

## La Reacción de Schick y su Valor Real en la Práctica Médica

Lema: POR LA HUMANIDAD.

**D**IFÍCILMENTE hubiese podido abordar un asunto de tanta importancia como el que la Honorable Academia Nacional de Medicina propone a las personas que deseen contribuir a la solución de él, en su Convocatoria del 20 de junio del corriente año, si no fuera por la gran voluntad y el entusiasmo que despierta tratar temas cuya índole aún no esclarecida del todo, incita a la investigación y a la observación, fuentes inagotables del bien, y pierden el espíritu en lucubraciones que le satisfacen.

Entusiasmado por las noticias de la prensa médica y por los ensayos que se llevaron a cabo en la capital de la República acerca de la reacción de Schick, así como por la necesidad de ver objetivamente el por qué de tantas protestas como levantó a su paso a pesar de constituir un complejo científico admirable, he acometido la empresa con la esperanza de que en México pueda afirmarse, como en todos los países civilizados que la prueba de Schick tiene un valor real en la práctica médica y que debe admitirse como buena.

En agosto de 1926 inicié mis trabajos a este respecto y diez meses después pude dar cima a esta empresa con todas las vicisitudes inherentes a estos trabajos, y pensando siempre en el por qué de las protestas y las bur-las de la prensa, sin habérmelo podido explicar, ya que en el curso de mis investigaciones nunca tropecé con fenómenos patológicos que pudieran producir alarma, habiendo usado el material elaborado en el Instituto de Higiene Federal, en más de 600 niños (solamente menciono 500 casos) y habiendo vacunado a más de diez con productos del mismo origen, debiendo hacer notar que en todos los casos procuré proceder con una técnica correctísima, . . . . . es allí donde está el error, si existe?

Considero que si el presente trabajo ha de ser medianamente completo, es necesario ir lentamente en el sendero de la investigación por una serie

de fenómenos tan difícilmente apreciables, si no es en su intimidad y en sus relaciones con la difteria. La reacción de Schick existe porque existe la difteria y difícilmente podrá hablarse de una sin hablar de la otra. Es por ello que para sintetizar en unas conclusiones el producto de este modesto trabajo, creo indispensable hablar de todos aquellos puntos que se complementen y cuya importancia no se puede dejar pasar inadvertida, de tal manera que ordenaré mi exposición en la siguiente forma:

LA DIFTERIA,

LA REACCION DE SCHICK.

CONCLUSIONES.

### LA DIFTERIA

**HISTORIA.**—La difteria, padecimiento tan antiguo, parece no obstante ello que 460 años antes que Jesucristo, no era conocida ni de Hipócrates, ni de sus discípulos, ya que no existe dato alguno que así lo compruebe; parece tener su origen en Siria, Egipto, la Palestina, hacia el segundo siglo de la era cristiana. Aristeo, de Capadocia, médico griego, señala su origen oriental y la describe de tal manera que actualmente se tiene de tal descripción el mejor concepto; venida del oriente, invadió todos los países de Europa y posteriormente de América en forma epidémica y altamente mortífera, dejando para la historia el mejor de sus documentos acerca de su origen. Para descubrirla se ha recurrido a diferentes nombres recordando sus principales síntomas, o bien por la idea que se tenía acerca de su naturaleza, o en fin por el nombre de los países que había recorrido, llamándosela sucesivamente: *ulcus syriacum*, *ulcus aegyptiacum*, garrotillo, *morbus suffocans*, *morbus estrangulatorius*, *male in canna*, *pestilentis gutturis affectio*, *gulae morbus*, *passio anginosa*, *angina*, mal de garganta gangrenoso, úlcera gangrenosa.

En la edad media parecen haberla ignorado o por lo menos los autores de la época no la mencionan, encontrándose su huella hacia el siglo VI en las obras italianas; corresponde la primera descripción clínica y anatómica patológica la de Sydenham, médico inglés, quien hizo intervenir en sus descripciones algunas formas morbosas que en realidad no corresponden a la difteria.

Fué hasta principios del siglo XIX (1821-26) cuando Bretonneau hizo la publicación de sus estudios catalogándola como una entidad morbosa bien caracterizada y definida, completando con ello las ideas de Samuel Bard (1771) y demostrando a la vez que la llamada *angina gangrenosa* (difteria) no era simplemente una inflamación ordinaria como hasta entonces se la

había tenido, sino que se trataba en efecto de un padecimiento específico y contagioso cuyos caracteres le eran propios y le separaban definitivamente de todos aquellos padecimientos con los cuales se le había confundido; de la misma manera quedó demostrado que el proceso anatómo patológico característico de la difteria, no es el de la gangrena y que el crup no es una enfermedad distinta, sino una localización del bacilo de Löffler. Todas estas ideas que le daban a la difteria toda la fuerza de una entidad morbosa bien definida, fueron combatidas tenazmente y con energía, aunque sin resultado alguno, por los anatómo-patologistas de la época a cuyo frente estaba el célebre Virchow, los cuales habían creído comprobar diferencias esenciales entre las falsas membranas del crup y las de las anginas malignas (difteria) concluyendo de ello que eran dos afecciones distintas. Virchow distinguía tres formas de inflamación: la catarral, la fibrinosa-crupal y la diftérica, diferenciando la penúltima de ésta en que en el crup las falsas membranas se desprenden fácilmente de los tejidos subyacentes, en tanto que se adhieren fuertemente en la difteria, concluyendo de todo esto que el carácter propio de la difteria era la necrosis de los tejidos mucosos que daba como consecuencia una pseudo-membrana adherente y que en el crup no se observaba sino un simple exudado fibrinoso; de este error, desechado absolutamente en la actualidad, nació la idea que se tuvo, de dos enfermedades distintas. Antes de poder establecer la etiología unívoca de la difteria por los estudios bacteriológicos completos, se creía y así fué aceptado en el Congreso de Medicina de Wiesbaden (1883), cuando Gerhardt dijo que «difteria no se debía a un hongo único, sino más bien a muchas especies de hongos, y que esta variedad del agente infeccioso explicaba la variedad en las formas de la enfermedad». Ento ces fué cuando Klebs, estudiando en cortes la pseudo-membrana diftérica encontró constantemente un bastoncillo que no pudo identificar como el de la difteria, acaso debido a la imperfección de sus métodos, pero del cual Koch había tomado fotografías y había podido precisar su morfología, inclinando a Löffler a hacer un estudio serio de tales micro-organismos que constantemente fueron encontrados en numerosos casos de difteria, lográndose su cultivo; más tarde se comprobó que podía obtenerse un cultivo puro en los casos típicos, pero con mucha más frecuencia asociado a numerosas bacterias, entre las cuales predominaba el estreptococo. Al mismo tiempo que Löffler hacía estos estudios en el hombre, hizo otros para comparar en las gallinas y las terneras, concluyendo de esto que la difteria de estos animales era distinta a la de los hombres, así como de la angina escarlatinosa. A pesar de todo, Löffler no quiso hacer una declaración terminante, mostrándose reservado, porque en la boca del hombre normal había encontrado idénticos gérmenes y esto le desorientaba; pero actualmente esto no quiere

decir nada, ya que desde entonces se le viene encontrando en las mismas condiciones sin que haya variado en nada la etiología de la enfermedad.

Fué Bretonneau quien primitivamente le dió el nombre de difteritis, pero posteriormente y a propuesta de su discípulo y compañero Trousseau le dió el de difteria, simplemente, (clínica médica del Hotel Dieu. París, 1828), significando con esta palabra que más bien se trataba de una enfermedad general que de una inflamación local. A todas estas ideas, debemos añadir el descubrimiento del microbio por Löffler, de su toxina por Roux y Yersin (1888) de la antitoxina por Behring y Kitasato (1893) y por último su tratamiento en aquel entonces poco menos que imposible, por Roux, L. Martín y sus colaboradores.

**DEFINICION.**—La difteria o enfermedad de Bretonneau, es una enfermedad contagiosa y endemo-epidémica, producida por un bacilo, el de Löffler, llamado también *corynebacterium diphtheriae*; fué aislado en 1884 por Klebs-Löffler, encontrándole habitualmente localizado en la mucosa nasal y faríngea y vías aereas superiores, produciendo en ellas una falsa membrana característica de la enfermedad y a la cual debe su nombre. El bacilo de Löffler secreta un veneno que repartido en todo el organismo va a producir profundos trastornos en los diferentes órganos de la economía tales como el corazón, los riñones, las cápsulas suprarrenales y el sistema nervioso, ocasionando en ellos en multitud de ocasiones trastornos verdaderamente graves.

**EL AGENTE.**—El agente específico de la difteria pertenece botánicamente en la clasificación de Lehmann y Neumann, al género *corynebacterium* (de masa) género que comprende diferentes especies de bacterias en forma de bastoncillos, generalmente inflados, por decir así, en sus extremidades y algunas veces afilados en punta y constituidos mas o menos por segmentos que se colorean distintamente; no ácido-resistentes y que en condiciones especiales de cultivo tienden a formar verdaderas ramificaciones; entre este *corynebacterium* existe un grupo natural de especies cuyos caracteres son muy semejantes, debiendo colocarse de un lado el *corynebacterium diphtheriae* o bacilo diftérico y de otro los bacilos difteroides o difteromorfos; sus semejanzas comunes y su presencia natural y constante en las mucosas y con predilección en la de la garganta han dado origen a ciertos errores que tiende a admitir todos aquellos que no están prevenidos acerca de sus caracteres diferenciales, debiendo citarse como muy frecuentes entre estos últimos el bacilo de Hofmann, saprofito que con mucha frecuencia se encuentra en la mucosa faríngea.

**MORFOLOGIA.**—El bacilo de Löffler es un pequeño bastoncillo rectilíneo o ligeramente incurvado, inmóvil y coloreable fácilmente por los colores de anilina, tomando el Gram; está desprovisto de pestañas vibrátiles

y no forma esporos, teniendo infladas sus extremidades, circunstancia que le da la forma de mazo, no encontrándose nunca en su parte central este inflamamiento; sus dimensiones son muy variables, pero generalmente tiene una longitud de 3 a 5 micras; en los cultivos jóvenes presentan un aspecto muy semejante al de los bacilos de las membranas, diferenciándose unos de otros solamente en que los de los cultivos miden algunas veces hasta 5 o 6 micras, son ligeramente incurvados y no se agrupan paralelamente, sino que en su conjunto nos producen la idea de agujas arrojadas en desorden sobre una mesa; algunos bacilos de longitud media, (3 a 5 micras) pueden adoptar la forma anteriormente descrita o bien agrupándose paralelamente, o también agrupados de dos en dos y en ángulos mas o menos abiertos, recordando entonces las letras V o L, o un acento circunflejo; algunos bacilos cortos (2 o 3 micras) pueden ser ovoides, coco-bacilares, pero nunca inflados en el centro como los bacilos cortos no diftéricos que con frecuencia pueden confundirse con los verdaderos y que también pueden asociarse en la misma forma; no obstante, la forma corta del bacilo diftérico es rara, encontrándose apenas 2% en los diftéricos. De estos detalles proviene el error de creer que existe un bacilo corto poco tóxico y un bacilo grande poderoso productor de toxinas, pero hay que tener en cuenta para destruirlo que el bacilo diftérico está perfectamente definido y se le puede identificar en cualquier momento sin tener en cuenta sus dimensiones, debiendo pensar mas correctamente que la gravedad de la enfermedad debe juzgarse mas por sus signos clínicos que por las dimensiones del germen.

