

TRABAJOS DE INGRESO

La Profilaxis Moderna de la Difteria, según el estado actual de nuestros conocimientos

POR EL DR. SALVADOR ITURBIDE ALVIREZ

DECRETO:

Primero.—Es obligatoria la aplicación de las pruebas de Schick y de Dick para los alumnos que concurran a los jardines de niños y escuelas primarias, elementales y superiores, dependientes de la Federación. Al efecto, se exigirá a los padres o tutores que inscriban a sus hijos o pupilos en las escuelas oficiales, la presentación del certificado que compruebe que los menores han sido sometidos a las pruebas correspondientes por los Médicos del Departamento de Salubridad, del Servicio Higiénico Escolar de la Secretaría de Educación, como auxiliar del Servicio Sanitario Federal o por los particulares, con títulos debidamente registrados en el Departamento de Salubridad.

Segundo.—Cuando los padres o tutores no presenten en el momento de la inscripción, el certificado de haber sido practicadas en sus hijos o pupilos las pruebas de que habla el párrafo anterior, serán sometidos a ellas en la escuela, y por los Médicos del Servicio Higiénico Escolar de la Secretaría de Educación, quienes aplicarán asimismo el tratamiento preventivo en su caso.

Tercero.—Cuando resulte positiva la reacción en la prueba de Schick, se procederá a la inmunización activa del paciente contra la difteria, aplicándole el tratamiento preventivo que corresponde, o sea la inyección de la mezcla de toxina-antitoxina diftérica u otra equivalente a juicio del Departamento. Seis meses después de la última inyección volverá a someterse al menor a la prueba de Schick, y si resultare nuevamente positiva se repetirá el tratamiento por una vez más.

Transitorio. Este decreto entrará en vigor tan luego como sea publicado en el Diario Oficial.

Número 29 del Diario Oficial, correspondiente al 4 de diciembre de 1296.

De verdadera actualidad, no sólo en México con motivo del Decreto Presidencial que antecede, sino en todo el Mundo Científico, por los estudios de Ramon, me he permitido traer a la consideración de la docta Academia Nacional de Medicina el interesante tema de la profilaxis moderna de la difteria.

De buena gana deseaba presentar un numeroso contingente de observación y experimentación personales, pero tanto la dificultad para conseguir alguno de los productos inmunizantes, cuanto los naturales temores para procedimientos que hasta hace muy poco no habían sido aceptados como verdades científicas, así como la falta de tiempo para ello necesario, me obligan, muy a mi pesar, a traer exclusivamente el mayor acopio de datos que he podido obtener para fundar mis conclusiones.

Este trabajo, que no tiene otro mérito que el de actualidad, si mérito es, dada la desconfianza y aún franca reprobación que el público de México, al decir de la Prensa, ha dado a las disposiciones sanitarias relativas, me permite cumplir con una prescripción reglamentaria en vigor.

Puede citarse la difteria como ejemplo entre las enfermedades mejor estudiadas, mejor conocidas y de las que han sacado el mayor provecho de la Biología.

Conocida desde la más remota antigüedad, durante muchos años formó parte del grupo de las «anginas gangrenosas y pestilenciales», grupo poliformo en el que figuraban diversas clases de anginas graves, hasta que Hope, en 1765, al separar el crup y la angina maligna de ese grupo, demostraba que en ninguna manera iban acompañados de procesos gangrenosos. No fué, sin embargo, sino años después cuando Samuel Bard, Bretonneau Trousseau le otorgaron autonomía, señalando a la difteria como entidad patológica definida. Un siglo más tarde, en 1883, Klebs descubrió el germen productor de la difteria, y en 1887, Loeffler realizó su cultivo. Siguen los años de 1888 y 1889 y Roux y Yersin preparan toxina diftérica, comprobando que con ella se puede determinar en animales de laboratorio diversas manifestaciones de la enfermedad, especialmente del género de las parálisis. Paralelamente a estos estudios, Behring en 1890 descubre que el suero de los animales tratados por la toxina diftérica e indemnes para la enfermedad, contiene sustancias antitóxicas, y este descubrimiento dió origen a la seroterapia antidiftérica, creada a partir del interesante trabajo presentado por Roux al Congreso Médico de Budapest en 1894.

Conocida ya la enfermedad como entidad patológica, su etiología, sintomatología y tratamiento, faltaba aún adquirir el método que permitiera encontrar a los propensos a ella y hacerse del medio efectivo y práctico de

protegerlos. Esa labor quedaba reservada a Schick, Behring, Park, Zin-gher, Lévy, Renault y Ramon, cuyos nombres ilustres recoge la Historia de la Medicina, para consignarlos al lado de los de sus conspicuos predecesores.

A partir de los trabajos de Roux, todos los grandes centros biológicos comenzaron a producir antitoxina (suero anti-diftérico), producto que poco a poco se ha ido ganando la confianza del público, al reducir sensiblemente la mortalidad por la difteria. De entonces acá, el estudio del suero ha sido de lo más completo y se han dictado reglas precisas para su obtención, titulación y aplicación.

