

GACETA MEDICA DE MEXICO

ORGANO DE LA ACADEMIA N. DE MEDICINA

REGISTRADO COMO ARTICULO DE 2.ª CLASE EN LA ADMINISTRACION GENERAL DE CORREOS
DE MEXICO, D. F., CON FECHA 21 DE MARZO DE 1939

TOMO LXIX

JUNIO Y AGOSTO DE 1939

NUMEROS 3 y 4

TRABAJOS ACADEMICOS

Inmunización activa contra la difteria *

Por el Dr. GERARDO VARELA

La inmunización activa contra la difteria fué iniciada por el americano Theobaldo Smith que demostró en 1909 el poder antigénico de las mezclas de toxina y antitoxina diftéricas; los resultados que obtuvo en el cuy le hacen deducir que también se lograría obtener anti-cuerpos en el hombre, pero no llevó a la práctica su aplicación en esta especie y es unánime el reconocimiento de Behring como fundador de la inmunización activa contra la difteria en el hombre.

Fué en los Estados Unidos donde Park demostró el resultado de la vacunación antidiftérica en el hombre, usando mezclas de toxina y antitoxina débilmente tóxicas con una unidad antitóxica y 85% del Lf inyectando dosis de 3 Lf y usó posteriormente 0.1 de Lf 0.075 a 0.080 de unidad antitóxica, no desmereciéndose con estas dosis el valor de la vacuna.

La vacunación por medio de la toxina pura fué usada, según Sordelli, por Dzierzgowsky que se inyectó personalmente 24 veces; pero el riesgo y las reacciones intensas que sufrió no le hicieron recomendar el método sino que aconsejó la instilación de

* Trabajo de ingreso, como académico de número, leído en la sesión del 27 de octubre de 1937.

toxina por vía nasal, procedimiento que ha quedado demostrado ser impracticable para lograr verdadera inmunización. Otros investigadores, como Park, Schick, etc., también han usado toxina pura; pero con resultados muy pobres, por las pequeñas cantidades de antígeno empleadas, dado el peligro de la toxina.

Los trabajos de Zozaya en 1927, que iniciaron la preparación de las mezclas de toxina y antitoxina diftéricas entre nosotros, tuvieron muy poco éxito, pues quiso practicar primero las reacciones de Schick y también la de Dick en gran escala, para darse cuenta de los susceptibles a la difteria, principalmente en la población escolar. El intento de este trabajador no tuvo resultado, pues despertó la crítica y las protestas del público.

La falta casi completa en aquella época de personas que consideraran el problema higiénico social, y no solamente el médico individual, hizo que esta labor no fuera comprendida por la gran mayoría de los médicos, infiltrados ya desde su iniciación en los estudios hacia la clínica que les hace buscar solamente los éxitos inmediatos y brillantes y juzgan la higiene de pocos resultados prácticos.

Los lotes de mezcla de toxina-antitoxinas diftéricas laboriosamente preparadas por Zozaya quedaron sin ser utilizadas y, en 1929, cuando continué personalmente la elaboración de este producto, corrió naturalmente la misma suerte que la anterior.

El experimento de Park y Schroder, en el que usaron por primera vez un toxoide obtenido por envejecimiento de la toxina, fué según ellos, inferior al de la vacuna empleada, entonces constituida por la mezcla de toxina-antitoxina.

La atenuación de la toxina diftérica por el formol, hasta perder completamente su toxidez sin alterar su poder antigénico, hizo considerar a Ramon la posibilidad de emplearla en el hombre en el año de 1924 y fué utilizada bajo la dirección de Martin en el hospital del Instituto Pasteur y por Zoeller en el hospital de Val de Grâce.

La profilaxis de la difteria recibió un gran impulso al ser conocido el toxoide al formol.

Desde 1923 Glenny usó la mezcla de antitoxina y toxina modificada por el formol y recomienda más tarde usar el floculado del toxoide antitoxina para la vacunación. Los experimentos de

Lowenstein, para preparar una pomada con toxoide para ser untada en la piel con el fin de inmunidad, no dieron pruebas de eficiencia y Franco pudo, entre nosotros, demostrar que no inmunizaba.

Otra vez Zozaya inició entre nosotros la preparación de la anatoxina en 1927, pero sin gran entusiasmo. Las vacunaciones con la anatoxina que se habían hecho en Boston entre las enfermeras del Hospital de Niños, habían causado reacciones muy intensas y estaba fresco su recuerdo, de tal manera que solamente con fines de investigación y para inmunizar algunos caballos, fueron preparadas algunas cantidades de este producto en aquella época.

Fué Castrejón el que en 1929, trabajando con entusiasmo, logró vencer las dificultades técnicas de preparación de la anatoxina. La colaboración de Elena González fué también importante para lograr esta vacuna. Desde entonces el toxoide lo he continuado preparando hasta la fecha.