Los cultivos viejos producen algunas formas de involución y entonces el microbio es polimorfo, afilado, en mancuerna o moniliforme simulando una cadena de estreptococos; se observan algunas veces, y esto es muy interesante, formas ramificadas, sobre todo en las falsas membranas y en medio de cultivo especiales, representando para Abbatt y Gildersleeve formas de degeneración y para Lehman y Neuhman formas normales que deben clasificarse en la familia de los actinomicetos.

Examinado en gota el bacilo diftérico, es inmóvil y nunca forma esporos, se tiñe con facilidad por los colores básicos de anilina y toma el Gram, como ya lo dijimos anteriormente, pero para su diferenciación es preciso no ir muy lejos puesto que su coloración no resiste la acción prolongada del alcohol, siendo de esta manera como Reh y Méroz lograron separar el bacilo diftérico del difteromorfo. El primero de estos autores en compañía de Langer y Kruger estudiaron este procedimiento y demostraron que con cultivos jóvenes de 24 o 48 horas, el alcohol acetona decolora el bacilo diftérico en uno o dos minutos en tanto que el bacilo de Hofmann permanece coloreado al cabo de cinco. Este método puede prestar grandes servicios pero es necesario saber que los casos intermedios existen, dando lugar a confusión en

las interpretaciones según la opinión de Landau. Algunos detalles de estructura interesantes y útiles para el diagnóstico solamente aparecen con las coloraciones débiles tales como el azul de metileno alcalino de Löffler o el azul alcalinizado, en cuyos casos el cuerpo bacilar no se tiñe homogéneamente sino en una forma desigual, percibiéndose en algunos bacilos granulaciones azules circunscribiendo vacuolas claras, o bien bandas transversales coloreadas alternativamente con bandas incoloras que son mas numerosas mientras es mas largo el bacilo; algunas veces, las partes coloreadas un poco infladas, se inflan dando un aspecto moniliforme y recordando al estreptococo. Fuera de estas desigualdades en la coloración se perciben granulaciones metacromáticas, oscuras o de un color violeta-rojo que se destacan sobre el azul del cuerpo bacilar y que no son sino los corpúsculos polares de Babes-Ernst, que por procedimientos especiales tales como los de Falieres y Tribondeau se revelan mejor. Estos corpúsculos son ya perceptibles, aunque muy pequeños, desde las ocho horas en cultivos de suero, pero de las 18 a las 24 aparecen mejor, constituyendo por ese hecho el material de elección para estudiarlos; en este caso presentan casi todos los bacilos una granulación redondeada del mismo tamaño en cada extremidad, en cuyo contorno se observa generalmente una zona protoplasmática menos coloreada; si los cultivos son viejos, entonces los corpúsculos son mas voluminosos y ocupan gran parte de las masas terminales pudiendo aumentar su número. Estos corpúsculos polares que para algunos no son sino esporos, representan una condensación del protoplasma cuyo valor es idéntico a los ya descritos anteriormente.

El medio de elección para el cultivo del bacilo de Löffler, el que favorece su desarrollo entorpeciendo al mismo tiempo el de otras bacterias que se le asocian, es el suero de buey coagulado, pero a falta de este se puede utilizar el de caballo, teniendo en cuenta que cualquiera otra adición, como la peptona, no tiene efecto favorable; 18 horas después y a una temperatura de 35 a 37 grados aparecen las colonias bajo el aspecto de pequeños puntos blanco-grisáceos que rápidamente alcanzan las dimensiones de una cabeza de alfiler; esta colonia diftérica, bien desarrollada al cabo de 24 horas, puede examinarse a la simple vista, pero es mejor que con ayuda de un lente; se ve entonces que las mencionadas colonias se presentan de un color grisáceo, de superficie seca y levantada en el centro, redondeada y de bordes regulares y completos (L. Martín); mas tarde conserva su aspecto, pero al cabo de algunos días puede llegar a alcanzar un diámetro de 4 o 5 milímetros. Sobre la albúmina de huevo coagulada, que también se puede utilizar a falta de suero, las colonias no pierden el aspecto ya descrito, solamente que su desarrollo es mas tardío, ya que se verifica 24 horas después; en gelosa peptonada sucede lo mismo, lo cual da lugar a que perma-

nezca oculto entre algunas bacterias que se le asocian y sobre todo si se trata de siembras tomadas de la garganta; en gelatina a 22 grados las colonias son muy delgadas, puntiformes y no hay licuación del medio; en papa no hay desarrollo visible; en caldo peptonado de buey o mejor de ternera, al cabo de 12 o 24 horas, aparecen unos finos grumos blanquecinos, adherentes, que forman una película muy delgada, y frágil produciéndose en el fondo un precipitado blanquecino y poniéndose el líquido poco a poco claro. Hay que hacer notar que a la alcalinidad inicial sucede en los primeros días una acidez notable, pudiendo volverse a la primitiva alcalinidad con solo renovar el aire del tubo de cultivo; debiéndose esta alcalinidad a los hidratos de carbono de la carne.

**CARACTERES BIOLÓGICOS.**—El bacilo de Löffler prospera desde los 20 grados, y hasta los 30 el cultivo es pobre y lento, pero entre los 55 y 37 grados se encuentra el óptimo, disminuyendo a los 40 y siendo nulo a los 42; retirado de la estufa no prospera como la mayor parte de los difteroides especialmente de Hofmann, siendo otro caracter que hay que tener muy en cuenta el de que el bacilo diftérico es anaerobio facultativo, en tanto que el de Hofmann es aerobio estricto; y que aquel prospera fácilmente en el vacío, (Roux y Yersin-1888), aunque con menor energía que en el aire, hechos cuyo valor diagnóstico es muy grande, según las demostraciones de Hewlett y Knight, Heurlin (de Helsingfors), Martín y Loiseau, y corroborado por Aviragnet, Mlle. Le Soudier y Stevenin. Si se siembra el bacilo de Löffler en gelosa peptonada, licuada y enfriada, se ve como se desarrollan colonias en toda la altura de la gelosa, repartidas uniformemente sin predominar en la zona de aereobiosis, (primer centímetro del medio de cultivo) siendo su talla uniforme y pudiéndosela ver a la simple vista, pero para examinarlas es preferible hacerlo con un lente. La vitalidad del bacilo diftérico es muy grande, sus cultivos abandonados a la temperatura ambiente pueden ser recultivados con éxito al cabo de mas de seis meses, puede vivir en el agua común y corriente hasta veinte días, las falsas membranas desecadas y conservadas en la obscuridad producen después de cinco meses siembras fértiles, los polvos de los lugares infectados y en la obscuridad le contienen vivo durante muchos meses, los vestidos de los enfermeros y de los atacados le contienen igualmente, habiendo demostrado su gran vitalidad Park y Wrigt; el bacilo diftérico es muy sensible al calor húmedo, un cultivo en caldo se esteriliza a 58 grados en diez minutos; los bacilos desecados son muy resistentes y pueden soportar sin morir durante algunos minutos hasta 95 grados, esta resistencia se encuentra exagerada en las falsas membranas desecadas, pues la acción del calor durante una hora a la misma temperatura (95) no siempre es suficiente para matarlos, la luz ejerce sobre el bacilo de Löffler una acción muy enérgica, pues expuesto

a la luz solar un cultivo queda esterilizado en un término de dos a ocho horas y un cultivo en gelosa en seis, siendo más resistentes los cultivos hechos en caldo; la luz difusa aun cuando tiene la misma acción ésta es mas lenta; los bacilos de las falsas membranas expuestos a la luz mueren rápidamente, lo mismo que bajo la acción de los antisépticos.

El mas importante de los caracteres biológicos del bacilo diftérico sobre todo para su diagnóstico, es su acción sobre los azúcares, a tal grado que durante mucho tiempo no se pudo resolver la cuestión entre él y los difteroides por la discordancia de los resultados, tomándose con frecuencia uno por otro, debido también a la presencia de glucosa y algunas otras substancias en el medio capaces de influenciar la reacción. Para evitar dichos errores se puede recurrir bien al medio de Thiel o al de Hiss, en los cuales los resultados son mas constantes. Actualmente está bien establecido que el bacilo diftérico hace fermentar la glucosa, carácter diferencial muy importante con el de Hoffmann que no la altera. La acidificación del medio glucosado es muy independiente de la virulencia del microbio y de sus toxinas, pues las matrices avirulentas también provocan el virage, (Moshage y Kolmer, Cary); en cuanto a otros azúcares la mayor parte de los autores están de acuerdo en que el bacilo diftérico hace fermentar la maltosa, la galactosa, la levulosa, la dextrina y también la glicerina; pero no tiene acción sobre la lactosa, la manita y la sacaro-a. Hay que tener en cuenta que ninguna de estas fermentaciones produce gaz y que la leche no se coagula bajo la influencia del bacilo; otro dato muy importante es el del poder hemolítico del mismo microbio, poder que se observa cuando menos 45 horas después sobre los glóbulos rojos, de varias especies animales, que previamente han sido adicionados a los cultivos. Este fenómeno no se produce con los diferentes difteroides, (Schwoner, Lubenau, Costa y Troisier).

**CARACTERES ANTIGENICOS.**—Introducido en el organismo animal obra como antígeno, produciendo anticuerpos, algunos muy importantes que han servido para caracterizarlo. Su poder aglutinógeno, si bien no ha sido demostrado en la sangre de los enfermos, si se ha puesto en evidencia en la de diversos animales de experimentación, después de aplicarles una inyección de bacilos avirulentos, (Lubowski, Lesieur), o de bacilos virulentos adicionados de suero antitóxico, (Lipstein, Bandi), o también de cultivos muertos, (Martín, Gordón, van Riemsdijk), o por último de toxinas que provengan de cultivos en los que se han macerado por algún tiempo los cuerpos microbianos, (Martín, Prévost y Loiseau); se obtiene de este modo un suero cuyo límite aglutinante puede llegar hasta 1:10000 para el germen que ha servido para prepararlo. En cuanto a este punto hay que saber como se maneja un bacilo diftérico y un difteroiide, ya que

son muy fácilmente aglutinables los gérmenes de un modo espontáneo, y que con frecuencia la matriz utilizada para la preparación del suero es aglutinable por sí sola. Para evitar la primera causa de error hay que recurrir a diversos artificios, y para evitar la segunda, basta preparar un suero polivalente por medio de cuatro siembras sucesivas; de este modo el suero obtenido aglutina casi todos los bacilos diftéricos quedando sin efecto para los de Hoffmann, (Schwoner, van Riemsdijk, Przewoski Durand). La obtención de precipitinas, difícil en razón a la estructura microbiana, difícilmente autolizable, ha sido realizada por Wassermann, Cathorie, Cadiot y Henry, experimentalmente, con el líquido de centrifugación de las suspensiones bacilares mucho tiempo conservadas en refrigeradora, y con suero antimicrobiano de L. Martín, observándose una precipitación ligera e inconstante con el bacilo de Löffler y nula por completo con el de Hoffmann.

El estudio de las bacteriolisinas del suero es todavía incompleto; Nicolle y Loiseau han demostrado *in vitro*, el alto valor lítico del suero anti tóxico en presencia de los cuerpos microbianos; Cathorie, Cadiot y Henry, utilizan la prueba intraperitoneal de Pfeiffer, observando que el suero antitóxico no calentado posee una acción lítica muy completa sobre el bacilo de Löffler y nula sobre los difteromorfos, acción que no se manifiesta *in vitro* ni cuando se emplea el suero preparado por la inyección de los microbios, (Almqvist).