En efecto, del generalizado método de Erlich consistente en tratar a un caballo con toxina diftérica atenuada por el yodo, y en diluciones cada vez menores, hasta suministrarla pura y a dosis crecientes, alcanzando la de 250 centímetros cúbicos, se ha pasado en Norte América a la inmunización del animal por medio de la mezcla toxina-antitoxina aplicada en dos ocasiones anteriores a la ministración de toxina en estado de pureza, y en Francia, desde fecha muy reciente, M. Ramon, del Instituto Pasteur, elabora suero antidiftérico valiéndose de su ANATOXINA; de la que después nos ocuparemos. Los tres procedimientos dan sensiblemente el mismo volumen de suero antidiftérico, que contiene de 2 a 300 unidades antitóxicas por centímetro cúbico. El de Erlich expone al caballo a sufrir accidentes generales serios y aún mortales, y requiere tres meses para lograr la inmunización. El método americano reduce el tiempo a doce días, pero no pone al animal al abrigo de los mismos accidentes. El procedimiento francés prepara en tres semanas al caballo y descarta totalmente las consecuencias fatales y los trastornos generales que alteran la salud del animal. Asegura Ramon que inyectando simultáneamente a la anatoxina tapioca cocida ha visto reforzada la actividad del suero que prepara.

El viejo sistema de Erlich para dosificar el suero, mezclando in vitro dosis variables de toxina y antitoxina diluidas en suero fisiológico, para ser inyectadas a cuyes en busca de la neutralización que se caracteriza por la ausencia de reacción en el sitio inoculado, cede su lugar al novísimo método de Ramon, que consiste en buscar la floculación que se obtiene al mezclar toxina y antitoxina in vitro y que se presenta en un lapso de tiempo variable entre 2 a 6 y 8 horas, cuando se ha alcanzado la exacta neutralización. Este método descarta el gran consumo de cuyes, el coeficiente inseguro de apreciación personal y la introducción del reactivo animal, con sus grandes variaciones individuales.

La aplicación del suero antidiftérico reposa ahora sobre bases perfectamente establecidas y que no sólo tienen por objeto evitar los accidentes anafilácticos, sino también hacer más efectivo el tratamiento. Obrar pronto, fuerte y sostenidamente es la fórmula que responde a las necesidades de la enfermedad. Las vías sub-cutánea e intramuscular combinadas realizan esto último.

Ni la notoria mejoría de los procedimientos de elaboración y titulación del suero antidiftérico, ni la confianza y seguridad adquiridas en su manejo, ni la mayor delicadeza en los diagnósticos, han llegado a suprimir totalmente la mortalidad por la difteria, y menos a modificar su morbilidad. Actualmente mueren en Nueva York más de mil diftéricos entre los doce mil casos que por término medio se presentan. En todos los Estados Unidos durante el año de 1916 se registraron 520,000, de los que 19,000 fueron mortales. En Francia se dice que un 5% de los casos de difteria de mediana intensidad son mortales, y que en los graves la mortalidad sube al 20%. Rusia contó 10,000 muertes por difteria en 1910, y en Alemania se observan 15,000 anuales por término medio. En la ciudad de México, durante los años de 1916 a 1920 se presentaron 463 casos con una mortalidad de 249, y en los años de 1925 y 1926 se registraron por las autoridades sanitarias 130 y 107 casos respectivamente en el Distrito Federal, cuya mortalidad no he podido conocer.

Hasta aquí la profilaxis de la difteria se había quedado encerrada en los antiguos y generales moldes del aislamiento relativo e incompleto del enfermo, su tratamiento por el suero antidiftérico, y la desinfección del local por él ocupado durante la enfermedad y la de los objetos con los que tuvo contacto directo. Posteriormente, la introducción del suero antidiftérico en forma preventiva trazó nuevos horizontes, pero su aplicación ciega y limitada no resolvió el verdadero problema profiláctico.

Todos sabemos que no todo el mundo está igualmente expuesto a adquirir la difteria. Trousseau y Peter no consiguieron inocularse dicha enfermedad y esto movió al último a exclamar: «el factor más esencial en la aparición de la enfermedad es la susceptibilidad individual», idea perfectamente acorde con las nociones actuales de la inmunidad natural. Peter, también, hace 31 años que escribía que según el estado de salud del individuo puede hallarse el bacilo de la difteria en su garganta, sin enfermedad, con una angina ligera, o creando una toxina y determinando una difteria con desenlace fatal o parálisis graves. Comprendía en su exposición al sano portador de gérmenes, los casos llamados por Bauer y Borrien «difterias bacteriológicas» (formas larvadas o frustras, verdaderos hallazgos del laboratorio) y las formas francas de la enfermedad.

Estas nociones complican sin duda el problema de la profilaxis, pues

por una parte tenemos al sano portador del germen de Klebs-Loeffler, o al que, con una angina banal que cede a tratamientos no específicos insignificantes o que pasa desapercibida, se encargan de diseminar bacilos diftéricos, y por la otra, nos encontramos con sujetos aptos para recibir el germen y cuya receptividad desconocemos. ¿Qué va a hacer frente esos a factores el suero antidiftérico a título preventivo, cuando desconocemos la exposición al contagio, por ignorancia del portador o del enfermo? ¿Cómo saber quien carece de inmunidad natural hacia la difteria y por consiguiente está expuesto a contraerla?

Frente a tales problemas han surgido dos escuelas: una que proclama la vacunación activa de los individuos dotados de receptividad y la otra que recomienda el tratamiento eficaz y rápido de los enfermos, su aislamiento, la vacunación pasiva del ambiente familiar y la vacunación pasiva de los portadores de gérmenes. Para lo primero, el problema consiste en señalar a los individuos respectivos, problema resuelto felizmente a la fecha con la prueba de Schick. Para lo segundo, amén de no resolver la totalidad del problema (escapan los casos de difteria bacteriológica) la dificultad estriba en la imposibilidad de alejar durante mucho tiempo a los portadores, la carencia de lazaretos en número suficiente, la poca facilidad para descubrirlos y la falta de un medio eficaz para tratarlos. La lucha en el primer caso se concreta a poner al abrigo de la difteria a quien esté propenso a adquirirla, y en el segundo se endereza contra el germen. Es mi opinión que las dos escuelas deben ser combinadas, y si simultáneamente luchamos contra el germen y protegemos con eficacia al susceptible, llegaremos a la condición de que la difteria desaparezca y sólo sea conocida a través de las descripciones bibliográficas.

