

GACETA MEDICA DE MEXICO

ORGANO DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Tomo LXIV

Enero de 1933

Número 1

LA TUBERCULINA JAPONESA A-O DEL DR. ARIMA.

Por el Dr. H. Ayuso y O'Horibe.

20 de Julio de 1932.

Los sabios alemanes conocedores de los trabajos sobre tuberculosis del Prof. Dr. Arima, del Japón, invitaronlo para que en el 91 Congreso de Médicos y Naturalistas alemanes que iba a reunirse en Konisberg en Septiembre de 1930, (91 Versammlung Deutscher Naturforscher und Arzate held at Konisberg Sept. 6-11, 1930) fuera a exponer sus conocimientos especializados en relación con sus investigaciones de Laboratorio, que desde hacía más de diez años había estado efectuando en colaboración de otros dos colegas Dr. Aoyama y Dr. Ohnawa.

Llegó el día del Congreso. El Prof. y Dr. Arima asistió y presentó su trabajo en alemán, mismo trabajo que después del Congreso, se tradujo al inglés para que fuera útil en un radio de mayor amplitud.

El Prof. Arima dió a conocer en aquella ocasión sus largos estudios y experimentos, asaz originales, con acopio de documentación, estadísticas, gráficas, testimonios clínicos de Profesores, Médicos japoneses y alemanes con quienes llevaba desde antes correspondencia científica.

El Dr. Arima comenzó por agradecer a los organizadores alemanes, entre ellos especialmente al Dr. Biirgers, porque se le había ofrecido brillante oportunidad, y porque desde un principio, se le habían brindado galantemente las columnas de las Revistas médicas alemanas para que diera a conocer sus ideas con la publicidad de sus trabajos. Quizá, receloso de que no se le viera con buenos ojos por algunos elementos, sea por cuestión racial, sea por quisquillosidades extranjeras, dijo, en los preliminares de su conferencia: "La ciencia no es japonesa, ni alemana, no reconoce fronteras, si perdiera su carácter universal, dejaría de ser

ciencia. Bajo este concepto he aceptado la invitación que se me hizo, y es por esta razón que me tienen entre vosotros."

De Alemania también invitaron al Dr. Aoyama compañero de trabajos del Dr. Arima, para que fuera a Diisseldorf a demostrar sus experimentos acerca de A-O.

Las cuestiones importantes que se relacionan con este tema son: 1o. inmunidad tuberculosa; 2o. la absorción de la vacuna en el organismo; 3o., la conservación de las cualidades naturales del bacilo en la vacuna; 4o., bacilos estériles y no patógenos los que contiene A-O; 5o., cepas de bacilos que integran la vacuna, su número y características; 6o., la unidad antigénica; 7o., experimentación de A-O en animales; 8o., aplicación terapéutica de A-O al organismo humano; 9o., empleo de A-O para diagnóstico; 10o., la inyección profiláctica de A-O.

Desde luego el Dr. Arima asienta que a diario nos encontramos con personas adultas, hombres y mujeres, que han crecido en localidades infectadas con bacilos de Koch; que a pesar de esta circunstancia han resistido a la infección tuberculosa, y que se hallan exentas de tuberculosis. Estas personas son ejemplos vivos de inmunidad natural. En cambio, existen lugares vírgenes de tuberculosis como las comarcas no civilizadas, villas y poblados que se encuentran lejos de los centros civilizados, y, una vez que el bacilo de Koch visita estos lugares, los devasta, cegando vidas de viejos y de jóvenes. Los primeros a que me he referido, que resisten a la tuberculosis tienen inmunidad natural, los segundos que no resisten, no tienen inmunidad. Estas ideas del Dr. Arima están respaldadas con estadísticas del Dr. Endo de Tokyo, del Dr. Kuro-maru de la misma ciudad, y del Dr. Kamino, de Osaka.

El hecho de que en lugares infectados existan personas resacas a la tuberculosis y de que en lugares no infectados no las haya es muy significativo, deduciéndose de él que la inmunidad es producida por el mismo bacilo, lo que ha servido a los Dres. Arima y Aoyama para hacerse una ruta, y recorrerla en sus trabajos de Laboratorio, buscando inmunidad contra la tuberculosis. Añádase a esto que los experimentos de Roberto Koch establecieron como hecho básico, que un organismo sólo adquiere facultad inmunizadora contra la tuberculosis, cuando dicho organismo ha sido afectado por el tubercobacilo.