La reacción de fijación poco estudiada hasta hoy, revela en el suero de los animales inoculados con los bacilos, la presencia de amboceptores bacteriolíticos específicos; con ayuda de este método, los autores arriba mencionados han podido separar francamente los diversos difteroides del diftérico en tanto que Kolmer y Priestley solo habían tenido resultados muy dudosos. En el suero de los enfermos, Levy no pudo poner en evidencia la presencia de amboceptores durante la fase aguda, pero la reacción de fijación es con frecuencia positiva en los *bacilíferos sanos*, como lo había afirmado Cathorie.

**VIRULENCIA** —Inyectado el animal es capaz de vegetar cuando menos en el sitio de la inoculación, y de producir modificaciones patológicas: es decir es virulento; inyectado debajo de la piel de un cuy de 250 gramos un centímetro cúbico de un cultivo puro de 48 horas, en caldo desazucarado, es como se realiza la prueba clásica de la virulencia, produciéndose rápidamente un edema local, elevación de la temperatura, postración, dispepsia y muerte, ordinariamente dentro de las 48 a 72 horas, con las lesiones características de: edema subcutáneo gelatinoso, algunas veces sangrante en el punto de inoculación, gruesos infartos ganglionares y del lado de las vísceras una congestión intensa y con frecuencia hemorragias en las glán-

dulas suprarrenales, un exudado pleural abundante asociado con frecuencia a la congestión pulmonar; la inyección intravenosa o intraperitoneal ofrece el mismo cuadro, solamente que en este último caso el edema se presenta bajo la forma de ascitis. Actualmente se dispone de un método más rápido, inspirado en la inoculación intracutánea de Romer, y que consiste en inyectar en la dermis de un cuy quince centésimos cúbicos de una emulsión bacteriana de un cultivo de 24 horas, (A. Zingher, A. Smeelon), o bien introduciendo en la misma dermis con una aguja de catarata los bacilos de una colonia de suero, (van Riemsdijk); si se trata de un bacilo virulento, aparecen a las 24 horas unas pústulas bien definidas que se necrosan al cabo de 48 horas, en tanto que los testigos, inyectados previamente de suero, no presentan ninguna lesión cutánea. Repitiendo la prueba clásica de la virulencia con cierto número de siembras bacilares, se comprueba desde luego que esta acción patógena está muy lejos de ser siempre igual; la virulencia del bacilo es en efecto un caracter eminentemente variable e inconstante: se encuentran siembras muy virulentas, que matan al cuy en un término de 24 a 30 horas, otras de virulencia media que lo matan de 2 a 6 días y algunos otros mucho menos virulentos que matan al mismo animal al cabo de 8 o 10 días. Si el cuy puede resistir el ensayo y el bacilo es poco virulento no produce sino un simple edema local, seguido de escara, que puede faltar cuando se trata de bacilos avirulentos. Existe en efecto una gran clase de bacilos diftéricos, típicos en cuanto a cualquiera de sus caracteres pero desprovistos de virulencia, sin embargo los bacilos aislados de los enfermos son casi siempre virulentos, encontrándose de los primeros solamente, según Cebbet, un 12%. En los *bacilíferos sanos* aumenta este porcentaje de un modo notable, en un cultivo que provenga de un diftérico, no todas las colonias son de virulencia igual, siendo las formas graves de la enfermedad las que generalmente dan las colonias más virulentas, y los casos benignos, contrariamente, las menos virulentas; pero no es necesario que siempre se encuentre uno con un paralelismo entre la gravedad que se observa en el hombre y la que se observa en el cuy. La persistencia en las mucosas, en los convalescientes o en los bacilíferos sanos, no atenúa ordinariamente su virulencia, sino es bajo la influencia del calor o del cultivo prolongado en los medios artificiales; la desecación tiene un efecto más marcado; por otra parte casi todos los ensayos hechos para reforzar su virulencia han sido inútiles.

Cuando se inocula a otro animal que no sea el cuy, se nota que los efectos producidos son distintos: el cuy es el animal de laboratorio más sensible, después el pichón, el conejo y el perro son más resistentes, el ratón y sobre todo la rata son casi refractarios. En el conejo y el perro es necesario emplear una cantidad de cultivo mucho mayor para producir la

muerte, siendo ésta mucho menos rápida, observándose en la autopsia un edema subcutáneo y adenopatía; pero las lesiones de las glándulas suprarrenales, el derrame pleural y la congestión pulmonar que se observan en el cuy faltan, presentándose en su lugar la degeneración grasosa del hígado, asociada casi siempre a la del corazón. Si la dosis es muy débil, para no ocasionar la muerte, se produce mas o menos tiempo después de la inoculación, una parálisis que ataca ordinariamente al tren posterior, progresiva y finalmente mortal para el conejo; algunas veces limitada y curable en el perro; estas observaciones hechas por primera vez por Roux y Yersin, les permitieron afirmar una vez mas la especificidad del bacilo, confirmando a la vez la similitud entre la enfermedad natural y la experimental. Otra demostración de esta especificidad había sido formulada ya por Löffler, quien reprodujo las falsas membranas por inoculación con un cultivo puro, en la piel de la oreja del conejo, en las mucosas faríngea, traqueal, conjuntival, o de la vulva de diferentes animales de laboratorio. Depositado el microbio sobre la piel o sobre las mucosas indemes, no se desarrolla, pero si se erosiona o se cauteriza ligeramente el tejido, se forman falsas membranas, y cuando la inoculación se ha hecho traqueal se produce un crup típico que mata al conejo en 2 o 3 días.

¿Cuál es la causa exacta de la muerte de los animales que sucumben a la inoculación de bacilos virulentos? Las investigaciones de Löffler, de Roux y Yersin, de Martín, han establecido que los bacilos no invaden el organismo pues que inyectados debajo de la piel permanecen localizados, aumentando progresivamente hasta la octava hora, después de la cual tienden a disminuir. La siembra de la sangre y de los órganos de los animales que se han sacrificado de dos en dos horas, desde el momento de la inoculación, permanece estéril. Introducidos en la sangre los bacilos desaparecen al cabo de seis horas y en el período agónico se les puede encontrar pero aisladamente; no pululan ventajosamente en los órganos, donde no se les encuentra, particularmente el bazo no enriquece en flora a pesar de haber sometido al calor de la estufa el cadáver del animal. Diversos autores han producido repetidamente comprobaciones que parecen contradecir estas ideas fundamentales, ya que a la autopsia de los animales Wright y Zarnico han señalado frecuentemente la presencia del bacilo en las vísceras; en cadáveres humanos, Frosch, Kutscher, Barbier y algunos otros han encontrado en los diferentes órganos y muy particularmente en el bulbo y la protuberancia, bacilos casi siempre asociados a los estreptococos y mas raramente a los estafilococos; la sangre del corazón, por el contrario no los contiene sino muy rara vez, (4% de los casos, según Bonhoff y Pearce). Ninguna conclusión se puede obtener de estos hechos; Métin ya había demostrado que después de la muerte de los animales, los bacilos se multi-

plican activamente en sus órganos, de donde la necesidad de proceder inmediatamente a las investigaciones bacteriológicas, bajo pena de falsear las conclusiones. Las comprobaciones recientes de Plange demuestran la gran rareza del bacilo en las vísceras del hombre cuando la autopsia se hace inmediatamente después de la muerte, confirmándose de esta manera el error y autorizándonos a creer que la presencia del bacilo en los órganos está en relación en la mayor parte de los casos con una diseminación agónica o posterior a la muerte. En efecto, a pesar de la opinión de Leede y Jacobsthal, la bacteremia es muy rara en el curso de una difteria. Las observaciones relatadas y que no llegan a doce, con excepción a la de Wade, en que la identidad del germen está bien establecida, todas las demás son discutibles, pues en los casos en que se ha investigado la virulencia del germen, una vez aislado éste se le ha encontrado avirulento; es posible que entonces se trate de hemocultivos adulterados por los difteroides de la piel; la misma objeción se hace a la presunta presencia de los bacilos en las orinas, que había sido tomada como una revelación de la emigración de los gérmenes en el organismo.

**FUNCION TOXIGENA.**— La mayor parte de los autores que han comprobado el paso del bacilo diftérico en la sangre y en las vísceras, convienen desde luego en que se trata de hechos excepcionales. Las conclusiones de Roux y Yersin, permanecen firmes en la generalidad de los casos tanto clínicos como experimentales; en el animal el microbio queda en el sitio de la inoculación, en el hombre en la falsa membrana, de donde parte algunas veces por vía linfática hacia los ganglios vecinos. Roux y Yersin pensaron que los accidentes generales observados provienen de un veneno secretado por el bacilo en el sitio de la lesión local, difundiendo en todo el organismo, provocando de esta manera la muerte del animal. Sus experimentos del año de 1888 comprobaron esta hipótesis: tomando un cultivo puro, en caldo de un bacilo virulento, de veinte días y despojándolo por filtración sobre porcelana de los bacilos que podría contener, reprodujeron con el líquido filtrado los accidentes y las lesiones que determina la inoculación de los bacilos; por medio de estos experimentos los mismos investigadores comprobaron que la toxina varía según los bacilos productores; las siembras de virulencia igual no tienen igual toxicidad, ya que virulencia y poder toxígeno no marchan forzosamente de acuerdo; a virulencia igual ciertas siembras son productoras de toxina activa, otras en cambio la dan escasamente. Por otra parte, Roux y Yersin han comprobado que ciertas condiciones exteriores influyen sobre el bacilo, tales como la composición y mas intensamente la reacción del medio del cultivo, sobre la actividad de la toxina obtenida. El caldo ordinario, alcalino, se vuelve ácido por la fermentación de los azúcares, volviendo a tomar después la reacción alcalina,

de modo que mientras la acidez persiste la toxicidad es mediana; la actividad del veneno crece con la alcalinidad y cuando se impide que se produzca la acidez, la toxina se forma rápidamente y en gran cantidad. Actualmente se realizan estas condiciones empleando el medio desazucarado de Martín que suprime por completo la fase de acidez y da al cabo de una semana una toxina que tiene su máximo de actividad. Con un bacilo convenientemente escogido, el mismo autor obtiene de esta manera una toxina que puede matar a un cuy a la dosis de  $1/500$  c.c.; 1 c.c. de cultivo filtrado da un centigramo de residuo seco, la dosis tóxica del residuo seco es pues de 0.00002 del cual sería necesario retirar las sales minerales y la peptona que forman gran parte de este último residuo para obtener la cantidad real de veneno, cuyo poder tóxico así concebido debe de ser formidable.

A pesar de las condiciones de obtención en apariencia iguales, la actividad de la toxina es muy variable, lo que hace necesaria su dosificación, que se realiza inoculando cantidades variables de toxina subcutáneamente a los cobayos que tengan un peso de 250 gramos; la dosis mas pequeña que mata al animal en 4 o 5 días, toma el nombre de dosis letal mínima (DLM); constituyendo esto la unidad tóxica.

El veneno diftérico es muy sensible al calor, se destruye a 75 grados; después de una exposición a 58 grados durante dos horas, solamente determina edema; la luz, el aire, los agentes químicos, sobre todo los oxidantes, agua oxigenada, hipocloritos alcalinos, tricloruro de yodo y yodo, la atenúan grandemente. Para conservarla activa durante algún tiempo; la toxina tiene una gran facilidad para la absorción de ciertos cuerpos, tales como el fosfato de calcio, los hidróxidos de hierro y de zinc, y el carmín cuya absorción es electiva para los lipoides fosforados del neuroeje, así como por la antitoxina, todo lo cual constituye una propiedad fisico química que le da gran importancia. La formación de complejos de absorción explica por qué la toxina es arrastrada por los precipitados que se producen en el seno de los líquidos que la contienen, aprovechando este procedimiento para aislar el veneno, purificarlo y concentrarlo.