Desde 1913 y gracias a Schick, con la prueba que lleva su nombre, hemos podido juzgar de la receptividad individual a la difteria. Se trata de una intradermo-reacción de receptividad, caracterizada por la irritación local corrosiva del dermis, no comparable por lo tanto a la prueba de Von Pirquet que es una reacción anafiláctica.

Un sujeto inmunizado contra la difteria posee cierta cantidad de antitoxina específica que neutraliza la toxina que se le aplica, sin determinar la más insignificante reacción local. En cambio, en un sujeto nuevo, el contacto de la toxina diftérica sobre el dermis determina una verdadera quemadura, obrando químicamente como cáustico de acción comparable a la de cualquier corrosivo. Estos dos fenómenos constituyen el fundamento de la reacción de Schick. Para que un individuo pueda estimarse inmune contra la difteria, dice Otto, necesita tener por lo menos un treintavo de uni-

dad antitóxica por centímetro cúbico de suero sanguíneo. Ya con esta dosis no reaccionará ni localmente, ni con fenómenos generales, a la prueba de Schick. Cuando esa dosis sea menor, o no existan unidades antitóxicas, la reacción de quemadura local se verifica. En el primer caso decimos Schick negativo y en el segundo positivo. Fuera de estas reacciones, la prueba de Schick puede dar la pseudo-reacción o la reacción combinada. La primera significa una reacción local alérgica que tiene por causa la presencia de proteínas que acompañan a la toxina inyectada, provenientes de los bacilos diftéricos, y también a algunas de las sustancias del caldo que sirvió para la obtención de la toxina. Esta pseudo-reacción significa inmunidad de parte del sujeto que la presenta, porque la toxina es neutralizada por antitoxina preexistente. La segunda se obtiene cuando en el mismo individuo se presentan la reacción positiva y la reacción alérgica o pseudo-reacción, y significa no inmunidad de la persona que la da.

Un cuarentavo de la dosis mortal mínima de toxina es suficiente para la prueba de Schick. (Dosis mortal mínima, es la cantidad menor de toxina diftérica que inyectada a un cuy de 250 a 300 gramos de peso determina su muerte en 78 a 96 horas). Schick, por medio de una jeringa de Barthelmy inyecta la toxina en las mallas del dermis, y Kassowitz aconseja la cuti-reacción, calcando su técnica a Von Pirquet y operando con toxinas evaporadas en seco a 37° y después redisueltas en suero fisiológico y glicerina, toxinas suministradas por Krauss. Se asegura que la aplicación es más fácil y los resultados más sensibles.

Profusamente aplicada en todas partes, la reacción de Schick nos ha dado a conocer el gran número de individuos expuestos a la difteria. En Nueva York, Park y Zinher han efectuado 100,000 reacciones, obteniendo 15% positivas en niños mayores de tres años, 30% entre tres y seis meses y 60% entre niños de seis meses a tres años. Kolmer en 700 observaciones encuentra 80% negativas en recién nacidos y 66% positivas en niños de dos a cuatro años. Andrewes, médico inglés, señala 72% de reacciones positivas en niños de tres años. En España se encuentra una receptividad de 40 a 45% en niños menores de dos años, mayor a esa cifra entre los dos y cinco años, y disminuyendo grandemente a partir de esta última edad, Lereboullet, en Francia, encuentra sólo un 12% de receptivos entre adultos y adolescentes, llegando excepcionalmente a 15 y 20%, y un constante 80% entre la población infantil de las ciudades, bajando a 50% entre los niños en el campo. En Alemania Kassowitz observa 84% reacciones negativas en niños muy cerca del nacimiento y sujetos mayores de quince años, cifra que baja al 30% en niños de un año y más aún entre el segundo y el quinto años. En la ciudad de México, el Dr. Rojas Avendaño realizó 1603 observaciones entre alumnos de diversos asilos y escuelas oficiales,

obteniendo 816 positivas y 787 negativas, o sean 50.9% de las primeras. Sus pruebas se refieren a sujetos de cinco a catorce años, siendo pocos los casos inferiores a la primera y superiores a la última. En un pequeño grupo de observaciones en niños entre dos y cuatro años notó 69% de casos positivos.

Como si esas cifras tan significativas no fueran aún suficientes para reclamar el empleo de sistemas que permitan poner al abrigo de la difteria a tantos receptivos, aún debe señalarse el peligro que significa la vitalidad del bacilo de Klebs-Loeffler que conserva largo tiempo a pesar de los factores luz y desecación, lo incompleto del aislamiento de los enfermos secuestrados hasta antes de lo debido, la existencia de casos de difteria que pasan desapercibidos en ausencia de investigación bacteriológica, y, finalmente, el gran número de portadores de gérmenes. En una escuela, por ejemplo, se tendrán las mejores condiciones para la propagación de la enfermedad: un portador de gérmenes al lado de varios receptivos, o en otros términos, campos preparados y semilla lista, diseminándose con la saliva al hablar, escupir o bostezar, o contaminando útiles escolares que sirven para varios alumnos y que por mala y fatal costumbre se llevan a la boca.