Así pues el punto de partida de los trabajos fue un antígeno al que se ha denominado sencillamente A-O.

Ahora bien, ¿qué cualidades excelentes, indispensables debe satisfacer un antígeno para curar y no dañar?

La mayor parte de las veces se ha visto que las tuberculinas que se emplean para tratamiento se componen de bacilos que no absorbe el organismo a causa de la capa grasa que los rodea. Por consiguiente,, estas tuberculinas no pueden obrar de ningún modo. Téngase además en cuenta que muchas veces los bacilos introducidos en el organismo no han perdido su poder de reproducción, así que no obran terapéuticamente, y sí infectan el organismo que recibió la inyección de tuberculina. De aquí se desprende que un buen antígeno, o lo que es lo mismo una buena tuberculina, debe integrarse con bacilos fácilmente absorbibles, y además desprovistos de poder patógeno.

El protoplasma del bacilo debe conservar sus condiciones naturales; las cepas de los bacilos tuberculígenos empleados en la preparación de la vacuna deben poseer la mayor potencia inmunizadora posible; la unidad antigénica, o lo que es lo mismo su valor profiláctico y terapéutico, debe ser exactamente medido y determinado.

La circunstancia de la capa grasa del bacilo, como dijimos antes, lo hace inabsorbible y lo torna como un cuerpo extraño. Esta ha sido la barrera infranqueable para una terapéutica ideal. Han luchado mirando hacia esta terapéutica los Dres. Arima y Aoyama, y, después de muchos años de pacientes trabajos, llegaron al empleo de la **saponina** extraída de la cáscara del fruto de sapindo japonés (**sapindus mukurojii Japonica**), y con ella han obtenido resultados ideales para desposeer al bacilo tuberculoso de su capa grasa. Este fruto llamado también jaboncillo lo usan para lavar. De manera que debe contener substancias adecuadas, semejantes a los jabones para quitar grasas. Se demostró que una cantidad de **saponina de sapindo**, añadida al medio de cultivo, despoja al bacilo de su capa grasa. A este bacilo le llaman **bacilo saponizado**. Si este bacilo saponizado se siembra en glicerina y en yema-agar-agar se observará que los cultivos jóvenes recuperan la grasa de las cepas de procedencia. Lo cual vale una prueba biológica de identificación de origen.

Existe el procedimiento alemán del Dr. Dostal para cultivo saponizado, que se dió a conocer en el año de 1916, pero nada tiene que ver con el del Dr. Arima que se llevó a efecto independientemente, en el Japón. El cultivo saponizado del Dr. Dostal se hizo con saponina Merck, y tiene el inconveniente de que los bacilos muestran gran poder de reproducción, aun a las veinte y cuatro horas de haberse sembrado en agar ordinario, lo cual es un serio inconveniente, que no tiene el procedimiento del Dr. Arima.

Una vez logrado el método para excluir la capa grasa del tubercobacilo, seguía otro problema, el de la conservación de las cualidades naturales del bacilo. Si pues el postulado de Roberto Koch de producir inmunidad con afectar el organismo nos marca el camino, era necesario que al afectar el organismo no se le hiciera daño. El meollo de la cuestión, según el Dr. Arima, estriba en que para producir inmunidad hay que introducir proteína específica semejante a la de la bacteria contra la cual se quiere prevenir. Por lo que se refiere a no dañar, estaba conseguido con haber logrado bacilos saponizados desprovistos de gran poder de reproducción. A esto se añadía sacarlos del medio de cultivo, suspenderlos en suero fisiológico, y colocarlos en refrigerador por término de un año. De modo que privados del calor óptimo y de las materias nutricias del medio de cultivo, los bacilos perdían su poder de multiplicación. Por otra parte, el protoplasma, dentro de un ambiente de suero fisiológico se hallaba protegido, y conservaba sus cualidades naturales.