La naturaleza química de él nos es desconocida todavía porque no se le ha podido aislar al estado de pureza, esto no obstante se le considera como una toxalbumina del grupo de las sero-albúminas, (Briejer y Frankel) Galamoi la considera como una nucleo-albúmina, pero Brujer y Boer nunca han obtenido las reacciones de los albuminoides en ella. Roux y Yersin han hecho notar las analogías que existen entre las propiedades de la toxina y las de las diastasas, la modificación bajo la influencia del calor, la adherencia fácil a los precipitados, etc. Inoculada la toxina a los animales sensibles determina en ellos una enfermedad idéntica a la que producen los cultivos vivos, solamente que la administración por la vía digestiva es

ineficaz porque el veneno es destruído por los fermentos digestivos y las bacterias intestinales. A la autopsia se encuentran las mismas lesiones: edema local seguido de escara seca, infarto ganglionar, si la muerte no se presenta después de algunos días; por el lado de las vísceras, las alteraciones de los parenquimas de los órganos según la especie zoológica congestión hemorrágica de las glándulas suprarrenales y derrame pleural en el cuy, degeneración hepática en el perro y el conejo, degeneración del riñón en el gato y en la rata, que a pesar de ser animal refractario, presenta dichas lesiones cuando la inoculación se hace intra-cerebral. Ciertos mamíferos de gran talla son muy sensibles v. gr. la vaca puede morir con 5 c.c. de toxina, el caballo es mas resistente, pudiéndose obtener con dosis no mortales, parálisis. Aplicándola repetidamente sobre las mucosas sanas puede determinar la formación de falsas membranas; de esta manera Roger y Bayenz han provocado un crup experimental en el conejo y Coppez, Morax y Elmassian, conjuntivitis pseudo-membranosas:

Algunos experimentadores han tratado de investigar el modo de acción de la toxina sobre el organismo, inyectándola en el torrente circulatorio de los animales sensibles, de donde desaparece rápidamente. (según Bomstein y Donitz), al cabo de dos horas la toxicidad de la sangre queda reducida a la mitad y desaparece totalmente al cabo de ocho o diez horas. (Deerely); este fenómeno no puede ser atribuído a una eliminación por el riñón o por el intestino, porque ni Bomstein, ni Cobbett, han podido encontrarla ni en la orina ni el contenido intestinal, aún después de aplicar grandes dosis de inyección: esto quiere decir que el veneno ha sido fijado por determinados tejidos. Inoculando los órganos de los cujos muertos bajo la acción de la toxina, Connio ha encontrado el veneno fijado en varios de entre ellos; desprovistos de sangre e inyectando a otros cuyos el cerebro y las glándulas suprarrenales, producen constantemente la muerte, mientras que inyectando el hígado, el riñón, el bazo, la sangre y la médula se obtienen resultados negativos.

Las investigaciones de Laroche Grigaut han determinado la afinidad de la toxina por el tejido nervioso y muy especialmente por el encéfalo, el que tratado por una dilución de toxina al 1/20 lavado e inyectado produce en el cuy una intoxicación típica o inoculado por vía sub-dura-meriana determina una muerte rápida; igual cosa sucede si se emplea una dilución de toxina al 1/200. Entre los constituyentes químicos del cerebro, los que absorben con mas actividad la toxina, son los lipoides fosforados como la lecitina y la cefalina; los lipoides del grupo de la colessterina y las cerebrosidades no la fijan, como tampoco la fijan las proteínas cerebrales que solo tienen afinidad muy enérgica por la toxina tetánica.

Las investigaciones biológicas de Guillain y Laroche en los individuos

muertos de parálisis diftérica, confirman estas ideas y como diremos mas tarde, demuestran la electividad de la toxina por ciertas regiones del neu-roje y principalmente por los núcleos bulbo-protuberanciales.

Una observación notable es la de que la substancia nerviosa y los li-poides fosforados tienen un poder activante sobre la toxina diftérica y acor-tan el período de incubación de la intoxicación y la duración de la enfer-medad, (Laroche, de Waelo), haciendo notar que siendo el cerebro el que por sus proteínas absorbe enérgicamente la toxina tetánica, ejerce por el contrario un poder neutralizante sobre ella, (Wassermann y Takaki).

Cuando se inyecta repetidamente una dosis mínima de toxina, suficien-te para no causar trastornos patológicos importantes, se provocan reaccio-nes de inmunidad; el organismo elabora anticuerpos dirigidos contra el antígeno, que es la toxina inoculada, siendo el principal de entre ellos la antitoxina y después una lisina que aparece algunas veces y que puede re-velarse por la reacción de fijación positiva, practicada con la toxina como antígeno (Armand-Delille, Pujol y Delance).

A un lado de la toxina difusible, factor inconstante de la toxicidad del bacilo, se encuentra otro que es constante y que constituye la substancia fundamental del microbio y que toma el nombre de endotoxina. Rist ha demostrado que los bacilos desecados, tratados por el éter e inyectados en el peritoneo pueden causar el adelgazamiento, las parálisis y aún la muerte y que el suero antitóxico permite hacer la separación entre los accidentes precoces debidos a la toxina soluble que él neutraliza, y los accidentes tar-díos debidos a la endotoxina y no influenciada por él mismo. Cruveil-hier ha extraído de los bacilos lavados y calentados para destruir la toxina soluble y triturados después, una endotoxina muy activa contra la cual na-da puede el suero; Aviragnet, Bloch y Dorlencourt obtienen de la misma manera un veneno que causa lesiones locales y parenquimatosas, matando al cuy a la dosis de 0.05 en un término de 6 a 10 días. Según las experien-cias de M. Nicolle y de Loiseau, la substancia fundamental de los bacilos, despojados de su toxina soluble, es la causante de una serie de lesiones locales y de accidentes generales muy graves cuando se inyecta por vía venosa, accidentes que se exageran con una inyección previa de suero que obra como hipersensibilizante. Menard tratando de llevar mas lejos el aná-lisis de los factores tóxicos del bacilo descubrió en ellos dos clases de venenos constitutivos: los lipoides y las proteínas; los primeros determinan lesiones locales caracterizadas por una necrosis rápida con exudación fibrinosa y los segundos una acción que aún no se conoce; a la doble acción necrosante y fibrinoplástica de los lipoides del bacilo, comprobada por Dumas y Pettit, debe ser atribuida la génesis de los accidentes locales de la difteria; de la misma manera que los accidentes tardíos no son sino verdaderas descargas

de toxina puesta en libertad por los mismos lipoides que la habían fijado.

A todas estas teorías acerca de la toxina diftérica, Bossel agrega la suya diciendo que no es una endotoxina como la del bacilo tífico o la del vibrión colérico sino una verdadera secreción del microbio, substancia que apenas si es tóxica por sí misma como ya lo ha demostrado experimentalmente.

**CONSTITUCION DE LA TOXINA.**—Las notables experimentaciones de Ehrlich nos enseñan que la toxina diftérica no es un veneno simple, sino que está constituido por una mezcla de dos cuerpos dotados de propiedades biológicas distintas: la toxina propiamente dicha y la toxona, cuyos efectos explica de la manera siguiente: «En tanto que la toxina produce en el animal un hidrotórax, ascitis, congestión de las glándulas suprarrenales y necrosis cutáneas, la toxona nunca produce, aún a dosis elevadas, síntomas agudos; el síndrome inflamatorio es muy débil y a veces falta completamente, principalmente cuando disminuye la dosis de toxona. El edema desaparece al cabo de algunos días sin formarse escara, la caída de los pelos es muy escasa, no así con la toxina en que es muy abundante. La acción de la toxona se manifiesta sobre todo por parálisis que aparecen entre el décimo cuarto y el vigésimo octavo día, según la dosis inoculada. Frecuentemente no hay huella de reacción local y el animal conserva su buena apariencia hasta que bruscamente aparecen las parálisis a las cuales sucumbe rápidamente».

**ANATOMIA PATOLOGICA.**—Las lesiones que presentan los individuos muertos de difteria se dividen en dos grupos: locales, que revelan la acción directa del microbio y sus toxinas, y lesiones a distancia, ocasionadas por la toxina soluble. Algunas veces estas lesiones que son propias de la difteria, se acompañan de las lesiones ocasionadas por otros agentes microbianos que ordinariamente se asocian al bacilo de Löffler, constituyendo estas las lesiones secundarias cuya determinación es difícil de hacer porque se funden materialmente a las de la difteria.

**LESIONES LOCALES.**—La falsa membrana es la manifestación característica del padecimiento diftérico típico. Sus caracteres macroscópicos son los siguientes: principia ordinariamente en las amígdalas palatinas, algunas veces en la laringe o las fosas nasales y mas raramente sobre la conjuntiva, tendiendo siempre a invadir las partes cercanas como la úvula, los pilares, la pared posterior de la faringe, si se trata de una difteria faríngea o la tráquea, los bronquios y los pulmones si se trata de un crup; igualmente puede invadir los senos cuando son las fosas nasales las atacadas, raramente el esófago, la lengua, los tegumentos de la cara y el oído medio; puede colonizar en los órganos genitales externos. En la faringe al principio las falsas membranas tienen el aspecto de películas opalescentes;

muy adherentes que al desprenderse hacen sangrar los tejidos subyacentes; su consistencia y su espesor aumentan rápidamente y toman un color de marfil, cuando han cesado de extenderse, se enroscan sus bordes, la superficie de lisa que era se vuelve irregular, disminuye su consistencia volviéndose pulposa y termina por desprenderse y caer. En el crup las falsas membranas se desarrollan sobre la epiglotis a la cual forman una especie de capuchón, la cara superior de las cuerdas vocales puede ser invadida, los ventrículos igualmente, tomando algunas veces las falsas membranas formas y dimensiones tan variadas que pueden formar verdaderos moldes de la cavidad laríngea; en el vestíbulo de la laringe son muy adherentes, en cambio en la tráquea y los bronquios son fáciles de desprender. Cuando se desprende la falsa membrana la mucosa presenta un aspecto despulido hiperhemiado y raramente erosivo, acompañado todo esto de un edema de la región. En la tráquea y los bronquios de grueso calibre las membranas no tienen su color blanquecino ni su consistencia habituales, pues son delgadas, laminosas y de un color gris rojizo y algunas veces semidesprendidas, formando en el interior del tubo traqueal verdaderas placas diseminadas y en no pocas ocasiones el molde del árbol aéreo; la mucosa tiene un color rojo oscuro y tiene un puntilleo hemorrágico, los bronquios de pequeño calibre quedan completamente obstruidos cuando se encuentran invadidos por las falsas membranas. La estructura de éstas presenta dos grandes procesos que diversamente combinados forman el asiento de la lesión diftérica, siendo el primero de ellos la necrosis, que puede tomar la forma granulosa, hialina o fibrinoide, pero siempre atacando todos los elementos del tejido, y el segundo un proceso inflamatorio, caracterizado por una congestión intensa, con vaso-dilatación que puede llegar hasta la ruptura con formación de focos hemorrágicos, diapedesis leucocitaria y exudación fibrinosa característica y abundante; de esta manera las falsas membranas no son sino una verdadera representación de estos dos fenómenos, en cualquier punto que se las encuentre revelarán siempre estas dos lesiones fundamentales, pudiendo diferir en su estructura según sea el tejido atacado, v. gr., en la mucosa faríngea están recubiertas de epitelio estratificado, en las mucosas respiratorias de epitelio cilíndrico, la del vértice de la úvula es un buen tipo de producción pseudo-membranosa desarrollada sobre un epitelio pavimentoso.