De todo lo expuesto, se deduce la necesidad de un procedimiento vacunógeno que ponga al predispuesto en condiciones de resistir al contacto del germen. La preparación de una vacuna suficientemente eficaz y suficientemente desprovista de peligros ha sido, en efecto, la preocupación constante de los higienistas. No sólo ha surgido su necesidad como un caso especial de aplicación de la vacunoterapia perfectamente conocida y aplicada para varias enfermedades, sino también ha sido la consecuencia de muy curiosos datos de observación, que no me resisto a consignar.

Lereboullet y Joannon, tomando por punto de partida una pequeña epidemia de difteria en el Hospital des Enfants Malades de París, sujetaron a la prueba de Schick a los niños reclusos en la Sala de Crónicos Quirúrgicos del Dr. Broca, y observaron que el número de reacciones positivas era muy bajo, 22% entre los niños que llevaban vida sedentaria y vivían aislados del contacto de la calle, siendo mayor el número de refractarios a la difteria entre dos y cinco años, precisamente a la inversa de lo universalmente encontrado. Investigando el origen de estos fenómenos, notaron que la mayor parte de los niños refractarios estaban entre los que tenían más tiempo en el Hospital y no entre los de mayor edad, es decir, influía más la larga permanencia en la Sala que la edad, para disminuir la receptividad al padecimiento. Entre niños que llevaban más de un año de aislados, no encontraron una sola prueba positiva. Completando sus observaciones asistieron a la desaparición de reacciones positivas en quienes la habían presentado, a medida que se alargaba su permanencia en el

servicio del Profesor Broca, en tanto que ninguno de los Schick negativos se volvían positivos. Otro tanto ocurría en el Pabellón del Dr. Ombredanne, la Sala Archambault. Mientras se hacían estas observaciones, en la Sala Lannelongue aparecía la difteria, demostrando que el bacilo de Klebs-Loeffler continuaba viviendo en el Hospital. Los atacados eran exclusivamente los niños de corta permanencia anterior, entre uno a cuatro meses, y respetaba totalmente a los que tenían de seis meses en adelante de recluidos.

Dudley, en la Escuela Naval de Greewich, Inglaterra, refiere, observaciones similares y señala también que la proporción de reacciones positivas entre los cadetes navales crecía en sentido inverso a la estancia, sin que influyera en nada la edad del alumno.

De tan interesantes datos se ha deducido la existencia de una inmunización espontánea oculta contra la difteria, verificada entre los sujetos que han tenido oportunidad de adaptarse a la presencia del bacilo diftérico. En estos casos el germen ha obrado como antígeno, creando anticuerpos o antitoxinas y cesando por tanto de ser patógeno. Se ha verificado una difterización a pequeñas dosis, comparable a la tización que fué tema de actualidad hace varios años.

Corroboran las observaciones citadas otras no menos interesantes efectuadas por Vincet, Pilod y Zoeller, que al verificar en los campos militares de Belfort 2816 reacciones de Schick encontraron 47.6% positivas, explicando esta anomalía en el origen campesino de los soldados, y su falta de exposición a contactos con el bacilo de Klebs.

De allí que se haya acudido a la Ciencia, buscando el medio práctico de realizar lo que la Naturaleza se encarga de hacer imperfectamente y un poco al azar.

Los trabajos tendentes a obtener la inmunización por medio de la vacuna datan de muchos años atrás. Dzerjgowsky operando con animales, inoculaba bajo la piel pequeñas dosis de toxina diluida y colocaba simultáneamente un algodón impregnado de toxina en las fosas nasales. Opitz se valía de toxina exclusivamente inyectada y Potter empleó toxina atenuada por el calor, Petruschy, Wood, Reith, Fraser y Duncan emplearon bacilos muertos, y Bohme y Riebold bacilos diftéricos vivos y poco virulentos, Babés en 1895 y después Park y Smith. Groer y Kassowitz, usaron toxina atenuada y neutralizada parcialmente por antitoxina (suero antidiftérico) haciendo sus experimentos en animales, con resultados muy significativos. Opitz, Bauer y Vieber fueron los primeros en realizar la aplicación humana valiéndose de toxina atenuada por el yodo, pero no obstante de

conseguir un resultado positivo, ante la inminencia de determinar una intoxicación mortal limitaron sus experimentos, y los trabajos para inmunizar al hombre por medio de la toxina pura no fueron continuados.

En 1913 estudió Behring la inmunización humana contra la difteria, valiéndose de la aplicación de una mezcla de toxina y antitoxina diftéricas, con un exceso variable de la primera. Preparó dos mezclas, de la que una, la más fuerte, reservaba a los niños de corta edad menos sensibles a la toxina y reservaba la menos fuerte para la mayores. Diluida al vigésimo dicha mezcla, la aplicaba en inyecciones a dosis crecientes y renovadas cada dos o tres días, hasta llegar a determinar una reacción caracterizada por infiltración y enrojecimiento locales, de dos centímetros, que determinaba la dosis inmunizante. Esta dosis debía repetirse diez días después para asegurar los efectos de la inmunización.

Behring trató con este sistema en la ciudad de Magdeburgo a 633 niños en forma completa, 255 en forma reducida y 209 en forma insuficiente. De 1913 a 1920, en que la ciudad se vió atacada por la difteria en forma endemo-epidémica, se contó un 14% de niños enfermos entre los no vacunados, 4.6% entre los vacunados incompletamente y 3.3% entre los totalmente vacunados. En una aldea próxima a Magdeburgo hizo su aparición la difteria y atacó el 4.2% de los 304 inmunizados incompletamente y el 18% de los 1089 niños no inmunizados. En otra aldea también próxima, 6.7% de los niños no vacunados enfermaron al presentarse la difteria y sólo 1% de los vacunados. En fin, en una ciudad con endemia diftérica vacunó Behring el 12% de la población, especialmente los escolares, y la difteria se extinguió casi totalmente. En el conjunto de localidades vacunadas se contaron 70 familias cuyos niños fueron respetados por la difteria, aún dándose casos de enfermos entre los no vacunados que habitaban la misma casa. El resultado de sus trabajos lo presentó Behring al Congreso Médico reunido en Wiesbaden.

