducir a conclusiones inaceptables. Miller, Humber y Dowrie (26) y Miller y Ryan (27) no se sintieron satisfechos con la producción de aglutininas después de la aplicación de dos dosis de un antígeno triple o de dos dosis de antígeno triple con una inyección intermedia de 20.000-30.000 millones ó 40.000-60.000 millones de *H. pertussis*. Peterson y Christie (7, 29) llegaron a la conclusión de que 80.000 millones de *H. pertussis* adsorbida en hidróxido de aluminio no son suficientes para producir una inmunidad óptima en ningún grupo de edades. Es difícil definir la inmunidad óptima, pero en unos estudios hechos por el Consejo Británico de Investigación Médica (13) se observó que 60.000 millones de *H. pertussis*, sin un portador mineral, administrado en tres dosis divididas, redujeron de un 85 % a un 10 % el coeficiente de ataques secundarios en niños expuestos a hermanos infectados, manifestándose un ataque benigno en un 70 % de los que dieron muestras de síntomas de la enfermedad. En consecuencia, el cálculo de inmunidad contra la pertussis debe basarse, por el momento, en los resultados de los estudios de campo.

Bell (3) comprobó que el coeficiente de ataques en 407 niños, de 2 a 23 meses de edad, a los que se habían administrado 2 dosis de TPA y vacuna antipertúsica, era del 12 %, mientras que, en 385 niños del mismo grupo de edades, a los que se administró solamente TPA, fué del 41 %. Kendrick (20) inoculó a 1.326 niños, de 6 meses a 5 años de edad, una dosis de vacuna antipertúsica sencilla seguida, una semana más tarde, de una dosis de TPA y vacuna antipertúsica; la dosis de antígenos combinados se repitió 4 semanas después. Los niños fueron observados después de la inoculación, y la tasa de ataques en el grupo vacunado fué de 1 por cada 100 niños por año, mientras que en un grupo de 1.511 testigos no vacunados fué de 10 por cada 100 niños por año. Simon y Craster (35) administraron 2 dosis de TPA y 10.000 millones de *H. pertussis*, a intervalos de 1 ó

2 meses, a 840 niños de 6 meses a 5 años de edad. Dichos investigadores comprobaron—principalmente mediante el examen de los registros de notificaciones—que, de 11 niños vacunados y expuestos a infección en el hogar, 4 sufrieron un ataque, mientras que, entre 29 niños no vacunados y expuestos a infección en la misma forma, los atacados fueron 26. Estos tres estudios, en particular el de Bell, que satisfizo los requisitos más rigurosos en cuanto a estudios estrictamente controlados, indican que la combinación de TPA con antígeno pertúsico reduce la incidencia de la pertussis en los individuos vacunados. No se determinó si los antígenos mixtos son tan eficaces como pudiera haberlo sido la vacuna antipertúsica administrada exclusivamente.

INTERFERENCIA ENTRE ANTIGENOS

Aunque los trabajos aquí estudiados mostraron que el fenómeno de interferencia descrito por observadores anteriores tiene menor importancia práctica que la que se le atribuyó en un principio, se deben examinar ahora los cuidadosos experimentos hechos en cobayos por Barr y Llewellyn-Jones (2) y de los que estos investigadores dieron cuenta recientemente. Mediante estos ensayos mostraron que, cuando unos cobayos inmunizados ya contra la difteria, se inmunizaron con una combinación profiláctica diftérico-tetánica, la reacción al componente tetánico se redujo significativamente. La reducción se pudo compensar, hasta cierto punto, incrementando la dosis de toxoide tetánico, pero la reacción siguió siendo menor en medida considerable que la de los cobayos no inmunes a la difteria. La disminución en la respuesta de antitoxinas no se evidenció en los casos en que, a cobayos previamente inmunizados contra la difteria, se les administró primero una inyección de toxoide tetánico solo y, más tarde, una inyección de toxoides mixtos. Sin embargo, al administrar en primer lugar una inyección de toxoides mixtos, seguida de una inyección de toxoide sencillo, la disminución resultante en la respuesta fué del mismo orden que la

obtenida después de dos dosis de toxoides mixtos. En una serie de experimentos con vacuna TAB y toxoide tetánico se obtuvieron resultados similares.