Con un débil aumento y en un corte coloreado por la hemateína-eosina, o por los métodos de Weigert o de Kockel-Loiseau que tienen la propiedad de diferenciar la fibrina, se ve una zona central homogénea que representa el corion mucoso y en el cual se ven claramente los vasos dilatados y paredes dilatadas y engrosadas por las reacciones de la fibrina, en torno a este conjunto se extiende la falsa membrana que ha ido a ocupar el s

del epitelio. El conjunto permite percibir dos capas de aspecto diferente: una profunda constituida por una red fibrinosa, bien limitada y vivamente coloreada, de apariencia amorfa, debido a que la necrosis se encuentra en ese punto en un grado muy alto por la presencia de los microbios que en grandes conjuntos forman una delgada «lisera» bien coloreada y que circunda el contorno de la falsa membrana; en algunos lugares la capa superficial desaparece, las partes necrosadas están separadas en la zona en que la red fibrinosa solo está constituida por algunas fibrillas.

Con un fuerte aumento las diversas capas presentan el siguiente aspecto: el tejido conjuntivo central se encuentra necrosado, sobre todo las fibras que se presentan infladas, de contornos esfumados, de aspecto hialino y algunas veces fibrinoide, siendo raro que esta necrosis ataque las células fijas; en algunos lugares se ven conjuntos leucocitarios, cuya exudación es muy variable pero generalmente moderada, siendo sin embargo muy notable en la zona periférica donde forma a manera de manguitos al derredor de los linfáticos dilatados. Otras veces el edema intersticial revela pequeñas sufusiones sanguíneas y en algunos lugares una exudación fibrinosa que nos da la impresión de una cadenilla que parte de los vasos, de hilillos finos, ligeros, discontinuos, si la enfermedad es reciente y poco maligna, o bien espesos y anastomosados formando un retículo apretado que encierra células conjuntivas o leucocitos mas o menos necrosados en caso contrario. Los vasos tienen su pared notablemente engrosada pues han sufrido la degeneración hialina o fibrinoide, estando la luz del vaso dilatada y con frecuencia llena de trombus leucocitarios.

La capa fibrinosa que ocupa el sitio normal del epitelio invade el corion mucoso como sucede en los límites de la falsa membrana, presentando entonces una red de fibrina que aprisiona entre sus mallas células conjuntivas; esta red frágil si es reciente, se espesa a medida que envejece y sus trabéculas pequeñas y homogéneas solo pueden aprisionar una célula, recordando de este modo el aspecto del tejido osteoide joven; las trabéculas principales se dirigen perpendicularmente hacia el corion formando una especie de pilares que incurvándose sobre sí mismos a manera de arcadas sostienen sobre sus lomos una cubierta fibrinosa mas y mas densa, de mallas mas apretadas que incluyen en su seno elementos celulares que desigualmente invaden esta zona, y que se van volviendo mas raras a medida que se alejan del corion; en las cercanías de la capa superficial necrosada, la red se disocia en un tejido mas o menos laxo, de fibrillas que forman mallas incompletas. En la parte mas profunda de la red, las células epiteliales aunque trastornadas en sus relaciones por la fibrina, son reconocibles todavía, porque la mayor parte de ellas presentan alteraciones tales como la vacuolización del citoplasma, la modificación de sus núcleos por división

directa, y algunas otras que atacadas por necrosis hialina presentan aparentemente su núcleo intacto, entre estas células se insinúan numerosos leucocitos y algunos glóbulos rojos que provienen del corion; mas superficialmente, se encuentran en las mallas de la red células epiteliales muy alteradas, hinchadas, transformadas algunas veces en masas refringentes sin núcleo visible y algunos leucocitos necrosados en gran parte.

En la capa superficial amorfa, ningún elemento celular, excepción hecha de algunos polinucleares, es reconocible; en el seno de la masa necrosada se perciben todavía restos de núcleos y de fibrina; pululando en la superficie bacilos diftéricos mezclados a algunas bacterias de la boca. Esta especie de licuación necrobiótica que sufre la parte superficial de la falsa membrana parece revelar en parte al menos, la acción proteolítica de los microorganismos bucales sobre elementos profundamente atacados por la toxina.

En las amígdalas, debido a sus criptas y a la naturaleza misma del tejido linfoide, el proceso necrótico es muy acentuado; las paredes de los vasos presentan también una degeneración hialina o fibrinoide y muchas veces están tan engrosadas que obstruyen completamente la luz del vaso; los folículos linfáticos muy voluminosos presentan numerosas células necrosadas; la falsa membrana puede tapizar por completo las criptas o bien limitarse en puntos variables y entonces se llena el fondo de leucocitos y de células epiteliales, (Cornil).

En la pared posterior de la faringe la capa muscular participa también de la necrosis, presentando sus fibras estriadas islotes de finas granuleciones grasosas, que pueden transformarse en masas homogéneas y refringentes invadidas por polinucleares, cuando el proceso necrobiótico es mas intenso.

La reparación de la mucosa es muy rápida debido a que la regeneración epitelial principia en los bordes intactos; pero si la necrosis ha atacado enérgicamente al corion, el tejido conjuntivo muerto se elimina, cayendo la falsa membrana y dejando en su lugar una ulceración que puede supurar hasta que el tejido cicatricial repara la pérdida de substancia.

**LESIONES A DISTANCIA.**—Las lesiones que produce la toxina en el organismo son de una manera general de cuatro tipos: la congestión, que puede llegar hasta la hemorragia, la degeneración, que ataca las células parenquimatosas de los órganos, la infiltración, difusa o circunscrita, que revela la invasión del tejido conjuntivo por los glóbulos blancos y la proliferación, debida a la multiplicación de los leucocitos y de las células fijas del tejido conjuntivo.

Las lesiones de los pulmones son muy frecuentes a la vez que muy variadas, revelando siempre la presencia del bacilo diftérico, v. g. la bron-

quitis pseudomembranosa, o las asociaciones microbianas en las que el bacilo se encuentra a menudo mezclado al estreptococo, al estafilococo, al neumococo o al neumbacilo, v. g la bronconeumonía, el absceso corresponden a la toxina las lesiones congestivas y hemorrágicas. La pleura que corresponde a los focos de bronconeumonía presenta con mucha frecuencia placas fibrinosas, siendo raramente el sitio de derrames serosos, hemorrágicos o purulentos, (Letinois). Sobre el corazón la difteria es muy nociva, pues se le encuentra dilatado, el pericardio presenta equimosis y un líquido sanguinolento, el músculo cardíaco es blando, pálido o amarillento. Los órganos linfoides, tales como los ganglios, presentan lesiones de primer orden: los ganglios cervicales más directamente expuestos a la acción de la toxina, se encuentran constantemente atacados, los ganglios viscerales, las placas de Peyer y los folículos cerrados se encuentran aumentados de volumen, presentando lesiones análogas a las de los ganglios cervicales.

Por parte del bazo, las modificaciones son menos perceptibles que en cualquiera otra infección, pues solo se le encuentra ligeramente hipertrofiado, con los corpúsculos de Malpighi voluminosos, en los cuales el microscopio descubre una fuerte reacción macrófaga. En el timo se puede encontrar la degeneración de las células linfoides cerca de los corpúsculos de Hassal aparte de las hemorragias.

El hígado siempre se encuentra tocado, se presenta grande, congestionado y con manchas pálidas diseminadas; los riñones constantemente están atacados, su volumen permanece normal pero su coloración es blanquecina y su consistencia blanda; no obstante, algunas veces es grande, duro y rojo, pudiendo asociarse las lesiones congestivas y las lesiones degenerativas. Los cápsulas suprarrenales sufren igualmente, siendo las lesiones que presentan en el hombre menos aparentes que en el cobayo, a tal grado que pueden pasar desapercibidas a la simple vista,

El sistema nervioso central presenta una ligera congestión generalizada, siendo las lesiones macroscópicas tan raras que difícilmente se las puede apreciar; la embolia, la hemorragia cerebral y las pequeñas sufusiones sanguíneas que cubren la pia-madre cerebral o espinal, la meningitis es rara. Las lesiones microscópicas son muy importantes a la vez que variadas, se las ha estudiado en el curso de las parálisis, encontrándose en la médula lesiones de poliomieltis anterior, mas o menos marcadas y que atacan los diversos elementos constitutivos de ella; las células de los cuernos anteriores se encuentran atrofiadas o disminuidas de número, presentándose globulosas, algunas veces vacuolares y con fenómenos de cromatolisis, los prolongamientos se ven destruidos y el núcleo o ha desaparecido o bien aparece filamentado; las células de los cuernos posteriores raramente sufren.

Rocaz ha descrito degeneraciones idénticas a las de los cuernos anteriores en el núcleo del vago, en un caso de muerte súbita, pero ni Aubertin, ni Babonneix las encontraron en casos análogos; los núcleos de las neuróglías proliferan, las fibras de los cordones blancos presentan ciertos lugares llenos de granulaciones grasosas al derredor de los cilindros ejes, intactos algunas veces y otras completamente degenerados, los vasos sobre todo los de la substancia gris se encuentran dilatados y rodeados en algunos lugares por una especie de manguitos leucocitarios donde muchas veces se producen pequeñas hemorragias.

Las alteraciones de los nervios son muy frecuente. Estudiadas por Charcot y Vulpian (1862, más tarde por Lorain y Lepin, Roger y Damascino, Djerin, Gonbault (1881), todos estuvieron de acuerdo en que la lesión típica es la neuritis segmentaria periaxil, demostrando al mismo tiempo la rareza de la degeneración walleriana; Pitres y Vaillard insistieron sobre el carácter segmentario de las lesiones que en muchas ocasiones puede ser total e interesar el cilindro eje; pero con integridad de los segmentos sub y suprayacentes; resulta de estos trabajos que se trata verdaderamente de una neuritis con predominancia parenquimatosa, de lesiones diseminadas que no tocan sino ciertos segmentos de las fibras nerviosas, pero que sí pueden atacar las raíces de los nervios periféricos, caracterizándose entonces la lesión por la fragmentación o aún la resolución de la mielina en pequeñas gotas con integridad constante del cilindro-eje. Las lesiones intersticiales son moderadas, localizadas, presentando la forma de infiltración vascular y pequeñas hemorragias; todas estas lesiones han sido reproducidas experimentalmente en el animal por muchos y muy distinguidos investigadores.

No es raro encontrar la degeneración de los músculos, asociada a la de los nervios, representada entonces por finas granulaciones grasientas en numerosas fibras. Deguy ha comprobado en el velo del paladar dichas lesiones, asociadas a la infiltración leucocitaria intersticial y la hace desempeñar un papel muy importante en la producción de ciertas parálisis precoces de él.

**MODOS DE CONTAGIO.**—Desde mucho tiempo antes que se conociera el germen productor de la difteria, ya se sabía que la enfermedad era contagiosa y comunmente propagada por los atacados; el descubrimiento del bacilo de Löffler, nos ha enseñado que aparte de propagarse la enfermedad en tal forma, hay otras entre las cuales está una sumamente peligrosa para su difusión, constituida por los sujetos que han estado en contacto con los enfermos sin haber presentado nunca la difteria típica y que son una verdadera clase de bacilíferos.

Constituído el enfermo, por otra parte, en un bacilífero, gran cantidad de gérmenes virulentos (Martín), son arrojados con las partículas de moco al estornudar o al toser, diseminándolo de este modo; pueden ser diseminados también, de una manera indirecta por intermedio de los objetos contaminados, v. g. cubiertos de mesa, peines, libros, pañuelos, vestidos, etc. La larga vitalidad del germen facilita la trasmisión, los polvos de los lugares los diftéricos lo conservan durante mucho tiempo al estado vivo, máxime si se trata de lugares oscuros y en malas condiciones higiénicas, observándose multitud de veces que todas las personas que viven en comunidad son atacadas sucesivamente; la trasmisión por el aire es rara, pues la presencia del bacilo en la atmósfera de las recámaras de los enfermos no ha sido comprobada.