Las primeras aplicaciones de la anatoxina diftérica fueron hechas por Vigil y Lagarde, que dispuso de ampolletas originales del Instituto Pasteur de París, presentando este trabajo como tesis en 1926.

La producción de toxoides muy activos ha permitido probar que no hay reacciones más fuertes que con los toxoides comunes y que la inmunización se obtiene más rápidamente.

He tratado de concentrar el toxoide, congelándolo entre 12 a 15 grados bajo cero; en estas condiciones se puede recoger una parte sólida que se desecha y que está formada por el agua y otra parte no congelable a esta temperatura que tiene toda la parte activa del producto.

Se puede tener de esta manera toxoides muy activos, pero no purificados pues sufren también concentración las substancias extrañas al antígeno. Siendo una maniobra fácil puede hacerse en cualquier laboratorio y, de esta suerte, he preparado varios lotes que no han dado mayor reacción al ser aplicados al hombre que los toxoides comunes, sin concentrar.

La purificación del toxoide no solamente logra mejorar la vacuna, pues los resultados del producto purificado son prácticamente iguales al antígeno original; Glenny fué el que logró hacer mejor

vacuna con la preparación de los toxoides activados con alúmina. Este método ha sido aplicado desde luego por Park y sus colaboradores, utilizando el precipitado formado por adición de 1.5 a 2% de alúmina y sus resultados alentaron la generalización de su uso en los Estados Unidos.

El toxoide a la alúmina tiene valor antigénico mucho mayor que la anatoxina nativa y, para muchos, una sola inyección es considerada suficiente para que solamente 2 a 5% de los vacunados queden sensibles a la reacción de Schick. Cuando hay un exceso de alúmina se han observado abscesos y algunas veces trastornos generales, hasta que en Estados Unidos el Instituto de Higiene de Washington ha establecido un máximo de alúmina permitido en los preparados de esta naturaleza.

La anatoxina diftérica original es aún empleada en gran escala en diversos países, entre otros Canadá, donde fueron los primeros en usar el toxoide original de Ramon y donde siguen aún trabajando con el producto nativo, sin aceptar del todo las modificaciones que se le han hecho. Pasa lo mismo con el Instituto Pasteur y con el profesor Bordet.

Los toxoides purificados y activados, substituirán seguramente al producto nativo; su mayor potencia los hace capaces de reducir el número de inyecciones para lograr la inmunidad, problema muy interesante cuando se trata de vacunar en gran escala y especialmente en algunos medios. Se pudo reducir de tres inyecciones a dos, con el toxoide original, cuando se logró obtenerlo de gran potencia, y con el producto purificado y activado puede reducirse, para Sordelli; entre otros, a una sola inyección.

El efecto de la alúmina será lograr que la absorción no se haga rápidamente y que la inyección tenga el efecto de una serie de estímulos, como si dijéramos de una serie de inyecciones. No ha sido aceptado de una manera absoluta que una sola inyección sea siempre suficiente para inmunizar sólidamente contra la difteria y se ha recomendado hacer lo que se llama inyección de llamada o segunda inyección, que para Sordelli, con su técnica de preparación de toxoide, no sería necesario.

Seguramente las mezclas de toxina y antitoxina diftéricas han quedado prácticamente descartadas, como vacuna, pues además de que el producto es difícil de preparar y de controlar, se ha

demostrado por la experiencia que la mezcla es inestable y se han registrado accidentes, algunos de ellos mortales, como los de Austria, Boston, Texas, etc.

Los flóculos de toxoide y antitoxina usados para la inmunización han prestado buenos servicios para tratar personas sensibles a la anatoxina que han dado reacción de Zoeller positiva. Entre nosotros no se ha preparado el citado producto.

La titulación de los toxoides se ha realizado con diversas técnicas. La que se ha llevado a cabo ha sido: inyectar cuyes con 0.5 c. c. y a los 15 días generalmente se les inyecta dosis mínimas mortales y los animales deben quedar protegidos. La prueba clásica es hacer la inyección al mes de vacunados, pero en la mayoría de los casos he probado que bastan 15 días para lograr la inmunización.

El Instituto de Salubridad de Washington recomienda que, cuando menos el toxoide en la dosis que recomienda para el hombre, sea capaz de producir cuando menos dos unidades antitóxicas; pero muchos laboratorios han hecho la titulación por floculación, tomando como mínimo para un toxoide, 20 unidades floculantes.

Se han mencionado toxoides capaces de dar hasta 150 dosis floculantes y proteger cuando menos 100 dosis mínimas mortales.

En ocasiones, el toxoide es capaz de formar hasta 40 unidades antitóxicas después de 15 días en el cuy, como he tenido oportunidad de comprobar con el toxoide de Sordelli.