Estos resultados, obtenidos en animales, no se pueden aceptar inmediatamente como prueba de lo que ocurre en el hombre, ni sabemos todavía si las mezclas de toxoide diftérico y toxoide tetánico con vacunas antipertúsicas actuará en la misma forma que las mezclas de TAB y toxoide tetánico. Sin embargo, el trabajo de Barr y Llewellyn-Jones pone de manifiesto la urgente necesidad de emprender nuevos estudios. Si los hallazgos de dichos investigadores se confirman en niños, será preciso poner considerable cuidado en la mezcla de antígenos, especialmente si éstos se utilizan en dosis de refuerzo o en niños que tengan una inmunidad parcial a un antígeno. Si, por ejemplo, después de la inmunización primaria con toxoides mixtos, la inmunidad contra el tétanos se extingue más rápidamente que la inmunidad contra la difteria, el efecto de una dosis de refuerzo mixta pudiera originar una rápida y plena respuesta de antitoxina diftérica, lo que podría cerrar el paso a la reacción al componente del toxoide tetánico. Por otra parte, si se administrasen antígenos mixtos para reforzar la inmunidad contra la difteria y para servir como la primera dosis en la inmunización primaria contra el tétanos, la respuesta de antitoxina diftérica pudiera cerrar el paso a la reacción al toxoide tetánico. El empleo de toxoide en la vacuna antipertúsica podría conducir a consecuencias similares.

Resumiendo lo dicho hasta ahora, existen considerables pruebas de que los antígenos mixtos serán de utilidad en futuras campañas de inmunización. Pero es preciso emprender investigaciones extensas y cuidadosamente controladas, en el hombre y en los animales, para llegar a determinar en definitiva el valor de tales mezclas. Es preciso estudiar el problema de la interferencia, la duración de la inmunidad con antígenos simples y mixtos, las cantidades relativas de antígeno que se requieren para originar res-

puestas equilibradas de anticuerpos y las dosis, y los intervalos entre las dosis, para la inmunización primaria. Se necesitan en especial más datos acerca de los intervalos de las dosis de refuerzo, así como sobre la importancia de la interferencia cuando se utilizan antígenos mixtos para este propósito. Aunque muchos de estos estudios se pueden realizar por medio de exámenes serológicos, la evaluación del componente de la pertussis tiene que depender todavía de pruebas de campo controladas, hechas en niños que puedan hallarse expuestos a infección.

REACCIONES DE LOS ANTIGENOS MIXTOS

Es difícil obtener datos de garantía sobre la incidencia de las reacciones benignas, locales o generales, por ser muy pocas las comparaciones adecuadas que se han hecho hasta ahora entre diferentes antígenos. Pero hay acuerdo general en que las mezclas de antígenos no adsorbidos causan menos reacción local que las mezclas de antígenos adsorbidos. Sauer, Tucker y Markley (33) recomendaron, por esta razón, el empleo de mezclas sencillas, con preferencia a las adsorbidas. Miller y Ryan (27) observaron que el 0,3% de las inyecciones de un toxoide diftérico-tetánico adsorbido en hidróxido de aluminio, mezclado con vacuna antipertúsica, fueron seguidas de la aparición de abscesos estériles, y Peterson y Christie (7, 29) dieron cuenta de haberse producido alrededor de 12 abscesos o nódulos persistentes en un total de 6.000 inoculaciones. Butler (comunicación personal, 1954) encontró que, de 170 inoculaciones subcutáneas con antígeno diftérico-pertúsico adsorbido en fosfato de aluminio, hechas a niños de menos de un mes, 14 fueron seguidas de abscesos estériles, mientras en 200 inoculaciones de antígeno diftérico-pertúsico sencillo sólo se produjo un absceso. En niños de más de un mes, de 214 inoculaciones con antígenos adsorbidos 9 se tradujeron en abscesos, mientras 426 inoculaciones con antígeno mixto no adsorbido no originaron absceso alguno. Hutchison (18) observó que el 3% de 450 inyecciones de un antígeno