No es indiferente buscar buenas cepas, cosa que saben muy bien los criadores de animales. Generalmente en la preparación de antitoxinas, la diftérica, pongo por caso, se tienen en cuenta las cualidades de las cepas, pero no se habían tenido en cuenta en la preparación de las vacunas. Al principio de sus trabajos el Dr. Arima creía que bacilos de toximas débiles eran buenos para la vacuna; pero llegó más tarde al conocimiento de lo contrario, es decir, bacilos de toxinas fuertes eran buenos para producir inmunidad mejor. El Dr. Arima en 1918 halló una cepa que estudió minuciosamente y que dió a conocer con el nombre de "Toné No. 25". Dicha cepa fué hallada en los esputos de un paciente de Osaka, y demostró, a través de muchas pruebas, gozar de gran poder inmunizante. El mismo Dr. Arima en 1926, halló otra cepa proveniente de una muchacha de Ainu, durante un viaje de estudio de Hokkaido, dotada dicha cepa de gran poder terapéutico, como se pudo comprobar en la tuberculosis ocular experimental de un conejo doméstico. Otra cepa fue hallada por el Dr. Shiga del Instituto Ehrlich de Frankfurt. Se descubrió que se cultivaba con dificultad en medio ordinario, y que poseía la fuerza de la "Toné No. 25." Las dos cepas del Dr. Arima y la cepa del Dr. Shiga, bien estudiadas las tres, entran en la composición de la vacuna A-O.

De estas tres cepas se hacen cultivos de bacilos saponizados debilitados en su poder patógeno, y se esterilizan en suero fisiológico durante un año en refrigerador. Recuérdese que Pasteur debilitaba los cultivos

del cólera de las gallinas, dejándolo envejecer, y así mismo hacía con las médulas rábicas hasta el punto de graduar la virulencia relacionada íntimamente con el número de días de desecación. Pero a lo que no se había llegado era al plazo de un año para tal objeto. El Prof. Burgers dió fe de la casi nula virulencia de A-O en un trabajo que publicó en la Revista Alemana de Tuberculosis en Septiembre de 1928 (1) con el título "Profilaxis y curación de la Tuberculosis. Experimentos en animales y resultados según los doctores Arima y Aoyama."

La unidad-antígeno. Uno de los detalles importantes de la vacuna A-O es el que se refiere al valor terapéutico de dicha vacuna, que se procedió a determinar como si se hubiera tratado de fijar la posología terapéutica, pongo por caso, de la estricnina. Generalmente, hablando de vacunas, nunca se ha procedido así; lo que se ha hecho es numerar las bacterias y declarar que cada centímetro cúbico contiene tantos millones; otras veces, lo que se ha hecho es valerse de la opacidad de la emulsión bacterica con la práctica que da el trabajo diario, y ya se sabe que tal solución es buena; otras veces, por fin, como en las inyecciones antirrábicas, no se cuentan las bacterias, pues ni se conocían cuando Pasteur fundó el método y basta emplear los fragmentos de médulas rábicas de tamaño determinado, de diversos días de desecación, para obtener emulsión de una consistencia óptima, de opacidad buena para ser absorbida, sin quedar embolada dentro del tejido subcutáneo, como cuerpo extraño.

Se procedió a determinar la unidad-antígeno, experimentando en animales de Laboratorio, más o menos semejantes a lo que se hace para determinar las unidades de antitoxina de los sueros. Para llevar a efecto estos trabajos, primero se produjo tuberculosis experimental en conejos domésticos, inyectando en la cámara anterior del ojo. Dos semanas después de haberlos inyectados se seleccionaron aquellos que presentaban síntomas perfectamente claros de la enfermedad, y se les aplicó la vacuna A-O. Tres grupos de reacciones biológicas se presentaron. En el primero quedan comprendidos aquellos casos en que se observó una reacción focal, **loco dolenti**, y no sólo no curaron estos casos, sino que se empeoraron. Esto ocurre cuando la cantidad inyectada de vacuna es excesivamente grande.

En el segundo grupo la reacción focal, **loco dolenti**, es ligera, con

(1) "Ueber die Wirkung des spezifischen Tuberkuloseschutz und-heimittles nach R. Arima und K. Aoyama in Tierversuch" in "Zeitschrift für Tuberculose" Bd. 51, H3, 1928.

tendencia a desaparecer, al propio tiempo que los síntomas de la enfermedad se alivian notablemente. Al nivel del sitio donde se aplicó la vacuna hay reacción que dura uno o dos días; cuando ha desaparecido se puede repetir la inyección de vacuna, y los síntomas de la enfermedad no persisten largo tiempo. Esto ocurre cuando la cantidad empleada de vacuna es en dosis media.

El tercer grupo comprende aquellos casos en que la reacción focal no existe en lo absoluto. Los efectos saludables se palpan desde el primer día después de la inyección. Se repiten las dosis necesarias de vacuna hasta observar completa curación. Esto ocurre cuando la dosis aplicada de vacuna es la adecuada.