El problema actual de la difteria puede resumirse de acuerdo con los estudios epidemiológicos de la Sociedad de las Naciones en 21 países europeos; 18 de ellos señalan disminución entre los años de 1924 y 1928 respecto de los tres años precedentes y, de estos 18 países, 14 han presentado aumento entre los años de 1928 y 1933.

Es importante cómo en Suecia y los Estados Unidos la mortalidad ha venido disminuyendo, desde 1923, hasta lograr 0.8 por 100,000.

La morbilidad ha disminuído progresivamente y de una manera rápida en Estados Unidos, Suecia, Noruega, Dinamarca y Nueva Zelanda. La disminución en Estados Unidos ha sido tan considerable que, en algunos Laboratorios como el del Estado de

Nueva York, se ha suspendido temporalmente la preparación del suero antidiftérico, pues las necesidades son mínimas y con la reserva que tienen bastará ampliamente.

En el resto del mundo, en los países que llevan estadísticas de morbilidad, se aprecia el aumento de la difteria en Francia, Italia, Inglaterra, Austria, Checoslovaquia, Hungría, Japón, Corea, Canadá, Polonia, Rumanía, Yugoslavia y Australia. Las estadísticas prueban que no hay aumento en la gravedad de la difteria.

La vacunación contra la difteria por medio del toxoide se ha difundido por todo el mundo y es unánime la confianza en su atoxicidad, su especificidad y su poder de protección, y solamente se discute la técnica de empleo y la manera de difundirla.

En México es un hecho que la difteria está en la línea de aumento constante, especialmente en los Estados de Aguascalientes y Chihuahua y en el Distrito Federal. Alamillo anotó que las estadísticas señalan menos casos en los barrios populosos y en donde habita más gente inculta que en los lugares más exclusivos de la Capital; esto quizá sólo puede ser explicado por el mejor diagnóstico y mejor atención médica.

La idea de que la difteria era una enfermedad rara entre nosotros, ha quedado probado que no es exacta, pues tomando en cuenta las cifras de mortalidad que se registran, se pueden comparar cifras hasta de 37 por 100,000 para Nueva York.

Hay actualmente varias ciudades en el Estado de Nueva York, gracias a la vacunación, que no tuvieron un solo caso de difteria en 1934.

En Minnesota, desde hace tres años, no han tenido un solo caso de difteria.

Los factores que intervienen en la propagación de la difteria, son de tal manera complicados, que la higiene individual no basta, se tiene que recurrir a la inmunización activa.

Los portadores de la difteria siguen la ley del interés compuesto o de la reacción mononuclear. En una población grande, unos cuantos portadores sostendrán por mucho tiempo y teóricamente para siempre la difteria, cuando se trate de una población muy numerosa. La enfermedad no podrá extenderse y conservarse sino por ocasión múltiple pero frágil, de los contactos. Cuando rompe-

mos una cadena de la malla, los resultados sobrepasan a lo que aparentemente hemos hecho los individuos que protegemos, que pueden ser los que logran la continuidad de la cadena y su propagación puede quedar completamente comprometida.

La naturaleza puede, por azar, fabricar pero jamás reparar.

El período aprovechado para vacunar a los niños, es la edad preescolar por todas las razones bien conocidas. En países como la Argentina, casi todos sus vacunados han sido de edad escolar, constituyendo las escuelas las que hacen el aporte más considerable en cifras de vacunados.

Esto quizás sea debido a la dificultad que se presenta para alcanzar a los niños de la edad pre-escolar; pero es un hecho completamente demostrado que el tipo de vacunación pre-escolar es el que influye claramente en la morbilidad de la difteria.

La endemidad de la difteria sólo puede ser disminuída por la disminución de los individuos receptivos; la idea de vacunar personas fuera de la edad pre-escolar, no tiene repercusión en la profilaxis general de la difteria.

En México sólo se han realizado algunas inmunizaciones metódicas contra la difteria, con anatoxinas preparadas por mí, y merecen mencionarse las hechas por Hernández Lira y por Hernández Vallados, bajo la dirección de Alberto P. León, en que se han practicado reacciones de Schick, seguidas del tratamiento, y posteriormente nuevas reacciones de Schick.

Creo difícil poder determinar de una manera científica, el resultado de las vacunaciones contra la difteria que se han practicado entre nosotros, y el papel que hayan podido jugar en la profilaxis de esta enfermedad; sólo han sido de tomarse en cuenta los grandes esfuerzos que Alamillo hizo para organizar las oficinas de prevención del Departamento de Salubridad Pública y recientemente lo hecho por Alberto P. León, que dará informaciones de las actividades de los toxoides en el hombre, que preparo, pues en el laboratorio sólo se hacen pruebas del valor de este producto en el cuy.