Los enfermos clínicamente curados permanecen contagiosos durante mucho tiempo, constituyendo entonces una nueva categoría: la de los bacilíferos convalescientes. Las estadísticas que se han obtenido a este respecto, están de acuerdo al admitir que tres semanas después de la curación clínica el microbio existe en un 70% de los casos, excepcionalmente se han encontrado hasta después de 200, 335, (Prip) y aun 458 días, (Le Gendre y Pochon), de la caída de las falsas membranas; hay que hacer notar que aunque el agente patógeno no se encuentre en la garganta, se le puede localizar en múltiples ocasiones en las fosas nasales, de donde la estricta necesidad de practicar el examen bacteriológico. De todo esto se desprende el enorme daño que ocasionan estos bacilíferos a todas las personas que los rodean. Numerosos ejemplos de epidemias existen, que han sido ocasionadas por ellos. La frecuencia de este modo de contagio está en relación directa con la intensidad de las medidas profilácticas adoptadas.

Los individuos atacados de infecciones diftéricas no diagnosticadas en virtud de que no se presentan claramente, o son frustas, forman otra categoría de individuos que invariablemente contaminan el medio; numerosas anginas rojas de aspecto ordinario, (12 a 14<sup>8</sup>), revelan su naturaleza diftérica en el laboratorio, así pues encubiertas de este modo no es posible tomar precauciones.

Hay también ciertos individuos que sin presentar ninguna manifestación actual de difteria, llevan consigo el microbio virulento y por lo tanto capaces de sembrarlo en su alrededor, estos individuos intervienen muy activamente en la propagación de la enfermedad. Todos estos bacilíferos se pueden clasificar en: precoces o recientes y antiguos; los primeros son aquellos que antes de presentar una difteria caracterizada clínicamente, llevan consigo el microbio durante un tiempo que puede alcanzar varias semanas y que realmente padecen la enfermedad pero en su período de incubación; estos individuos padecerán más tarde la difteria, bien bajo una

forma típica, o bien bajo una forma frustra. A la inversa de estos, que se encuentran en el medio en que más tarde aparecerá la difteria, los segundos, es decir los antiguos, se encuentran normalmente en el medio en que la difteria ha reinado y aparentemente han escapado a la enfermedad sin presentar síntomas de que más tarde no la contraerán, estos individuos son llamados también «bacilíferos sanos». Algunas veces por el interrogatorio se comprueba que han padecido una angina ligera, un dolor de garganta, calosfríos, malestar, etc., fenómenos que para algunos clínicos atestiguan una difteria benigna. Todos estos bacilíferos se encuentran principalmente cerca de los enfermos; las estadísticas reunidas por Graham y Smith, cuyo valor bacteriológico es indudable, demuestran que todas aquellas personas que viven en contacto con el enfermo, como los padres, los hermanos, los sirvientes, etc., llenan un 60% si no se han tomado las medidas profilácticas necesarias, descendiendo esta cifra a 10% en el caso contrario; el porcentaje más alto corresponde a las madres, pues entre ellas se encuentra un 14%, después los hermanos y los sirvientes que dan un 10%, los padres dan un 2.80% lo mismo que otras personas que habitan en la misma casa, (T. Saden); entre los enfermeros 37% si no han tomado ninguna precaución profiláctica, 10% en caso contrario; en los hospitales en que se alojan niños diftéricos e individuos de otras enfermedades distintas, contribuyen estos últimos con un 14%, en los cuarteles en tiempo de epidemia se encuentra solamente un 3.3% para Orticoni, 2% para Costas y Troisier, 1,8% para Blantau y Burhans.

En las grandes ciudades en las que la enfermedad es endémica solamente se ha comprobado un 0.6% de bacilíferos y en las ciudades indemnes las investigaciones han sido negativas (Roux y Yersin).

Es de mucha importancia saber si los «bacilíferos sanos» en apariencia llevan el microbio en estado de virulencia, habiéndose comprobado que un 80% de los microbios aislados en estas condiciones son virulentos y solamente 15% no lo son. Pero investigaciones recientes de Moss Guthrie y Marshal revelan únicamente de 11 a 18%, haciendo notar los mismos autores que los microbios avirulentos no son capaces de producir la enfermedad en el hombre ni ha de volverse virulento a pesar de una estancia prolongada en la mucosa faríngea.

Estos bacilíferos sanos necesitan de un tiempo igual al de los convalescientes para desembarazarse de sus microbios; en la mitad de ellos pueden desaparecer al cabo de ocho días y al cabo de un mes no lo llevan sino en el caso de que la persistencia del bacilo haya podido alcanzar 123 días, (Costa y Troisier). Para poder asegurar que el bacilo ha desaparecido es necesario obtener dos o tres cultivos negativos hechos con una semana de intervalo; bajo determinadas condiciones, tales como las supuraciones den-

tarias, la hipertrofia del tejido linfoide de la faringe, una angina intercurrente, el bacilo encuentra un medio favorable para pulular y persistir.

Para demostrar que estos bacilíferos sanos son los agentes importantes para la propagación de la difteria, se tiene una observación constante y por ello muy demostrativa, con el hecho de que cuando estalla una epidemia de difteria en una escuela y ésta es clausurada, no tarda en aparecer la enfermedad en todos aquellos lugares a donde llegan los alumnos, que en apariencia sanos, no son sino verdaderos bacilíferos. De esta manera se explican las epidemias llamadas autóctonas y las pretendidas anginas diftéricas espontáneas. Una prueba bien clara del papel tan importante que desempeñan estos individuos, son los magníficos resultados que se obtienen con su aislamiento, a tal punto que en las escuelas y en los cuarteles en los que los bacilíferos son aislados la epidemia cesa, en tanto que en caso contrario se prolonga indefinidamente.

La trasmisión del microbio se efectúa generalmente de una manera directa, por las partículas del moco proyectadas al toser o estornudar, y en las escuelas, la comunidad en uso de los utensilios de los niños como plumas, lápices, etc. Los alimentos no son vectores del microbio, excepción hecha de la leche que en muchas ocasiones desempeña un papel de difusión muy importante; cualquiera que sea el grado de contaminación de la difteria por los pezones de las vacas, según Klein, o por los bacilíferos que la ordeñan, ella constituye un medio favorable, pero desde el momento en que se toman medidas enérgicas contra estos individuos la epidemia tiende a desaparecer, (Hutchens). Algunos otros animales que presentan lesiones pseudo-membranosas o vesiculosas han sido acusados de favorecer la propagación, pero esto aún no se ha comprobado.

**PROFILAXIA.**—Para proteger a la sociedad contra la difteria hay que mejorar todas sus condiciones, fuera de las ya usuales para cualquiera otra enfermedad infecciosa, como el aislamiento, desinfección de ropas y locales, etc., y que podemos resumir en dos: volver al individuo invulnerable al microbio y destruirlo. Para llenar estas condiciones hay que recurrir a la desinfección de los bacilíferos, a la seroterapia preventiva y a la vacunación. Para lo primero es necesario descubrir a los bacilíferos, que generalmente se encuentran en medios donde inopinadamente aparece un caso de difteria, haciendo uso de los procedimientos de laboratorio, y descubiertos sujetarlos a una rigurosa antisepsia de la nariz y de la garganta, siguiendo el procedimiento de Lomry que consiste en aseos repetidos dos o tres veces por día, de la nariz y de la garganta por el agua oxigenada o mejor por la solución yodo-yodurada al 2.5 o 3% en suero fisiológico. Este procedimiento da al cabo de quince días una desinfección completa, pudiendo no serla en 4 o 5% de los casos solamente y ello debido a ciertas condiciones espe-

ciales como polipos, amígdalas anfractuosas, vegetaciones adenoides, etc., en cuyo caso se impone otro tratamiento.

**SEROTERAPIA PREVENTIVA.**—Cuando se da un caso de difteria en una familia, o en cualquiera otra comunidad, es necesario recurrir a la seroterapia preventiva; para ello se cuenta con el suero anti-diftérico cuya enorme eficacia es bien reconocida. La seroterapia preventiva debe ser tomada con ciertas reservas.

**VACUNACION.**—Se procede a la vacunación haciendo uso de la toxina-antitoxina de Berhing o bien a la anatoxina de Ramón. Para ello es necesario saber qué individuos están aptos para contraer la difteria, por medio de la REACCION DE SCHICK, procediéndose a la VACUNACION en todas aquellas personas que LA DEN POSITIVA.

### LA PRUEBA DE SCHICK

De todo lo anteriormente expuesto se comprende que el bacilo de Löffler bajo determinadas condiciones, produce la difteria, y que una vez que ha penetrado al organismo queda éste expuesto a sufrir lesiones cuya importancia se comprueba día con día; al lado de todo ello tan bien comprobado en la realidad existen otros hechos no menos significativos e importantes relacionados íntimamente con aquellos y que vienen a constituir el fundamento de la prueba de Schick.

Se observa con frecuencia que muchos médicos a pesar de estar en contacto directo y constante con los enfermos de difteria, no la contraen, aun llevado consigo el germen. Impunemente, Trousseau y Peter introdujeron en su garganta las falsas membranas; para justificar estos hechos de inmunidad para unos y de receptividad morbosa para otros, es necesario invocar ciertas condiciones locales; efectivamente, aquellas personas que presentan en la mucosa faríngea una lesión, por ligera que sea, ya traumática, como erosiones accidentales, heridas quirúrgicas por ablación de las amígdalas o de vegetaciones adenoides, o ya patológicas, como una angina, una laringitis, una rinitis, una conjuntivitis, una fisura labial, etc., están aptas para contraer la enfermedad. Experimentalmente se han comprobado estas ideas, pues los animales a los que se ha recubierto la mucosa con cultivos puros, no padecen la enfermedad si previamente no se ha alterado la mucosa de alguna manera, bien traumatizándola o bien adicionándola de microbios ordinarios patógenos.

Considerando la gran cantidad de microbios que pululan en las primeras vías sin provocar enfermedad, es indiscutible que en ese lugar se verifica un proceso de protección local muy importante y que se lleva a efecto por medio de las barreras epiteliales, de las secreciones que mecánicamente

arrastrán los gérmenes, de leucocitos de la sub-mucosa etc., de tal manera que una lesión que altere este sistema de protección, es capaz de cambiar las condiciones normales del medio y volverlo propicio para el desarrollo de la enfermedad. Pero no obstante este modo de explicar ciertos hechos clínicos, no es suficiente para interpretar satisfactoriamente ciertos fenómenos que claramente revelan la existencia de una inmunidad general sobre el bacilo de Löffler en numerosos y distintos individuos.

Abel encontró en el año de 1894, en la sangre de individuos sanos que no habían padecido la difteria elementos que tenían la propiedad de proteger al cuerpo contra dosis mortales de microbios o de toxina diftérica. Wassermann demostró que el poder antitóxico de los sueros no siempre es el mismo y sospechó que los individuos que poseen los sueros menos activos son los más receptivos; Fichl y Wunschkeim descubrieron después las mismas substancias protectoras en la sangre de los recién nacidos y Schmid y Pfianz en la leche de las nodrizas igualmente, revelando esto que dichos fenómenos se deben a la presencia de antitoxina y por lo tanto de resistencia a la infección.