Son las conclusiones terapéuticas, las cuales se dedujeron y clasificaron en los tres grupos antedichos; pero naturalmente a la hora de la práctica se procedió así: se formaron grupos de animales conteniendo cada grupo el mismo número de animales. Fueron diez grupos, de tres animales cada grupo. Hubo un grupo de seis que se emplearon de testigos, es decir, a los cuales no se aplicó la vacuna, pero si se les inyectó en la cámara anterior del ojo. La unidad-antígeno se halló en el 8o. grupo donde se aplicó 5 centésimos de la vacuna, pero si se les inyectó en la cámara anterior del ojo. La unidad-antígeno se halló en el 8o. grupo donde se aplicó 5 centésimos de la que se había tomado como unidad, punto de partida convencional. Habiendo determinado la dosis terapéutica para peso global de un conejo, se procedió a determinar la dosis en relación con un kilo de animal. Esta dosis se llama unidad inmunizante de A-O que se abrevia así: "IAE" que significa **I Antigen Einheit**, o lo que es lo mismo, unidad-antígeno.

De los experimentos en animales, el doctor Arima tiene un gran protocolo que sería prolijo dar a conocer aquí, baste consignar nombres de investigadores que han laborado en este sentido, como los de los doctores Ohira y Watanabe de Fukuoka, Dres. Yoshida y Maruoka de Osaka, doctor Sato de Tokio, Dr. Burgers de Konisberg (Alemania) y Dr. Buschmann de Bleailf, (Alemania).

En cuanto a la aplicación de la vacuna al organismo humano es pertinente decir que en el año de 1919 fué cuando se aplicó por primera vez. En aquel entonces, hay que confesar que, la vacuna contenía bacilos, aunque debilitados en su virulencia los que se empleaban vivos y dotados de poder germinativo y de multiplicación. Cuatro médicos fueron los que se prestaron a la aplicación de A-O, tres de ellos tenían síntomas claros de tuberculosis. No se observaron efectos dañosos en

ninguno de los cuatro, y sí se beneficiaron los tres enfermos. Estos experimentos se publicaron en la "Revista Alemana de Tuberculosis," volumen XVII del año de 1927. (1) Desde 1920 se comenzó a aplicar a los enfermos que lo solicitaban.

Desde entonces la vacuna afirmó su prestigio, y tuvo gran demanda no sólo en el Japón, sino también en el extranjero. De los años de 1927 a 1929 se calcula que se habrá aplicado a 150.000 personas. Desde 1929 se tuvo la precaución de recoger datos por medio de cartas que enviaba el Instituto Arima a los señores doctores que aplicaban A-O. Se recibieron informes del Japón y de Alemania, de los siguientes doctores: Dr. Ohira de Fukuoka, Dr. Taniguchi de Osaka, Sres. Sasa y Suzuki de Tokio, Dr. Yoshida de Osaka, Dr. Mitsuba de Osaka, Dr. Saito de Osaka, Dres. Matsui y Mori de Nagoya, Dr. Shoji de Fukuoka, Dr. Imamura de Fukuoka, Dr. Uromo de Heroshima, Dr. Nakamura de Osaka, Dr. Isujikawa de Osaka, Dr. Watanabe de Osaka, Dr. Usami de Osaka, Dr. Yida de Fukuoka, Dr. Miyakawa de Osaka, etc. El doctor Hudsek de Alemania que estuvo algún tiempo en Osaka publicó sus observaciones en Alemania y el doctor Gewaltig del Sanatorio de Holstenhausen hizo lo propio en el número 71 del suplemento de la "Clínica de la Tuberculosis," (2) y así mismo también hizo el doctor Rosenfeld de Stuttgart.

La experiencia con el A-O, enseña que mientras más precoz es el tratamiento y más pequeño es el foco, más rápido y más notable es el proceso de inmunización. Así es que los mayores efectos se observan en la tuberculosis regional, tuberculosis quirúrgica, tuberculosis ocular, tuberculosis de la rodilla, etc.

¿Los casos graves de tuberculosis se curan con inyecciones de A-O? Antes de contestar a esta pregunta es bueno advertir que la vacuna es un agente que estimula el organismo para hacer su propia inmunidad.

Si el organismo no responde a este estímulo, eso quiere decir, que no puede beneficiarse con la vacuna. En los casos graves de tuberculosis, el organismo, no se haya capacitado para reaccionar favorablemente con el estímulo que se le proporciona, por consiguiente, la vacuna no es agente heroico para los casos graves. Esto es dicho de manera muy general, pues a decir verdad, en muchos casos graves los resultados fue-

(1) "Zeitschrift für Tuberkulose". Vol. XVII, 1929.