Los trabajos de Sordelli, en la Argentina, me han hecho preparar el toxoide con la técnica seguida por él y, venciendo las dificultades, he preparado este producto de la manera siguiente: a la toxina diftérica agrego 6 x 1000 de formalina al 40 x 100 y

la mantengo a la estufa a 37 grados por 15 días; después de este tiempo, la toxina ha perdido completamente su toxidez, que se comprueba inyectando al cuy con 5 c. c. por vía subcutánea; los animales así tratados tienen que quedar en observación por 15 días, aumentando de peso y sin presentar escara en el sitio de la inyección.

El Lf del toxoide es, generalmente, el mismo que el de la toxina.

Se agrega al toxoide una solución de ácido sulfúrico al 20%, hasta tener un Ph de 3.1 y la formación al cabo de 20 minutos de precipitado coposo que tiende a caer. Se centrifuga para recoger el sedimento, el líquido sobrenadante se desecha. No debe permanecer mucho tiempo en medio ácido el precipitado, de tal manera que hay que tener en cuenta la cantidad de líquido que puede centrifugarse, para así ir precipitando fracciones de toxoide.

El precipitado se suspende en agua y se agrega una solución de sosa normal, teniendo cuidado que la alcalinidad no pase de un Ph de 7.5. El precipitado se disuelve fácilmente, dando un líquido claro de color rojizo. El volumen de esta solución es igual a un décimo del inicial del toxoide, antes de precipitarlo.

Se determina el Lf en esta solución y se obtiene un rendimiento de un 80 x 100.

He determinado en una pequeña cantidad de toxoide concentrado, a un Ph 7.5, la cantidad de alúmina que quita el color. Se agrega la alúmina, se agita, y se recoge el residuo por filtración o centrifugación.

El toxoide se esteriliza por filtración, pasándolo tibio por bujía Berkefeld W. Se prueba la esterilidad y el valor floculante.

La vacuna se activa poniendo ortohidróxido gama con 10 mgs. de alúmina Al (OH)₃, de tal manera que cada c. c. de esta vacuna tenga medio miligramo.

Como la alúmina se sedimenta rápidamente, hemos hecho el envase de la vacuna, agitando el líquido constantemente.

El ortohidróxido gama fué preparado por el Ing. Químico Raúl Colorado Iris, quien usó la técnica siguiente: en un litro de agua a 65° C. disolver 500 grs. de sulfato de alúmina con 18 moléculas de agua de cristalización; agregar 6.5 litros de una solución con 300 grs. de sulfato de amonio y 430 c. c. de solución de amoniaco

al 20% y que ha sido calentada a 60° C. Agitar durante 15 minutos a 58 a 60° C. Volcar esta suspensión en un recipiente de agua destilada, de manera que el volumen final sea de 40 litros; hacer sedimentar y decantar el líquido sobre-nadante por tres veces y al cuarto lavado se le agrega amoníaco al 20%. Se repite esto hasta que el líquido quede libre de sulfatos.

Los toxoides purificados floculan hasta 150 Lf por c. c.

La actividad se puede medir directamente inyectando al cuy una cantidad de toxoide correspondiente a 5 Lf. A los 30 días se sangran los cuyes, que dan un cincuentavo de unidad por c. c. y son capaces de resistir de 3 a 10 D. M. M.

La vacunación antidiftérica no se ha realizado metódicamente entre nosotros. Se encauzan esfuerzos y dinero en aplicar otras vacunas como la pertussis, de resultado dudoso o nulo, y la tífica paratífica que no es la manera de hacer la profilaxis de la infección Eberthiana, habiendo descuidado el uso del toxoide cuyo valor está demostrado.

Cuando estas cosas se consideren y se palpe que los esfuerzos realizados no van de acuerdo con los resultados, se hará el viraje necesario para el uso bien dirigido de la anatoxina, que logren colocar a México en la posición en que se encuentran con relación a la difteria, países como los Estados Unidos o Suecia.

Podemos decir que, gracias a Park, Glenny y Ramon, cualquier comunidad puede, prácticamente, hacer desaparecer la difteria, si solamente el 60% de los niños de la edad pre-escolar son inmunizados.



Breves consideraciones acerca de la rinitis atrófica ozenosa *

Por el Dr. RICARDO TAPIA FERNANDEZ

Perseverantes estudios se han hecho sobre este padecimiento desde la época de Celso; ofrece contraste en sus respectivos síndromes con los de la llamada "rinitis alérgica" por los especialistas americanos y, haciendo por un momento a un lado el papel importante del factor infección, las dos parecen ofrecer en su pa-

* Trabajo reglamentario de turno leído en la sesión del 6 de julio de 1938.