diftérico-pertúsico no adsorbido, que contenían 10.000 millones de microorganismos por ml., determinaron, en el término de 48 horas, unas áreas rojizas y unas tumefacciones de menos de 20 mm. de diámetro, mientras el 17 % de 449 inoculaciones de un antígeno similar, que contenía 20.000 millones de microorganismos por ml., tuvieron como secuela reacciones locales de diámetro similar y otro 1,5 % originó reacciones de mayor tamaño. Esto tiende a confirmar la impresión de que las reacciones con mezclas no adsorbidas se deben principalmente al componente bacterial del antígeno mixto. Es probable que las reacciones a antígenos mixtos no adsorbidos sean similares a las obtenidas utilizando únicamente vacuna antipertúsica no adsorbida. Sin embargo, incluso con antígenos mixtos diftérico-pertúsicos adsorbidos, el grado de reacción local ha sido rara vez suficiente para que los padres se decidieran a impedir que se completase el curso de las inyecciones. Con todo, en igualdad de condiciones, es lógico preferir el antígeno que motiva menores trastornos locales o generales.

COMPLICACIONES ORIGINADAS POR LOS ANTIGENOS MIXTOS

Ningún procedimiento de inmunización se encuentra enteramente libre del riesgo de remotas secuelas. En los últimos años, las complicaciones neurológicas han sido objeto de numerosos informes. Durante los años de la guerra recibió destacada atención la radiculitis de los soldados inoculados con vacunas o sueros, pero, en la actualidad, los problemas que recaban mayor atención son los relativos a las convulsiones y encefalopatías subsiguientes a la vacunación antipertúsica y a la asociación, notificada por varios investigadores, entre la inoculación y la poliomiелitis determinante de la parálisis del miembro inoculado.

Convulsiones y encefalopatía

Byers y Moll (6), Toomey (36), y Anderson y Morris (1) han mostrado que, un niño inoculado únicamente con vacuna antipertú-

sica o con una vacuna mixta que contenga *H. pertussis*, puede presentar convulsiones en algunos casos, y sufrir lesiones cerebrales graves y permanentes. Pero casos así deben de ser sumamente raros, y hay pocos inmunólogos o pediatras que consideren que no se debe vacunar a los niños sanos por temor a dicho peligro. Existen algunas diferencias de opinión en cuanto a la vacunación de niños con antecedentes personales o familiares de epilepsia, convulsiones, hidrocefalia y trastornos similares. A juicio de Melin (25) los niños que sufren desórdenes convulsivos debieran ser vacunados, porque el riesgo subsiguiente a la vacunación parece ser menor que el posterior a un ataque de pertussis. En las pruebas de vacunación contra la tos ferina efectuada por el Consejo de Investigación Médica de la Gran Bretaña, se decidió, tras la publicación del informe de Byers y Moll (6), que los niños con una historia personal o familiar de lesiones cerebrales no debían ser vacunados. Como el caso descrito por Anderson y Morris (1) se dió en un niño que tres meses antes había sufrido una hemiplegia pasajera—probablemente debida a encefalitis producida por parotiditis—, se decidió también no inyectar a los niños que tuvieran antecedentes definidos de encefalitis y posponer la vacunación de los que se estuvieran reponiendo de infecciones virales específicas, así como la de aquellos niños considerados susceptibles que estuvieran expuestos a tales infecciones y se hallasen dentro del período de incubación de éstas. Igualmente se consideró razonable no inyectar a todo niño que hubiera sido vacunado contra la viruela dentro del mes anterior. En las pruebas actuales, se está tratando de recopilar datos sobre la incidencia y gravedad de las convulsiones en los 20.000-30.000 niños a que alcanzan los estudios complementarios de observación, y se confía en obtener datos sobre la relación que pueda haber entre las convulsiones y los intervalos de las inoculaciones. Por el momento, tal vez convenga limitar la vacunación a niños que se encuentren en buen estado de salud y que no tengan antece-

dentes personales o familiares de lesiones cerebrales, pues si se presentaran casos de encefalopatía en niños con una historia así, las madres de los niños sanos pudieran oponerse a la vacunación de éstos.