(2) "Beitrage zur Klinike der Tuberkulose". No. 71, 1929.

ron mejores de lo que se esperaba, como pudo comprobarse con casos tratados en el Hospital de tuberculosos de Osaka.

El antígeno A-O sirve para diagnóstico. Esto puede ser de dos modos: primero, dada una enfermedad de naturaleza desconocida emplear el antígeno para que, produciéndose efectos terapéuticos saludables, el diagnóstico se corrobore; segundo dada una enfermedad de naturaleza desconocida, aplicar el antígeno, para cambiar la fórmula leucocitaria en determinado sentido. Este método de la fórmula leucocitaria fué descubierto por el doctor Yoshida de Fukuoka, y se denomina Reacción de Yoshida, se abrevia YR.

En la primera categoría, se emplea la vacuna como quería que se empleara el mercurio en la sífilis el gran Dielafoy, a manera de piedra de toque, en aquellos casos en que el diagnóstico no estaba claro, pues observándose mejoría de las lesiones y desaparición de los síntomas, era indudable que de sífilis se trataba. Del mismo modo, en las formas bizarras que no parecen ser de tuberculosis, aún para los especializados. Se aplican las inyecciones de acuerdo con las reglas establecidas, se observa la mejoría, y se deduce el diagnóstico a posteriori. Un caso del doctor Matsuba de Osaka: se trata de una obrera, de 27 años de edad. 5 años antes se le habían presentado a la paciente, en los párpados y en los labios unas pequeñas pápulas rojas en las que experimentaba ardor con el aire caliente o con el calor excesivo, cuando la paciente se dedicaba al trabajo rudo. Las pápulas aumentaron gradualmente en número, a pesar del tratamiento que se le había propinado. La tuberculina se empleó en el tercer año de la enfermedad buscando diagnóstico, pero la reacción fué negativa. Por espacio de un año y medio se aplicaron rayos ultravioletas, pero no dieron resultado. En estas condiciones la mujer consultó al doctor Mitsuba quien ordenó para ella un Wassermann que resultó negativo. Por motivo de experimento se le aplicó A-O, y, dos semanas después, las pápulas mostraron marcada tendencia a desaparecer. Seis inyecciones más de A-O No. 1 y No. 2, y se borraron completamente las pápulas, dejando pequeños huecos pigmentados donde las pápulas existían. Este caso fué publicado en "La Revista Médica de Tokio" No. 2625 de 1929. (1).

Segunda observación. Esta es del doctor Nakamura, de la Escuela de Medicina de Osaka. El citado galeno ha observado con interés que la tuberculosis ocular se presenta después de un período de latencia con-

(1) "The Tokyo Medical Review". No. 2625, 1929.

siguiente a un traumatismo. Piensa que la afección simpática ocular es semejante a la tuberculosis ocular, puesto que hasta se ha llegado a comprobar que las lesiones histopatológicas de la una y de la otra son semejantes. Para confirmar esta aseveración aplica A-O a dos casos típicos de afección ocular simpática. Uno de ellos fué un estudiante de primaria, de 8 años de edad, que tuvo una perforación de un ajo, y había sido tratado por especialista, pero que se le presentó lesión simpática después de 30 días de recibida la herida perforante. El ojo izquierdo, el herido, podía contar los dedos de la manos a 1.5 metros, el derecho a 0.4. Se aplicaron 12 inyecciones de A-O, y desapareció la afección de los dos ojos, del **simpatizante** y del **simpatizado**. Otro caso fué el de un hombre de 52 años de edad, extremadamente miope quien sufrió un desprendimiento de la retina. 16 inyecciones fueron aplicadas y suficientes para curar la afección. Estos casos se publicaron en el "Magazin de Oftalmología Experimental de Tokio." No. 1 de 1930. (1). No quisiera detenerme más sobre este particular; pero no puedo dejar de referirme, aunque sea en dos palabras, a un caso del doctor Shoji de la Universidad Imperial de Kyushu, pues se trata de documentación. Un caso de retinitis, de Wassermann negativo, de síntomas análogos a los de retinitis exudativa o retinitis pseudoalbuminúrica cuya naturaleza no pudo definirse, curó con A-O. Se dió a conocer este caso en la publicación de Axenfeld titulada "Boletín mensual alemana de Oftalmología." (2)

Las observaciones ya citadas demuestran que A-O, administrada terapéuticamente para una enfermedad desconocida, sirve, al propio tiempo de diagnóstico, en vista de los efectos saludables que produce.