Si bien no llegó a proteger Behring absoluta y totalmente a sus vacunados contra la difteria, sí logró hacer bajar el índice de morbilidad y de mortalidad. En efecto, las defunciones en Magdeburgo correspondían al 02% entre los vacunados y más del triple entre los no vacunados.

Kassowitz siguiendo los trabajos de Behring, estimó necesario manejar con mayor prudencia la mezcla toxina-antitoxina y comenzaba su tratamiento con diluciones mayores que su predecesor, aumentando sus dosis hasta obtener la reacción de inmunización llamada de Kleischmidt-Viereck. Recomienda también utilizar una mezcla neutralizada y la aplicación de una sola inyección de la dilución al décimo profundamente en el triceps braquial. De un grupo de 22 niños que vacunó, 14 quedaron inmunizados a las cuatro semanas y tres más a las ocho semanas. Con una sola dosis de

dilución al décimo trató 23 niños y obtuvo en 20 la inmunización. Con dos décimos obtuvo 92% de éxitos, pero en algunos casos reacciones tan intensas como las que se obtienen con la vacuna antitifoidea.

Bachmann y de la Barrera emplearon en Buenos Aires la técnica de Behring, operando con diluciones al uno por cuarenta, por dieciseis, por cinco y finalmente con la mezcla no diluida. Aparecida la reacción de Kleischmidt repetían la dosis correspondiente diez días después. Encontraron inmunidad en el 65% de los sujetos tratados.

Las estadísticas de Behring y sus adeptos si bien satisfactorias, tienen un valor mucho menor del que a primera vista parece, porque han aplicado el procedimiento a sujetos de quienes han ignorado su receptividad a la difteria, y posiblemente entre ellos han figurado algunos naturalmente inmunes y esta cifra ha sido anotada entre los éxitos. Además, desconociéndose en absoluto las reacciones alérgicas puestas en claro con la prueba de Schick, probablemente al obtener la reacción de Kleischmidt se estimaron algunas pseudo-reacciones como testimonio de haberse alcanzado la dosis inmunizante, siendo muy posible también, que entre estos casos de reacción alérgica, se hayan contado los sujetos que enfermaban de difteria después de la vacuna. Por último, fuera de aquellos casos reales de inmunidad en que los vacunados quedaban indemnes cuando la difteria se presentaba en el lugar, esa inmunidad solamente apreciada a base de la busca de antitoxinas en el suero sanguíneo, por el incierto y complicado sistema de Roemer.

Park y Zingher en los Estados Unidos del Norte siguieron la técnica de Behring, valiéndose de una mezcla de toxina-antitoxina con exceso de la primera, pero más atenuada que la mezcla débil de Behring. Sus trabajos iniciados a partir de 1914 han contado con el poderoso adyuvante de la prueba de Schick, tanto para buscar a los receptivos, como para apreciar la inmunidad lograda, y con esto descartaron las causas de error anteriormente señaladas. Las primeras observaciones de Park se refieren a 4000 niños tratados, previa reacción de Schick positiva, estableciéndose en ellos la inmunidad de las tres a las doce semanas posteriores, y duraba ya tres años en la época en que Park relataba sus trabajos. Se presentó la inmunidad en el 80% de los niños que recibieron una dosis, 90% de los de dos dosis y 97% entre los de tres dosis. Expuestos a contraer la difteria dichos niños fueron respetados por la enfermedad. Fué tan alhagador el éxito de Park, que desde entonces se estableció obligatoria en Nueva York la vacunación antidiftérica.

Zingher, distinguido colaborador de Park, refiere que en una ciudad americana en que reinaba la difteria, entre 90,000 niños no examinados ni vacunados se presentaron 54 casos de difteria, en tanto que en otro

grupo de 90,000 sujetos a la prueba de Schick, de la que resultaron 60,000 negativas, sólo se dieron doce casos, y que entre 20,000 casos de reacción positiva vuelta negativa por el tratamiento preventivo, no se contó ningún caso de enfermedad. Asimismo cuenta haber tenido cuatro casos de no inmunización a pesar de las inyecciones, entre 8,200 niños de reacción positiva que fueron vacunados por él. Año por año ha podido seguir a los niños de las escuelas neoyorquinas que han sido vacunados, y valiéndose de la reacción de Schick, ha encontrado persistente la inmunidad por más de seis años y medio. De sus observaciones concluye Zingher, que la misma mezcla de toxina-antitoxina provoca inmunidad variable según se trate de niños de la clase rica o pobre, siendo mayor con los primeros que, en contactos anteriores con el bacilo de Klebs estimulaban su organismo a reaccionar mejor a las inyecciones preventivas, en tanto que en los segundos el efecto resulta menos claro; pero que se obtiene un buen resultado sujetándolos a una exposición ligera a la infección. Aconseja además, que cuando a los seis meses de vacunados queden sujetos que den reacción de Schick positiva se traten nuevamente, sin temor a accidentes anafilácticos que no se presentan, y con lo cual se conquistan varios de los casos que han quedado receptivos después de la primera serie.