LA POLIOMIELITIS Y LA INOCULACION DE ANTIGENOS MIXTOS

Desde que McCloskey (22) y Geffen (11) observaron que una considerable proporción de niños atacados de poliomielitis paralítica habían recibido una inoculación de toxoide diftérico, vacuna antipertúsica, o de una mezcla profiláctica—frecuentemente en el miembro paralizado—dentro del mes anterior a la manifestación de los síntomas, se han presentado diversos informes confirmando la relación entre el tiempo y el lugar. Grant (12) y Geffen (11) estimaron que las pruebas obtenidas en Inglaterra indicaban que la relación era muy evidente cuando se empleaban antígenos mixtos adsorbidos. Un comité del Consejo de Investigación Médica ha realizado nuevas observaciones, pero éstas no se han publicado todavía. Puede ser significativo el hecho de que los antígenos mixtos adsorbidos hayan dejado de estar en boga en Inglaterra y que Rhodes (31), en un detenido estudio sobre casos paralíticos y no paralíticos de poliomielitis, no consiguiera observar ninguna relación entre la inoculación y la parálisis en las epidemias ocurridas en el Canadá, país en el que es corriente el empleo de los antígenos mixtos no adsorbidos. Es manifiesta la necesidad de obtener más elementos de juicio sobre la relación entre la poliomielitis y el empleo de antígenos, simples o mixtos, con o sin portadores minerales; igualmente, deben evaluarse de algún modo los riesgos existentes. Por el momento, se deben poner en práctica las recomendaciones de la Conferencia de Jefes de Laboratorios Productores de Vacunas Antidiftéricas y Antipertúsicas (38), organizada por la Organización Mundial de la Salud. La Conferencia recomendó que la inmunización y vacunación prosigan normalmente durante la temporada de poliomielitis, salvo en los casos de epidemias graves, en

los que se deben suspender temporalmente en la localidad afectada. Cuando la incidencia de poliomielitis no revista proporciones alarmantes, debe continuar la inmunización, pero conviene prescindir del empleo de antígenos mixtos adsorbidos.

RECOMENDACIONES PROVISIONALES PARA EL USO DE LOS ANTIGENOS MIXTOS

A pesar de las múltiples cuestiones pendientes aún de solución, en cuanto a las ventajas y desventajas de los antígenos simples y mixtos, no hay duda de que estos últimos se seguirán utilizando en creciente escala. La importancia relativa de la difteria, del tétanos y la pertussis varía de unos a otros países, por lo que un plan para el empleo de antígenos mixtos en un país no resultaría necesariamente adecuado para otro. Así, por ejemplo, el año 1952 no hubo en Inglaterra más que tres casos de difteria, ninguno de ellos mortal, en niños de menos de 1 año de edad. Como la inmunización contra la difteria es menos eficaz en los seis primeros meses de vida—durante los que algunos niños pueden tener todavía antitoxina materna residual—que en los segundos seis meses, y como la experiencia de la Gran Bretaña ha mostrado que la difteria se puede controlar mediante la inmunización primaria hacia fines del primer año de vida, administrando luego una dosis de refuerzo hacia los 5 años, no hay razón, para cambiar el actual plan británico de inmunización antidiftérica. Por otra parte, en 1951, de 273 defunciones por tos ferina ocurridas en Inglaterra y País de Gales en niños de menos de un año, 158 (58%) fueron de niños menores de 6 meses, y 87 de ellas (32% del total), de niños de menos de 3 meses. Aunque la inmunización contra la pertussis sea menos eficaz en niños de muy poca edad, parece haber razones para proceder a una inmunización temprana, aunque es difícil determinar cómo podría hacerse lo bastante pronto para evitar la mayoría de las defunciones de niños de menos de tres meses de edad. Quizás las razones para la inmuni-

zación temprana no sean tan fuertes como parece a primera vista. El autor de este artículo ha mantenido que, en las familias en que los niños mayores se encuentran inmunizados, el infante de menos de un año, que sería el que, con más probabilidad estaría expuesto al contagio por parte de un hermano mayor, estará protegido contra la exposición; por otra parte, niños inmunizados que han sufrido ataques benignos y a veces casi inadvertidos, han originado en algunos casos la infección, con serios resultados, de hermanos menores no protegidos. Hoy día no existe en la Gran Bretaña ninguna colectividad que se encuentre bien protegida contra la tos ferina, y cuando se consiga un alto grado de inmunización con antígenos eficaces es posible que se erradique la pertussis, como se ha erradicado la difteria. Sin embargo, esto es mera suposición, y durante algún tiempo los niños de menos de 6 meses seguirán expuestos a la enfermedad.