El segundo método de diagnóstico por medio de A-O, que estriba en el cambio de fórmula leucocitaria, se llama Reacción de Yoshida, y se ejercita como sigue: se toma sangre 5 veces antes de la inyección de A-O, con intervalos de media hora. Inmediatamente después de la quinta toma de sangre, se aplica la inyección, a razón de una unidad por kilo de peso del paciente. Se vuelve a tomar sangre, 5 veces, con intervalo de media hora, después de la inyección. Serán necesarias precauciones para evitar errores en el cálculo de los leucocitos, que pudieran ser debidos a la falta de uniformidad en la composición de la sangre.

(1) "The Magazine for Experimental Ophthalmology", de Tokyo. No. 1, 1930.

(2) "Monatsblatt für Augenheilkunde".

En caso de que el paciente sea tuberculoso, la inyección de A-O demuestra disminución de leucocitos, a los 30 minutos después de la inyección. La disminución de leucocitos significa **Reacción positiva**, y el fenómeno únicamente ocurre cuando existe tuberculosis en evolución.

La Reacción positiva puede ser de tres intensidades, a saber: Reacción positiva débil, Reacción positiva media y Reacción positiva fuerte. En la Reacción positiva débil, la disminución es de 1000 a 2000 leucocitos por milímetro cúbico, aunque en el término de dos horas puede volver al número que había antes de la inyección. En la Reacción positiva media la disminución es de 2000 a 3000 por milímetro cúbico; pasadas dos horas, el número de leucocitos vuelve al número original o se aleja de él. En la Reacción positiva fuerte la disminución es mayor de 3000, y se mantiene hasta dos horas después de la inyección.

Con personas sanas, pacientes no tuberculosos o con pacientes tuberculosos pero cuyo proceso no es enérgicamente activo la inyección de A-O produce aumento de leucocitos media hora después de la inyección, aunque también puede ocurrir que no haya aumento ni disminución de leucocitos. Todos estos casos corresponden a Reacción negativa.

Así es que la Reacción de Yoshida determina: 1o., si la afección es o no tuberculosa; 2o., si la afección, en caso de ser tuberculosa, es de proceso activo; 3o., si el pronóstico es bueno a pesar de tratarse de tuberculosis avanzada; 4o., si el pronóstico es malo, aunque se hubiera hecho un tratamiento prolongado con la vacuna.

Cuando el paciente ha recibido el tratamiento de la tuberculina o preparaciones específicas similares, o cuando se le ha hecho la intradermoreacción de Von Pirquet, la Reacción de Yoshida es negativa, lo mismo que ocurre cuando a un enfermo de tifoidea, se le ha aplicado las vacunas correspondientes, la Reacción de Widal resulta negativa. Si la vacuna A-O se somete a influencias demasiado fuertes que puedan destruir las cualidades naturales del protoplasma, y se inyecta en estas condiciones, el organismo sufre la misma influencia que con las proteínas no específicas. En un trabajo del doctor Arima titulado "What is A-O?" se encontrarán gráficas informativas de la Rección de Yoshida.

La inmunidad por medio de A-O. Según el doctor Arima la **realización** de la inmunidad puede ser de dos formas: la primera se hace **inyectando** al organismo tuberculoso; la segunda se hace inyectando a un organismo que no está tuberculoso totalmente, **sino** que conserva sanos sus órganos importantes. La primera se llama inmunidad terapéutica, la

segunda terapéutica-profiláctica aparte de la profiláctica, propiamente dicha, o reservativa. El Dr. Ykuji aplicó la inyección a 69 niños recién nacidos, en el Hospital de Enfermeras de Osaka, en el lapso de Febrero a Julio de 1929. Un estudio minucioso de éstos 69 niños reveló: 1o., en ningún caso produjo efecto dañoso la vacuna; 2o., no hubo ningún caso de muerte; 3o., en ningún caso se desarrollaron síntomas de tuberculosis. 22 de estos niños mostraron reacción positiva a la tuberculina antes de la aplicación de A-O, perteneciendo todos ellos a clase social muy humilde, paupárrima, viviendo en pésimas condiciones sanitarias." (1).

El doctor Buschmann de Bleialf, Alemania, aplicó las inyecciones, en el plazo de 1928 a 1929, y da testimonio de que A-O aplicado a los recién nacidos, no solamente no les produce efectos dañosos, sino, de manera notable, los inmuniza contra la tuberculosis. De 87 niños que inyectó ninguno mostró síntomas de tuberculosis, aunque 40 de entre ellos siguieron viviendo en familias tuberculosas. A un niño de éstos 40 se le presentó artritis tuberculosa de la rodilla, padecimiento que ya estaba desapareciendo con aplicación de la vacuna.