Pero las investigaciones de Marx dieron una demostración todavía más sorprendente, gracias a su método, que le permitió poner en evidencia y dosificar cantidades muy pequeñas de antitoxina sanguínea; determinó primero la cantidad de toxina capaz de producir todavía el edema en el cuerpo, después mezcló los sueros para probar esta dosis de toxina. Si el suero experimentado contiene la suficiente antitoxina y si la cantidad empleada es la suficiente para neutralizarla no se producirá el edema; de esta manera logró descubrir 1 / 240 de unidad antitóxica en 1 c.c. de suero. Esta técnica le permitió comprobar que el suero de los recién nacidos contiene cantidades notables de antitoxina, que el de los niños más grandes casi siempre está desprovisto de ella o contiene poca, que de diez a quince años es frecuentemente encontrada en cantidad más grande y que en el adulto existe casi siempre.

Romer y Sames, lograron una sensibilidad extrema a esta dosis empleando la inyección intradérmica que no provoca ninguna modificación en los tegumentos, cuando la cantidad de suero es suficiente para neutralizar la dosis mínima de toxina suficiente para provocar el rubor y el edema de la piel.

De esta manera y con ligeras modificaciones Michiels y Schick lograron medir directamente en el suero humano la cantidad de antitoxina y les fué relativamente fácil apreciar su cantidad en los individuos que se sujetan a esta prueba.

Schick, de Viena, estableciendo experimentalmente que una reacción positiva indica que solamente existe 1 / 30 de unidad antitóxica en 1 c.c. de

suelo y a la inversa una reacción negativa nos indica la presencia de una cantidad mayor; constituyendo esta cantidad de antitoxina el mínimo necesario para no contraer la difteria (Schick, Park; Bundesen, Zingher).

Bundesen obtuvo en 800 niños un 60% de reacciones negativas sin que mas tarde los niños que la dieron hayan contraído la enfermedad; Zingher en 1200 escarlatinosos practicó la reacción con resultados negativos y que sin haber recurrido a ningún medio preventivo no contrajeron la difteria, pero sí dieron un 15% de bacilíferos virulentos, debido esto a su estancia en el Hospital.

Los autores americanos sostienen que una reacción de Schick negativa prueba que el individuo que la dá no es receptivo a la difteria y que por lo tanto es inútil inmunizarlo pasivamente por medio de suero antitóxico aún cuando se encuentre en un medio infectado. Esto tendría la ventaja de restringir en gran manera el uso de las inyecciones preventivas en las colectividades.

Procediendo a la investigación de la inmunidad en individuos de edad variable, se comprueba que la reacción es negativa en 99% de los recién nacidos; de los 6 meses en adelante los resultados dan un 45% positivos; de 1 a 5 años aumenta a 64%; después de 6 años el porcentaje disminuye lentamente hasta los 10 y rápidamente decrece hasta los 15 años, obteniéndose en el adulto un 12% positivas. La receptividad morbosa es pues función del grado de inmunidad a la toxina, comprobada por la reacción intradérmica.

La razón de estos fenómenos es la de que la inmunidad de los recién nacidos proviene de la presencia de anticuerpos que han sido tomados del organismo materno, creándose de esta manera una inmunidad pasiva y fugaz, pues tal inmunidad desaparece hacia el sexto mes. La inmunidad de los individuos de mas edad, que se torna mas frecuente a medida que ésta aumenta se debe indudablemente a un ataque anterior de difteria que los ha inmunizado activamente, es decir, que los ha vacunado.

Conociendo la gran proporción de anginas rojas de aspecto ordinario, pero que bacteriológicamente son diftéricas, se puede admitir con Martín que los individuos que dan una reacción negativa han sido atacados de una difteria benigna tan ligera que ha pasado desapercibida y que los portadores de gérmenes reaccionan produciendo su antitoxina. De esta manera se comprueba que todos los niños de una familia pueden dar un resultado que generalmente es del mismo signo, (Bundesen, Schuson). En 1893 Eschek y Klemensiewicz encontraron una substancia protectora en la sangre de los convalescientes. La prueba de Schick permite comprobar que en el diftérico antes de toda inyección sérica, la reacción es positiva, haciendo saber esto que el individuo no ha sido inmunizado y podrá contraer la

enfermedad, si se trata de un acceso grave la reacción permanece ordinariamente positiva durante mucho tiempo, indicando esto que la inmunidad se establece lentamente; por el contrario si la enfermedad es benigna aparecerá rápidamente.

Estos hechos permiten apreciar la duración de la inmunización obtenida por inyecciones de antitoxina. Un mes después de la aplicación del suero, 24% de los niños dan una reacción positiva y agrupando los de 2 a 6 años dan un porcentaje que pasa de 50%, al cabo de ese tiempo gran cantidad de niños han perdido su inmunidad pasiva. Por otra parte los individuos que ya han sido atacados de difteria dan un 30% de reacciones negativas, según Bundesen; la enfermedad no determina pues muy frecuentemente la producción de una cantidad suficiente de antitoxina. Parece que así como ciertos caballos nunca son buenos productores de antitoxina, ciertos individuos reaccionan débilmente contra la toxina, (Martín). Por el contrario, es muy notable que después de un ataque benigno, la reacción se vuelve generalmente negativa y un 70% de los niños bacilíferos «sanos» que generalmente son individuos ligeramente atacados con anterioridad dan en la mayoría de los casos una reacción negativa. (Bundenen).

Esta falta de inmunidad estable en muchos enfermos explica el por qué de las recidivas y de las recaídas. Después de un primer ataque, cuando persisten los microbios en la garganta puede sobrevenir un nuevo acceso de difteria constituyendo entonces la recaída que se provoca muy frecuentemente por el debilitamiento del organismo tal y como sucede en cualquiera enfermedad infecciosa, particularmente el sarampión. Muchas veces pueden sucederse las recaídas y entonces dan lugar a la difteria prolongada, (Aubiniere, Boidin).

Las recidivas se observan de dos a tres años después de un primer ataque de difteria y después de que los microbios han desaparecido de la garganta, significando que ese segundo ataque es una reinfección por un nuevo contagio, siendo estos ataques mucho menos graves y raros en razón de cierto grado de inmunidad conferido por el primero; algunas veces se han observado hasta dos o tres recidivas en un mismo individuo.

Las causas extrínsecas que pueden influir sobre la enfermedad son el clima, las condiciones atmosféricas, las de higiene general, los factores sociales y la raza. La difteria existe en todos los climas, pero tiene cierta predilección por los climas templados en los que adquiere un carácter endémico; en las regiones cálidas es sobre todo epidémica. Las condiciones atmosféricas tienen una notable influencia sobre ella, los casos más frecuentes y graves se observan sobre todo de diciembre a mayo quizá porque en esa época las afecciones faríngeas son muy comunes y por lo tanto crean cierta predisposición para contraer la enfermedad; se invoca también

la influencia de la luz solar y los cambios bruscos de temperatura en dicha época del año.

**TECNICA DE LA PRUEBA DE SCHICK.**—Para proceder a la prueba de Schick se necesita: un equipo, dos jeringas y agujas para inyección en cantidad suficiente.

Un equipo está formado por una pequeña caja que contiene un tubo capilar de toxina diftérica, provisto de un bulbo de hule, dos pequeños frascos cuya capacidad es de 8 a 10 c.c., uno contiene solución normal de suero fisiológico, para diluir en él la toxina y otro contiene la toxina diftérica calentada a 75 grados centígrados durante cinco minutos, ya diluida y apta para servir de testigo y provisto de una etiqueta roja para diferenciarlo del anterior; ambos están provistos de una cubierta de goma fácilmente perforable. Las casas que se dedican a la explotación de esta clase de productos proveen de equipos suficientes para sesenta personas, el Instituto de Higiene Federal los provee de ochenta, pudiendo disminuir por las pequeñas cantidades que se pierden durante la operación.

Las jeringas que se emplean son las de Berthelemy o las que se usan para la tuberculina, que tienen la ventaja de estar bien calibradas y pueden dar con relativa exactitud cantidades muy pequeñas del líquido que va a inyectarse. Las agujas deben ser chicas, delgadas, de un calibre que no pase del 26 o 27, de níquel o mejor de platino.

Para verificar toda esta pequeña operación de la prueba de Schick debe procederse bajo condiciones de absoluta asepsia. Primeramente se diluye la toxina y para ello se toma el tubo capilar que la contiene y con sumo cuidado se rompe una de sus extremidades que inmediatamente se introduce a través de la cubierta de goma del frasco de suero fisiológico, en seguida se rompe la otra extremidad, en este momento cae una pequeña gota de toxina dentro del frasco, para terminar de vaciar el tubo capilar se aplica el bulbo de goma en su extremidad exterior y con gran precaución por ser éste el momento en que puede perderse cierta cantidad de toxina cambiando el título de la dilución y por lo tanto cambiar los resultados; se bombea cuatro o cinco veces para llevar al interior del frasco toda la toxina; en seguida se retira el tubo capilar y se agita el frasco durante un minuto cuando menos para convencerse de que la dilución ha quedado uniforme.

Después de esto se procede a practicar la inyección. Se toma una jeringa de las ya mencionadas y previamente señalada para no confundirla con la que servirá para el testigo, se carga con una cantidad de aire igual a la del líquido que se va a introducir, a través del diafragma de goma se hunde la aguja y se extrae la toxina diluida, generalmente 1 c.c. suficiente para diez personas. Para practicar la inyección se escoge el tercio superior de la cara anterior del antebrazo, derecho para la prueba e izquierdo para

el testigo. Esta inyección deberá ser rigurosamente intradérmica, pues no teniendo esta precaución todo lo demás será inútil. Para proceder con corrección, se coloca la aguja paralelamente a la superficie cutánea, se introduce cuando menos un centímetro entre sus dos capas, de tal manera que a través de la superficial se pueda ver el bisel de la aguja, en este momento se inyecta 0.1 c.c. de toxina diftérica diluída, que representa  $1/40$  de la dosis mínima mortal para un cuy de 250 gramos. Cuando se trata de productos extranjeros, deben inyectarse 0.2 c.c. que representan  $1/50$  de la misma dosis mínima mortal; esto depende solamente del modo de titular la dilución siendo el resultado absolutamente el mismo. Cuando se ha inyectado esta cantidad se ve levantarse un pequeño abultamiento en cuya superficie se observan las marcas de los folículos pilosos, constituyendo esto un buen signo de que se ha procedido con corrección; después se saca rápidamente la aguja. Una vez terminada la intra-dermo-inyección de la toxina se procede en igual forma en el antebrazo izquierdo donde se pone la dilución de toxina calentada que servirá de testigo.

Como los equipos traen cantidad suficiente para 60 u 80 personas, es necesario agotar en una sola sesión toda la dosis, porque después de 6 horas, la toxina habrá perdido sus propiedades; es necesario cambiar, para cada niño, las agujas que constantemente se estarán esterilizando en un recipiente con agua hirviendo. Esta ligera operación no produce mas molestia que el dolor leve del piquete de la aguja, pero que siempre es bien soportado por los niños, que haciendo comentarios pintorescos y variados, se dan valor mutuamente. En las personas grandes el asunto carece por completo de importancia.

Una vez que se ha terminado con la operación arriba indicada, solamente nos queda observar. La observación debe ser cuidadosa y atenta para dar su verdadero valor a los resultados, pues no haciéndolo de esta manera, se corre el peligro de ocasionar grave daño tanto a los resultados estadísticos, cuanto por lo que se refiere a la vacunación, pues procediendo a ésta en niños que por error de observación tomamos como positivos, no siéndolo, se les puede ocasionar un grave perjuicio.