Boeckel en Bélgica ha seguido a Park y a Zingher, y dice haber logrado inmunizar a un 91% de los niños sensibles que ha tratado, comprobando la inmunidad seis meses después del tratamiento.

Al lado de las cifras anteriores, que llenan de entusiasmo, hay que citar otras tal vez más elocuentes, que se refieren a los accidentes a que ha dado origen el procedimiento vacunógeno. Desde luego, se señalan en los niños menores de tres años reacciones locales y febriles ligeras, y en mayores la inflamación del brazo con impotencia parcial durante dos o tres días y fiebre moderada. Fenómenos más serios o postración durante algunas horas han sido atribuidas por Park a la presencia de un producto tóxico accesorio, que proviene tal vez de la fermentación de la carne empleada en el caldo en que se prepara la toxina. El mismo Park señala un caso de muerte con fenómenos meningíticos entre 60,000 vacunados. Alvarez Herrera, de Barcelona, ha visto que la vacuna de Park es muy bien tolerada por el niño pequeño menor de dos años; pero que el de más edad presenta reacciones violentas y no considera el método totalmente inofensivo, máxime porque encuentra el producto inestable y sumamente tóxico al descomponerse. En una clínica de Viena se produjeron seis casos de muerte en niños inoculados; Schick habla de cinco casos mortales por miocarditis después del uso de la mezcla toxina-antitoxina insuficientemente neutralizada, y en Dallas, Texas, se han presentado accidentes muy serios a consecuencia de la defectuosa preparación de las mezclas, registrándose cua-

ranta reacciones graves y cinco defunciones. Fuera de esto el método de Park y Zingher ha sido criticado, tildándole lo lento del desarrollo de la inmunidad.

Atento lo anterior, Julio Renault y Pedro Pablo Lévy, de París, han desechado las mezclas hiponeutralizadas y se han servido de las hiperneutralizadas, es decir, en las que se pone un exceso de antitoxina para sobresaturar la toxina. Se han valido especialmente del suero antidiftérico purificado de Ramon, como antitoxina, y han mezclado cien unidades antitóxicas para cada tres unidades tóxicas, que inyectan subcutáneamente en dosis de centímetro cúbico cuatro décimos, repetida tres veces con intervalo de una semana. La reacción de Schick se vuelve desde luego negativa merced al exceso de antitoxina, permaneciendo así de ocho a 15 días, haciéndose definitivamente negativa hacia el cuarto o sexto mes. Con este método, Renault y Lévy han obtenido resultados demostrativos, exentos de todo peligro inclusive de reacciones séricas y en un grupo de 32 vacunados han podido proseguir a 28, viendo aparecer la inmunidad del segundo al cuarto mes y especialmente en el sexto, en el 90% de los casos. El único reproche posible al método, es el de reclamar un plazo de 3 a 6 meses para obtener la inmunidad, pero Renault y Lévy esperan llegar a reducir a dos y quizá a una sus inyecciones y anticipar su efecto.

Llega por fin el año de 1923, y encontramos al Dr. Ramon del Instituto Pasteur estudiando la floculación que se produce al mezclar toxina y antitoxina diftéricas. Adiciona la primera con una pequeña cantidad de formol del comercio, para evitar contaminaciones posibles, y la coloca en la estufa durante varios días. Al retirarla encuentra que las propiedades floculante y antigénica se encuentran conservadas y perdida en cambio la toxicidad. Aumenta el título de formol al 3 y 4 por 1000 y coloca la toxina a la temperatura de 40-42° e inyecta con ella un cuy, observando que no se producen reacciones ni síntomas generales de intoxicación diftérica. Treinta días después ministra al animal diez mil unidades tóxicas y su salud permanece inalterable: estaba vacunado. Pasa al conejo y encuentra creciente día a día la cantidad de antitoxina de su sangre. Trata al caballo y con inyecciones repetidas, a dosis crecientes, logra inmunizarlo totalmente en breve plazo, encontrando antitoxinas en el suero sanguíneo a las 48 horas de la primera inyección, y 300 unidades antitóxicas por centímetro cúbico de suero al cabo de ocho días. En cinco semanas, y con siete u ocho inyecciones queda inmunizado el caballo, sin los riesgos a que está sujeto con las inyecciones de toxina, que en varios casos ha determinado la muerte del animal. Vuelve a los cuyes y observa que un mes después de inyectados con su toxina formolada y calentada resiste sin trastorno alguno cien unidades tóxicas, y reinoculados con otro centímetro cúbico de

aquella varios millares de dosis tóxicas. Ramon bautizó su producto con el término de ANATOXINA, significando toxina desprovista de toxicidad.

Entusiasmado Zoeller con los éxitos de Ramon aplica la anatoxina a animales de laboratorio, observando que los vacunados se inmunizan no tan sólo contra la toxina diftérica, sino también frente a la infección microbiana y así operando con cuyes vacunados no logra producir una querato-conjuntivitis diftérica aplicando bacilos de Klebs-Loeffler, aún después de hacer escarificaciones o valiéndose de bilis, querato-conjuntivitis que sí se produce en los testigos no vacunados con anatoxina.

En vista de sus propias observaciones y de las experiencias de Zoeller, Ramon concluye que si la anatoxina es inocua para cuyes, conejos y caballos y los inmuniza pronta y eficazmente contra la difteria, debía servir también para el hombre y en él hace la primera aplicación, y más convencido de la inocuidad del procedimiento, con su colaborador Martín propuso la aplicación humana de la anatoxina. Las primeras observaciones se hicieron en Val de Grace, Hospital Pasteur, La Salpetriere, Enfants Malades por Loiseau, Larré, Lafaille, Zoeller, Roubinovich, Lereboullet y Joanon, quienes unánimemente confirmaron la inocuidad de la anatoxina y la efectividad de su aplicación.