Ya desde el año de 1930 se había aplicado a más de 10,000 pacientes en el Japón. El informe de estos casos lo publicó el doctor Arima en la Revista Semanal alemana de Medicina No. 29 de 1931. (2). El resumen ilustrativo de este informe se halla en cuadro sinóptico para la formación del cual se ha tenido cuidado de computar todas las respuestas de los padres de familia a quienes se les envió preguntas en forma epistolar *ad hoc*. Hay que informar además de otra estadística del doctor Arima que comprende 413 niños enclenques, de escuelas primarias.

Independiente de estos casos deben citarse, como documentación, numerosos casos de niños y adultos de constitución delicada que recobraron las condiciones normales de salud con aplicación de A-O. "Lo siguiente puede ser mencionado como los efectos más notables obtenidos con la vacuna: desaparición de la tendencia a resfriarse fácilmente, desaparición de la tos y de los sudores nocturnos; desaparición de los ganglios infartados. Simultáneamente, el apetito aumenta, la nutrición muestra mejoría, el cuerpo gana en peso, y, en general, las facultades

(1) "Deutsche Med. Wochenschrift" No. 29, 1931. El 2o. y el 3er. punto son redundantes respecto del 1o., a pesar de lo cual consigno literalmente como testimonio documental.

físicas y mentales del paciente evidencian un gran progreso". (1). La inyección terapéutica de A-O se aplicó en numerosas escuelas primarias inferiores, escuelas primarias superiores, escuelas secundarias, escuelas normales, enfermerías, etc., y los resultados fueron sorprendentemente halagadores.

¿Cuánto tiempo dura la inmunidad conferida por A-O? Hay que aclarar que la función inmunizadora desarrollada en dos organismos diferentes, es de tipo variado y de diverso grado. Hay casos en que esa función inmunizadora decae relativamente temprano, o se debilita en un organismo de acuerdo con las condiciones en que se encuentra. Los doctores Arima y Aoyama opinan que en la inmensa mayoría durará toda la vida, en caso de que los pacientes vivan en una localidad infectada con tubercubacilos, pues el ambiente tuberculoso refuerza, de tiempo en tiempo, el proceso de inmunidad. Esta aseveración se confirma con los casos inyectados de 10 años atrás. El doctor alemán Gewaltig corrobora este modo de pensar. Experimentos, observaciones y resultados acerca de esta cuestión fueron publicados en la "Revista alemana de Tuberculosis," No. 47. (2).

Unas cuantas palabras del doctor Arima acerca del B. C. G. de Calmette. "Por todo lo dicho anteriormente acerca de A-O se deduce que A-O difiere fundamentalmente del B. C. G. que consta de una sóla cepa que no es de procedencia humana sino de tipo bovino, debilitada en su virulencia. La simple mención de este hecho basta para destacar la diferencia profunda respecto de A-O, y no tengo necesidad de entrar en discusiones acerca de la preparación del B. C. G. No creo tampoco que deba expresar mi opinión acerca del desastre de Lubek en conexión con el empleo del B. C. G."

Cualquiera diría que hasta allí terminó la obra del doctor Arima; pero no, no es así. El mismo ha hecho declaraciones en periódicos científicos de que, en unión de sus colaboradores, está empeñado en la profilaxis de los bovinos. Lo que anhela en un noble gesto el doctor Arima es hacer de la tuberculosis una enfermedad rara sobre la faz de nuestro planeta.

A ello debémos cooperar por la nobleza de miras, y porque incumbe a nosotros dentro del papel de médicos, pensar sobre este nuevo

(1) "What is A-O?"

(2) "Zeitschrift für Tuberkulose", No. 47.

agente biológico terapéutico, no precisamente para aceptarlo sin examen, si para estudiarlo y comprobarlo en un afán incesante de investigación.