En la Gran Bretaña el tétanos es una enfermedad rara. Hay unas 80 defunciones anuales, de las que, alrededor de 30, corresponden a niños de menos de 15 años, 3 de los cuales suelen ser recién nacidos (8). Si se administraran dosis de refuerzo, la inmunización antitetánica evitaría la mayor parte de las defunciones de niños y, sin duda, reduciría el número de defunciones entre las personas mayores. Si se pudiera idear un sistema de registro que facilitara a los médicos de medicina general y al personal de los hospitales encargado de los accidentes, informes sobre el estado de inmunización de las personas lesionadas, la inmunización activa reduciría también el empleo de antitoxina tetánica y en ello podría consistir su valor principal.

Sin embargo, lo más importante para todos los países es ver si las ventajas de administrar los 3 antígenos simultáneamente a niños de menos de 6 meses—cosa que es necesaria por la mortalidad que origina la pertussis en los primeros meses de la vida—superan a las desventajas. Ya se han expuesto, en líneas generales, las investigaciones realizadas para dilucidar esta cuestión, pero

cabe preguntar si, en la medida de los actuales conocimientos, sería posible obtener mejores resultados administrando distintas combinaciones de antígenos a diferentes edades. Por ejemplo se podrían hacer estudios sobre la eficacia de administrar 3 dosis de antígeno mixto, pertúsico-tetánico, a los 2, 3 y 4 meses o a los 3, 4 y 5 meses; toxoide diftérico adsorbido, únicamente a los 7 y 8 meses; y una dosis de refuerzo de antígeno pertúsico-tetánico, a los 11 ó 12 meses. Siempre que no hubiera interferencia del toxoide tetánico con la potencia del antígeno pertúsico, este plan aseguraría una temprana protección de los niños contra la pertussis y, además, la inmunización antidiftérica se efectuaría a la edad en que, como es sabido, la reacción de antitoxinas es buena y muy duradera. También aseguraría el refuerzo de la inmunidad contra el tétanos y la pertussis en el primer año de vida, cosa generalmente reconocida como necesaria, y tendría la ventaja, importante en algunos países, de que no serían necesarias inoculaciones entre el final del primer año de vida y el ingreso en la escuela a los 5 años de edad. Al ingresar el niño en la escuela habría que reforzar su inmunidad contra 3 de las enfermedades. Si, tras la correspondiente investigación, se comprobara que la interferencia de las respuestas antigénicas es más importante en la práctica de lo que sugieren los estudios de Barr y Llewellyn-Jones (2), se podría aplicar una dosis de refuerzo de un antígeno mixto triple, convenientemente integrado; en caso contrario, habría que administrar por separado uno de los antígenos o todos ellos.

Suponiendo que el antígeno triple se pudiera utilizar para inyecciones de refuerzo, habría que administrar un total de 7 inyecciones en los primeros 5 años. Esto es bastante parecido a la práctica establecida en los países en que se están utilizando actualmente los antígenos triples. En el Canadá, por ejemplo, se recomiendan 4 inyecciones (incluyendo una dosis de refuerzo a los 6 meses de edad) para la inmunización primaria, y 3 dosis de refuerzo antes de que el

niño ingrese en la escuela, lo que representa un total de siete inyecciones. M. Greenberg (17) ha recomendado que, en Nueva York, se administren dosis de refuerzo de antígeno triple cada 3 años, con lo que se necesitarían por lo menos 6 inyecciones antes de que el niño llegase a los 6 años de edad.

Hay que subrayar, sin embargo, que estas sugerencias sólo se presentan como tema de discusión, y que un plan de esta clase no se debe poner en práctica sino después de haber

realizado estudios experimentales en animales y en niños, especialmente en lo que se refiere a las reacciones de anticuerpos a cada uno de los componentes de un antígeno mixto usado para reforzar la inmunidad. Por último, tanto si se emplean antígenos simples como mixtos, la inmunidad contra la difteria, y contra el tétanos—donde se practica la inmunización contra éste—se debe reforzar entre los 9 y los 11 años de edad, antes de que el niño salga de la escuela.