La técnica es por demás sencilla y segura y todo se reduce a la inyección subcutánea, con tres semanas de intervalo de un centímetro cúbico de anatoxina repetido por tres ocasiones. No se han presentado reacciones generales y las locales se han reducido a ligero enrojecimiento en el sitio de la inyección y muy transitoria impotencia parcial del miembro correspondiente. No existen contra-indicaciones.

Lereboullet tiene una estadística de 95% de inmunes después de la segunda inyección y 100% con las tres dosis, habiéndose mantenido más de dieciocho meses y dando lugar a esperar que se prolongue por más tiempo. Boulanger, Gournay y Pierrot, han vacunado más de 2,000 niños; Martín cuenta ya 8000 casos y Zoeller en 48 de 56 tratados que pudo seguir, observó que habían quedado inmunizados. Posteriormente el mismo Zoeller, durante una epidemia de difteria en Mayence el año de 1924 vacunó 143 sujetos y sólo uno adquirió la difteria. Al año siguiente observó que la difteria atacó a sujetos muy recientemente vacunados y excepcionalmente a los que tenían ya algún tiempo, revistiendo en ambos grupos una franca benignidad que no ameritó la aplicación del suero, por haber evolucionado espontáneamente hacia la curación.

Por su parte el Dr. Roux se dirigió a la Academia de Medicina de París, expresando que la anatoxina de Ramon proporciona un medio de inmunización de grandes ventajas, de duración generalmente larga y exento de inconvenientes, por cuanto a que no ha visto producirse fenómenos lo-

cales ni generales en las pruebas de laboratorio que ha realizado. Posteriormente a la comunicación del Dr. Roux se presentó una epidemia de difteria en el Ejército de Rhin, no cayendo enfermo ninguno de los soldados inmunizados con la anatoxina.

Zoeller, entusiasta partidario de Ramon, ha aplicado la anatoxina para una intradermo-reacción, exactamente como la prueba de Schick y asegura haber obtenido una reacción alérgica que le permite descubrir la hipersensibilidad individual hacia la anatoxina y los contactos ocultos con el bacilo de Klebs. Esta anatoxireacción será un buen auxiliar para evitar aquellos casos remotos de reacción local y quizá también para despistar a los portadores de gérmenes.

El éxito de la vacunación antidiftérica es manifiesto, y a ese respecto hablan mucho todas las cifras consignadas antes. Su aplicación constituye el recurso más poderoso con que contamos para luchar contra la difteria. Los accidentes serios y mortales a que ha dado origen la técnica de Behring, Park y Zingher han desaparecido con los métodos de Renault, Lévy y Ramon, que a más de absoluta inocuidad permiten operar con productos estables en el último caso y de preparación extemporánea en el primero. Son pues de recomendarse uno y otro, teniendo aquél la ventaja de producir una inmunidad aunque pasajera, inmediata, por el exceso de antitoxina, y éste el de requerir tiempo menor para lograr la inmunidad.

Franco partidario de la vacunación antidiftérica, activa, estimo también que en la imposibilidad de aplicarla a todo el mundo, ante la existencia de casos que han resistido a la vacunación quedando receptivos, por más que su número sea muy bajo, y ante el factor tiempo que interviene en la producción de inmunidad, la vacunación no resuelve por sí sola el problema de profilaxis de la difteria. Hay que ir además contra el germen y atacarlo en su misma residencia: enfermo, local y objetos de su uso y portador.

Por lo que se refiere al enfermo, un diagnóstico precoz, un aislamiento efectivo y rápido y una seroterapia oportuna, intensa y sostenida, sobre todo a base de suero purificado, son las mejores armas de que podemos disponer. Pero no siempre se hace el diagnóstico de la difteria. Hay casos fáciles hasta para los profanos, otros en los que pareciendo sospechosos se espera a obrar hasta obtener el resultado de la investigación confiada al laboratorio, y otros, en fin, en que la benignidad y la sintomatología del padecimiento no infunden siquiera la menor sospecha. Ante el peligro que resulta debe recomendarse que a la menor presunción de difteria se obre como en caso confirmado, y que en lugares en que conviven niños, obreros, soldados o pacientes, se recoja sistemáticamente el producto necesario para la investigación del bacilo diftérico, cada vez que se presente un « caso de angina » por insignificante que parezca.

El aislamiento del enfermo debe ser sostenido hasta que se obtengan por lo menos dos exámenes negativos al bacilo diftérico del exudado buco-faríngeo, con una semana de separación entre ambos. Sin este requisito y levantada la cuarentena al cesar las manifestaciones clínicas de la difteria se corre el riesgo de diseminar la enfermedad. Estos exámenes tienen todavía más importancia en tratándose de escolares, soldados, obreros y reclusos, que viven en mayor contacto con sus respectivos compañeros. El aislamiento debe extenderse también a los familiares del enfermo que hayan estado a su lado, y deben permanecer reclusos hasta que un examen del exudado buco-faríngeo practicado al cabo de una semana de reclusión, no revele la existencia del bacilo de Loeffler. En tal caso se les puede permitir volver a sus labores, evitándose nuevos contactos con el paciente.

Si no fuera para recomendar el suero purificado de Ramon para suprimir los peligros anafilácticos que encierra la aplicación del suero antidiftérico ordinario, juzgaría inútil agregar que las personas que forman el ambiente familiar del enfermo deberán ser inyectadas con mil a tres mil unidades de suero antidiftérico, aún en aquellos casos exclusivamente sospechosos, si queremos ponerlas a abrigo de la enfermedad, separándolos definitivamente de su lado.