Zingher que tuvo ocasión de vacunar con toxina-antitoxina de Berhing a numerosos niños, observó que 3 de estos rápidamente padecieron una difteria grave. La explicación de ello, es la siguiente: Wright estableció que la cantidad de anticuerpos del suero de un animal parcialmente inmunizado disminuye rápidamente cuando se le administra un nuevo antígeno, para elevarse después a una cantidad superior a la primitiva; llamándose a ese estado transitorio de «fase negativa» Igual cosa sucede cuando se inyecta toxina-antitoxina a bacilíferos, creándoseles mayor predisposición morbosa, (Klinisch Wochenschrift. — 1 de oct. de 1925.)

La reacción de Schick cuidadosamente observada puede darnos 4 resultados: 1.—Reacción positiva; 2.—Reacción negativa; 3.—Falsa reacción; 4.—Reacción combinada.

La reacción positiva revela la acción irritante de la toxina en los tejidos no protegidos por la antitoxina, y por lo tanto acusa no inmunidad su signo es de +. Al cabo de 12 o 24 horas después de la intradermoinyección, comienza a aparecer en el sitio en que se ha practicado, una mancha rojo vivo que progresivamente aumenta su diámetro hasta alcanzar 1, 2, 3 centímetros y algunas veces 4 de diámetro; hacia el tercero o cuarto día en que la reacción alcanza su máximo, esa zona congestiva bien limitada, va cambiando su color al rojo obscuro para ir desapareciendo hacia el quinto o sexto día; dejando en su sitio una ligera descamación de la piel y una pigmentación morena que persiste tres o seis semanas después, y en algunas ocasiones mas tiempo.

La reacción negativa revela inmunidad a la difteria posiblemente permanente, su signo es —, el punto de la piel en que se ha puesto la inyección permanece normal, la pequeña herida producida por la aguja cicatriza rápidamente. Para hacer correctamente esta observación hay que sujetarse a las reglas generales ya expuestas, es decir, que la inyección sea rigurosamente intradérmica, que la toxina sea recientemente diluida para que su poder no se altere con el tiempo, y que la prueba se verifique dentro de los términos marcados por la fecha de expiración, anotada en el estuche. Los niños que presentan negativa la prueba de Schick no deben ser vacunados por las razones expuestas anteriormente.

La falsa reacción revela una reacción local alérgica a las substancias proteicas del bacilo de Löffler autolizado que encierra la toxina usada para la prueba, o bien algunos productos que se encuentran en el caldo con el cual se ha preparado la toxina, su signo es ps. Aparece entre las 6 y 18 horas que siguen a la inyección, alcanzando su máximo hacia las 36 y 48 horas, desapareciendo al tercero o cuarto día, dejando en su sitio una zona de pigmentación morena que no se descama. Cuando la falsa reacción llega a su máximo se observan varios grados de infiltración con una pequeña zona central generalmente de un rojo mas obscuro que el de la zona diftérica que va desapareciendo gradualmente; puede no obstante presentar una coloración uniforme fácilmente confundible con una reacción positiva. La prueba testigo sigue su curso clínico bajo el mismo aspecto.

Los individuos que dan una falsa reacción se encuentran inmunizados contra la difteria, y por lo tanto los resultados deben sumarse a las reacciones negativas en lo que respecta al resultado final. Los niños dan pocas reacciones falsas siendo la mayoría de ellas proporcionada por los adultos.

La reacción combinada es una mezcla de reacción positiva y de pseudo-reacción en el mismo individuo, siendo necesario observarla cuidadosamente, su signo es c.

Presenta una zona más grande y mejor delimitada, con un grado de infiltración mas intensa, la zona de pigmentación se descama y persiste algún tiempo después de que la pseudo-reacción ha desaparecido. Para el resultado final debemos sumarla a las reacciones positivas pues indica que el individuo que la dá es receptivo a la difteria. La prueba testigo sigue el mismo curso con menos intensidad y con los caracteres de una falsa reacción.

Sujetando mis trabajos rigurosamente a todo lo expuesto anteriormente, practiqué la prueba de Schick en 462 niños de la escuela «Lafragua» de seis a quince años de edad, en dos señores profesores y dos señoritas y en 34 individuos de tropa asilados en el Hospital Militar, estas personas de una edad no mayor de treinta años.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

EDAD	Núm. de Pruebas	Reacción Positiva	Reacción Negativa	Reacción Combina.	Falsa Reacción	+ %	%-
De 6 a 8 años	91	57	26	2	6	64.83	30.77
De 8 a 10 „	151	87	36	17	11	68.88	31.12
De 10 a 12 „	140	65	47	19	9	60.00	40.00
De 12 a 15 „	80	36	28	11	5	58.75	41.21
De 15 a 30 „	38	12	21	5	0	45.38	52.62
<b>TOTALES:</b>							
De 6 a 30 „	500	257	158	54	31	62.20	37.80

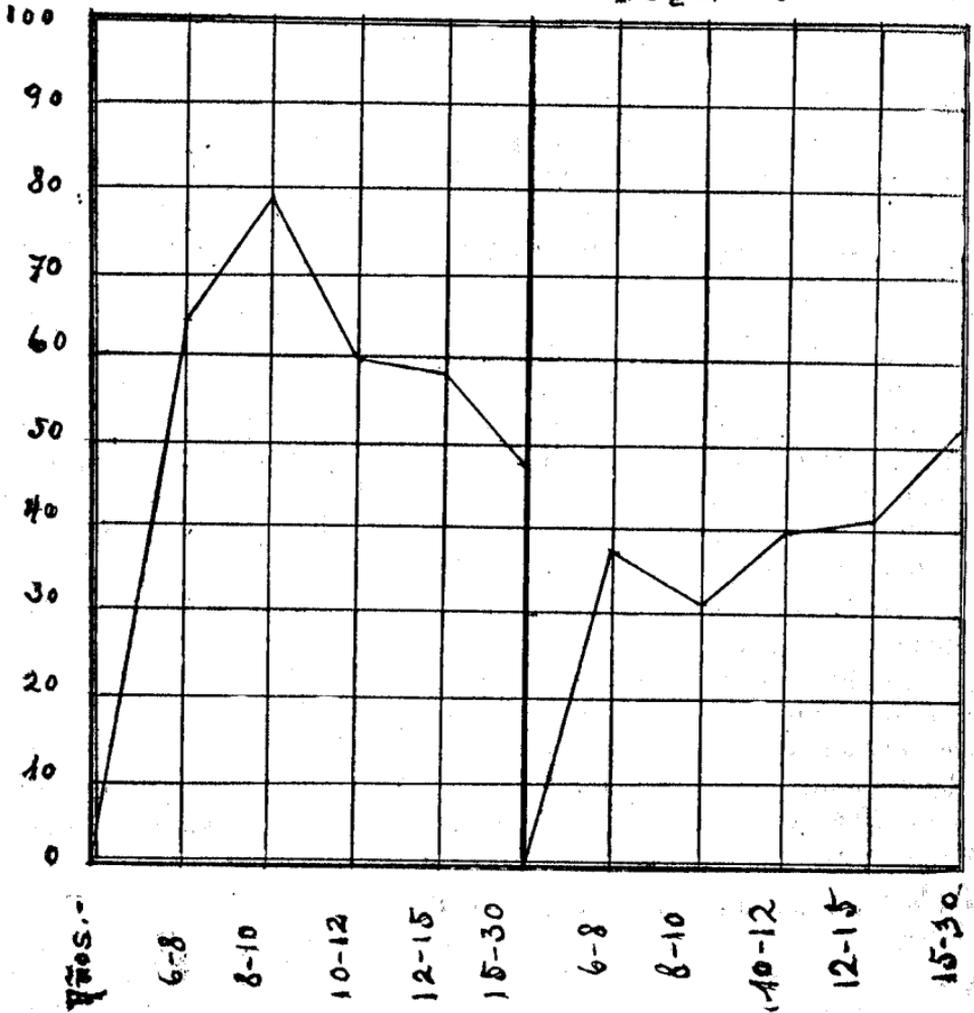
Kolmer, aplicó la reacción de Schick a personas, obteniendo los resultados siguientes, (Infection Immunity and specific therapy):

Niños menores de un año . . . . .	15%	positiva	85%	negativa
„ de 1 a 2 años . . . . .	43%	„	57%	„
„ „ 2 „ 4 „ . . . . .	66%	„	34%	„
„ „ 4 „ 6 „ . . . . .	58%	„	42%	„
„ „ 6 „ 8 „ . . . . .	51%	„	49%	„
„ „ 8 „ 15 „ . . . . .	24%	„	76%	„
Individuos de 15 a 30 años . . . . .	40%	„	60%	„
„ de mas de 30 años . . . . .	26%	„	74%	„

# REACCION DE SCHICK

Positiva.

Negativa.



Schick obtuvo los siguientes resultados, (Griffith.—The diseases of infants and children):

Niños menores de un año.....	7%	positivos.
„ de 1 a 2 años.....	45%	„
„ „ 2 „ 5 „ .....	66%	„
„ „ 6 „ 8 „ .....	35%	45%
„ „ 8 „ 15 „ .....	25%	30%

Gráficamente represento en el cuadro adjunto los resultados de mis observaciones.

Haciendo una comparación entre los resultados obtenidos por dichos autores y los obtenidos por mí, se observa que desde el nacimiento hasta el primer año los niños dan un escaso porcentaje (7 a 15%) de reacciones positivas, y que la mayoría de ellos la dan negativa. Esto quiere decir que la inmunidad de los recién nacidos proviene de la presencia de anticuerpos que han sido tomados del organismo materno y que rápidamente la perderán. Después del primer año el porcentaje de reacciones positivas aumenta progresivamente desde los 5 hasta 8 o 10 años en que alcanza su máximo, para decrecer después hasta los 30 y después de estos sigue decreciendo más y más, hasta la edad madura, debiéndose sin duda a un ataque anterior de difteria típica o frustra que los ha inmunizado activamente, es decir que los ha vacunado.

Las diferencias que se notan entre unas y otra se deben acaso a la influencia de la raza, del medio, tales como el clima, las condiciones atmosféricas, la higiene social, etc., aparte de los errores que pueda yo haber cometido involuntariamente. De cualquiera manera los resultados obtenidos corresponden a lo que realmente se observa en la práctica: los niños de 8 a 10 años son los que con más frecuencia padecen la difteria, que se va haciendo más y más rara a medida que aumenta la edad.

Se puede concluir de lo expuesto que:

I.—La reacción de Schick y su valor real en la práctica médica son efectivos.

II.—La reacción de Schick, es un medio perfectamente seguro e inofensivo para saber en un momento dado las personas receptivas a la difteria.

III. La reacción de Schick por su técnica sencilla y por su seguridad debe aplicarse en todas las colectividades, (escuelas, cuarteles, etc.), para proceder a su inmunización.

b —Completaría el presente trabajo un estudio detenido acerca de la inmunización activa contra la difteria, ya fuera por la toxina-antitoxina de Berhing o bien por la anatoxina de Ramon

LEMA: POR HUMANIDAD.

B I B L I O G R A F I A:

- 1.—Nouveau traité de Medecine.—Roger-Widal-Teissier.
- 2.—La bacteriologie experimentale appliqué a l'étude des maladies infectieuses.—Kolle-Hetsch.
- 3.—The diseases of infants and children.—Griffith.
- 4.—Infection immunity and specific therapy.—Kolmer.
- 5.—Bacteriología. Dopter-Sacquépéc.
- 6.—Technique microbiologique et serotherapie.—A. Besson.
- 7.—La inmunidad en sus relaciones con la práctica médica. Periódico Mensual.