REFERENCIAS

- (1) Anderson, I. M. y Morris, D.: *Lancet*, 1:537, 1950.
- (2) Barr, M. y Llewellyn-Jones, M.: *Brit. Jour. Exp. Path.*, 34:12, 233, 1953.
- (3) Bell, J. A.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 137:1009, 1276, 1948.
- (4) Bordet, J.: *Brux.-Med.*, 16:503, 1936.
- (5) Bousfield, G.: *Lancet*, 1:1100, 1949.
- (6) Byers, R. K. y Moll, F. C.: *Pediatrics*, 1:437, 1948.
- (7) Christie, A. y Peterson, J. C.: *Am. Jour. Dis. Child.*, 81:501, 1951.
- (8) Conybeare, E. T., y Logan, W. P. D.: *Brit. Med. Jour.*, 1:504, 1951.
- (9) Fleming, D. S.: *Am. Jour. Med. Sci.*, 217:345, 1949.
- (10) Fleming, D. S.; Greenberg, L., y Beith, E. M.: *Canad. Med. Assn. Jour.*, 59:101, 1948.
- (11) Geffen, D. H.: *Med. Offr.* 83:137, 1950.
- (12) Grant, J.: *Brit. Med. Jour.*, 2:66, 1953.
- (13) Great Britain, Medical Research Council *Brit. Med. Jour.* 1:1463, 1951.
- (14) Great Britain, Public Health Laboratory Service: *Monthly Bull. Minist. Hlth.: Lond.*, 13:127, 1954.
- (15) Greenberg, L., y Fleming, D. S.: *Canad. Jour. Pub. Health*, 38:279, 1947.
- (16) Greenberg, L., y Fleming, D. S.: *Canad. Jour. Pub. Health*, 39:131, 1948.
- (17) Greenberg, M.: *Jour. Am. Med. Wom. Assn.*, 6:385, 1951.
- (18) Hutchison, A.: *Med. Offr.*, 87:268, 1952.
- (19) Kendrick, P. L.: *Am. Jour. Pub. Health*, 32:615, 1942.
- (20) Kendrick, P. L.: *Am. Jour. Hyg.*, 38:193, 1943.
- (21) Iedingham, J. C. G.: *Brit. Med. Jour.*, 2:841, 1939.
- (22) McCloskey, B. P.: *Lancet*, 1:659, 1950.
- (23) MacLean, I. H., y Holt, L. B.: *Lancet*, 2:581, 1940.
- (24) Mathieson, D. R.: *Jour. Bact.*, 43:81, 1942.
- (25) Melin, K. A.: *Jour. Pediat.*, 43:652, 1953.
- (26) Miller, J. J., jr.; Humber, J. B., y Dowrie, J. O.: *Jour. Pediat.*, 24:281, 1944.
- (27) Miller, J. J., jr., y Ryan, M. L.: *Pediatrics*, 1:8, 1948.
- (28) Ordman, D., y Grasset, E.: *Jour. Hyg. (Lond.)*, 46:177, 1948.
- (29) Peterson, J. C., y Christie, A.: *Am. Jour. Dis. Child.*, 81:483, 1951.
- (30) Ramón, G.: *Ann. Inst. Pasteur*, 40:1, 1926.
- (31) Rhodes, A. J.: *Canad. Med. Assn. Jour.*, 68:107, 1953.
- (32) Sauer, L. W., y Tucker, W. H.: *Am. Jour. Pub. Health*, 32:385, 1942.
- (33) Sauer, L. W.; Tucker, W. H., y Markley, E.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 125:949, 1944.
- (34) Schütze, H.: *Lancet*, 2:192, 1940.
- (35) Simon, H., y Craster, C.: *Jour. Med. Soc. N. J.*, 38:461, 1941.
- (36) Toomey, J. A.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 139:448, 1949.
- (37) Volk, V. K.; Top, F. H., y Bunney, W. E.: *Am. Jour. Pub. Health*, 43:821, 1953.
- (38) Organización Mundial de la Salud: *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.*, 61, 1953.

THE USE OF MIXED DIPHTHERIA-PERTUSSIS-TETANUS ANTIGENS (*Summary*)

Ramon, in 1926, was the first to mix a toxoid with a bacterial antigen. As a result of his studies, soldiers in the French army have been inoculated with a mixed diphtheria-TAB antigen since 1931

and with diphtheria-TAB-tetanus antigen since 1934. In 1940 the administration of mixed tetanus and diphtheria toxoids was made compulsory in France for all children reaching 1 year of age.