Los locales deberán ser escrupulosamente desinfectados al levantarse el aislamiento del enfermo, y en la desinfección serán comprendidos todos los objetos de mobiliario existentes en la habitación al presentarse la difteria. Ropas, vajilla y objetos diversos en contacto con el enfermo serán asimismo materia de cuidadosa desinfección. La ebullición prolongada y empleando algunas de las substancias que elevan el punto de la misma, es el procedimiento recomendable para dichos objetos. Todo aquello que sea de poco valor o que no pueda ser desinfectado, deberá incinerarse.

Es el último punto de este capítulo, sin duda de muy alta importancia: se refiere al «portador de gérmenes». El British Medical Journal, asegura que basta la existencia de 1% de portadores de gérmenes que sean virulentos, para observar que la difteria se propague en centros escolares, obreros o militares, y agrega que los portadores han sido encontrados entre quienes han sufrido procesos inflamatorios en la garganta y que han reaccionado negativamente a la prueba de Schick. Gómez Navarro ha hallado 2.28% portadores de gérmenes entre 1775 investigaciones practicadas en centros de habitación colectiva, correspondiendo el 2.06% a gérmenes poco o nada virulentos y el 0.22% a bacilos francamente virulentos. Max Christiansen, del Blegdams Hospitalet de Copenhague, al insistir en que dos exámenes negativos hechos sucesivamente con el exudado buco-faríngeo de diftéricos son insuficientes para determinar su salida del hospital, refiere que en 100 casos que tuvo oportunidad de estudiar y que dieron dos o tres

investigaciones negativas, encontró ulteriormente cuarenta portadores. De entonces a acá no se da de alta en dicho hospital a ningún diftérico sino después de cinco exámenes negativos.

Entre recién nacidos afectos de coriza tenaz, Kirnstein ha descubierto 85% de portadores de gérmenes, Lembke 48%, Schodel 59% y Freund 25%. Schugt, en la Maternidad de Goettingen, en 82 niños que presentaban coriza ligero halló 31 portadores de bacilo diftérico; Sergent, Beguet, Parrot, Demaire y Verité, examinaron a 101 niños concurrentes a dos escuelas de París y encontraron nueve portadores, de los que cuatro daban reacción de Schick positiva y el resto negativa. Ciavaldini, en el Norte de Africa examinó 64 niños, encontrando dos portadores. Schodel repitiendo sus observaciones encontró 29 portadores entre 49 recién nacidos de una Maternidad germana, con larga persistencia de los bacilos en las fosas nasales, y en otras Maternidades ha visto de 25 a 84%. En la Clínica de la Universidad de Graz se han realizado 700 investigaciones y se han encontrado 16% de portadores entre niños menores de dos años y 19% de mayores de dos años, muchos de los cuales tenían difteria nasal. Bayla reunió 13% de casos positivos en sus estudios en la capital de Italia, y en Detroit, Estados Unidos, examinaron a 4000 personas sanas y entresacaron 38 con bacilos diftéricos virulentos. De México sólo puede decirse, que el Dr. González Fabela refiere haber tenido nueve portadores entre algunos escolares que examinó.

Todos estos datos hacen resaltar la necesidad de descubrir al portador del bacilo de Klebs y de allí que deba recomendarse una busca sistemática de ellos en las escuelas, asilos, talleres, hospitales y cuarteles, empleando la investigación bacteriológica directa y la anatoxireacción de Zoeller. Sólo a este precio y contando con la inmunización activa podrá obtenerse el éxito que se busca.

Encontrando el portador su aislamiento se impone desde luego, no solamente en el caso de gérmenes virulentos, sino también en los avirulentos, ya que es verdad perfectamente adquirida que el paso de un organismo a otro puede exaltar la virulencia. Aislado el portador, debe ser tratado enérgicamente, bien vacunado activamente según el consejo de algunos, bien tratado tópicamente con suero anti-diftérico, según otros, o bien con gargarismos de mercurio-cromo 220, en solución concentrada al 2% que, al decir de Mc Cord, Friedlander y Walker les ha permitido lim-

RESUMEN:

Aislamiento del enfermo o del sospechoso, sostenido al menos hasta que dos exámenes negativos demuestren la ausencia del bacilo diftérico en la rino-faringe.

Aislamiento de los familiares en contacto con el enfermo durante una semana, en tanto se comprueba, al final de ella, por investigación directa, la ausencia del microbio en la rino-faringe.

Aplicación preventiva de una a tres mil unidades de suero antidiftérico a las personas que convivan con el enfermo, aún sin previa reacción de Schick.

Desinfección del local, ropas, vajilla y objetos usados por el enfermo, en el curso de su padecimiento.

Investigación bacteriológica sistemática, en los casos de anginas, por insignificantes que sean, que ocurran en centros de habitación colectiva, y a ser posible en los medios familiares.

Investigación de portadores de gérmenes en escuelas, talleres, asilos, hospitales y cuarteles.

Aislamiento completo y tratamiento enérgico de los portadores de gérmenes que se hubieren encontrado.

Prueba de Schick, de absoluta inocuidad, aplicada sistemáticamente a escolares, obreros y soldados.

Vacunación activa por la mezcla hiperneutralizada y extemporánea de Renault y Lévy y sobre todo por la anatoxina de Ramon.

México, D. F., a 20 de abril de 1927.

SALVADOR ITURBIDE ALVIREZ.