COMENTARIOS

Doctor Anastasio VERGARA.—Voy a hacer una pequeña digresión, anticipando mis felicitaciones al doctor Ayuso por dar a conocer un asunto científico con una bibliografía japonesa, que, por el mismo idioma, nos es totalmente desconocida en México. Indudablemente la ciencia japonesa está a la altura de los países civilizados y hemos conocido en ella, nombres tan ilustres como los de Noguchi y de Kitazato, en Bacteriología. Con motivo de este trabajo cabe comparar esta vacuna, con lo que conocemos de la Vacunoterapia en general, ya que el aspecto profiláctico se presta a consideraciones de importancia, con relación a las investigaciones de Calmette, Guerin y Ferran; el vasto panorama de la Vacunoterapia a la fecha ha perdido importancia, por sus múltiples fracasos. El aforismo de Fisher, de que un antígeno se viene a su anticuerpo como la llave a su candado, ha caído en descrédito, y ojalá la Vacuna A-O venga a ser una de las excepciones que demuestre un éxito en la curación de la tuberculosis, puesto que se ha negado que en gran número de casos en que se observó alivio, se debía a la vacuna A-O y que los casos de relativo éxito no se debían a la protección específica, sino a la crisis hemoclásica que produce las proteínas. En el trabajo del doctor Ayuso se insiste en algunos detalles de la preparación de esta vacuna y parece que el resultado es una proteína más o menos específica, no sé hasta qué punto pueda ser específica librada por completo del bacilo de Koch.

Doctor Hircano AYUSO Y O'HORIBE. — Doy las gracias al señor doctor Anastasio Vergara por sus comentarios en relación con mi trabajo, y juzgo el problema de la tuberculosis tan importante, que creo que todos los médicos debemos cooperar para reducir al mínimun esta enfermedad sobre el planeta.

RESUME.

Dans son étude, le Dr. Ayuso nous fait connaître les idées exposées, au 91^e. Congrès de Médecins et Naturalistes allemands, célébré à Koenisberg em Septembre 1930, par le Dr. japonais Arima, sur la tuberculose, après 10 années d'investigations de laboratoire.

Partant de l'idée que l'immunité pour cette maladie doit se chercher dans le bacille lui-meme, il prépare un antigene, en séparant du bacille la couche grasseuse qui l'entoure, pour le rendre absorbible et le priver de son pouvoir pathogene. Il arrive a son but en saponifiant les bacilles de toxines fortes, au moyen de la saponine extraite de la pelure du fruit du "sapin" japonais, qui prive les bacilles de la couche grasseuse qui les entoure; il les retire de la culture pour les suspendre dans le sérum physiologique, et les place ensuite dans un réfrigérateur pour une période d'un an.

Ils déterminent l'unité antigene par des procédés biologiques; le vaccin appelé A. O., s'applique avec d'excellents résultats aussi bien aux lapins qu'a des malades tuberculeux. De 1927 a 1929 on a vacciné 150.000 personnes, et les résultats ont été d'autant meilleurs que l'application était plus précoce et le foyer plus petit. On a mis au clair également que le vaccin n'est pas un agent héroïque pour les cas graves et que l'on peut l'employer comme moyen de diagnostic, aussi bien pour ses effets salutaires comme pour la réaction de Yoshida, qui consiste dans la diminution des leucocytes après l'injection, tandis que chez les personnes saines il se produit une augmentation. Le vaccin japonais differe du B. C. G., aussi bien par ce qu'il se prépare avec diverses espèces que parce qu'il est de origine humaine.

SUMMARY.

Dr. Ayuso refers, in his paper, to the ideas exposed at the 91st. Congress of German Physicians and Naturalists, celebrated at Koenisberg, in September 1930, by the Japanese Physician Arima, on tuberculosis, after a ten years period of Laboratory investigations.

Starting from the idea that the immunity for that disease should be looked for in the bacillus itself, he prepares an antigenous, separating from the bacillus the greasy coat that involves it, in order to render it absorbible and to deprive it from pathogenous power. He reaches his purpose in saponifying the bacilli with strong acids, by means of saponine extracted from the peel of the fruit of the japanese fir, which deprives bacilli of the greasy coat that involves them; he takes then out of the culture to suspend them in physiologic serum, and then store them in a refrigerator for a period of one year.

They determine the antigenous unity by biological means. The vaccine, called A. O., is applied with very good results to rabbits, as well as to tuberculous patients. From 1927 to 1929, 150,000 people were vaccinated, and the results were so much the better when more precocious was the application and smaller the focus. It was also ascertained that the vaccine is not an heroic agent for serious cases, and may be used as a medium for diagnostic, as well for its beneficial effects, as for Yoshida reaction, which consists in a decrease of leucocytes after the injection, when in healthy people it produces an increase. The japanese vaccine differs from the B. C. G., as well for being prepared with various breeds, as for being from human origin.