Bordet, in 1936, suggested the addition of diphtheria toxoid to pertussis vaccine. The idea was seconded by Ledingham in 1939. Mixed antigens are now widely used, especially in North America. A re-assessment of the situation is timely, although it is not yet possible to reach final conclusions on the place of these antigens in immunization campaigns.

The advantages of mixing the antigens are the reduction in the number of injections with a consequent simplification of administrative problems and the reduction of the cost of mass campaigns. Moreover, the evidence from studies in man and animals suggests that in primary immunization—in two doses—the efficacy of plain diphtheria or tetanus toxoid is generally enhanced when mixed with pertussis vaccine or TAB. The potency of adsorbed toxoids is neither increased nor decreased.

Most recent studies have been made with "triple antigens" (diphtheria-tetanus-pertussis), in which the diphtheria and tetanus components have been adsorbed. It does not appear that mixing the toxoids interferes with the antitoxin response to each antigen in children who are being primarily immunized. Little information is available on the duration of antitoxin immunity. Recent studies suggest that, provided three doses are given for primary immunization in children over 6 months of age, a substantial proportion will still have what are considered to be effective antitoxin titres three years later, but that after two doses both diphtheria and tetanus antitoxin levels fall more rapidly.

While the information based on serum antitoxin levels can reasonably be taken to give some indication of immunity to diphtheria and tetanus, with pertussis there is no satisfactory evidence that the level of the measurable antibodies—agglutinins, hemagglutinins, or complement-fixing antibodies—is related to immunity to the disease. At the present time the assessment of immunity to pertussis must therefore be based on the results of field studies.

Studies are required on the problems of interference between antigens in the mixture, duration of immunity with mixed and separate antigens, relative amounts of antigen required to give balanced antibody responses, the spacing of doses for primary immunization, and time intervals for reinforcing doses and the importance of interference when mixed antigens are used for this purpose. Though many of these studies can be

made by means of serological examinations, the evaluation of the pertussis component must still depend on controlled field trials in children.

No immunization procedure is entirely free from the risk of sequelae. At present the problems which occupy most attention are the occurrence of convulsions and encephalopathies after pertussis vaccination and the reported association between inoculation and poliomyelitis, at times with paralysis of the inoculated limb. So long as the relation between inoculation and encephalopathy is not clarified, it is preferable to confine vaccination to children who are fit and well and to exclude those who have a personal or family history of cerebral lesions. As regards the danger of paralytic poliomyelitis, the World Health Organization Conference of Heads of Laboratories producing Diphtheria and Pertussis Vaccines recommended that immunization and vaccination should normally be continued during the poliomyelitis season, except in the presence of serious epidemics, when all immunization and vaccination should be temporarily suspended in the locality. Where the incidence of poliomyelitis was not of alarming proportions, immunization should continue but the use of mixed adsorbed antigens should be discouraged.

Despite the many unanswered questions, there is no doubt that mixed antigens will continue to be used on an increasing scale. The relative importance of diphtheria, tetanus, and pertussis varies from one region to another and each country will adopt the plan suitable to its own conditions.

The main question in all countries is whether the advantages of giving all three antigens simultaneously to children under 6 months of age, which is necessary because of the mortality from pertussis in the first few months, outweigh the disadvantages. It might be asked whether better results might not be obtained by giving different combinations of antigens at different ages, such as three doses of mixed tetanus-pertussis antigen at 2, 3, and 4 or 3, 4, and 5 months, adsorbed diphtheria toxoid alone at 7 and 8 months, and a reinforcing dose of tetanus-pertussis antigen at 11 or 12 months. Provided the tetanus toxoid did not interfere with the potency of the pertussis antigen, this plan would ensure that children were protected against pertussis early, and that diphtheria immunization was carried out at the age when the antitoxin response is known to be good and long-lasting. It would also ensure that both

tetanus and pertussis immunity were reinforced in the first year of life. It would, moreover, have the advantage that no inoculations would be required between the end of the first year of life and 5 years of age. At school entry immunity to all three diseases would have to be reinforced,

either in the mixed form, if after investigation interference between antigenic responses were found to be insignificant, or separately. Whether mixed or separate antigens are employed, immunity to diphtheria and to tetanus should be reinforced between 9 and 11 years of age.