

Trabajo de Concurso

**BASES Y PROYECTO DE UNA NUEVA CAMPAÑA CONTRA
LA TOSFERINA**

DR. LUIS VÁZQUEZ CAMPOS

Para sentar las bases en que debe descansar un programa de lucha contra la tosferina que permita erradicarla como problema epidemiológico del país, es necesario precisar los alcances que la misma tiene en su ataque a la población, así como los medios de que se dispone para su control y dominio.

En tal concepto el presente trabajo comprenderá los tres capítulos siguientes:

- 1º El problema de la tosferina en la República Mexicana.
- 2º Estado actual de la inmunización y tratamiento.
- 3º Plan de Campaña Nacional.

EL PROBLEMA DE LA TOSFERINA EN LA REPUBLICA MEXICANA

En el presente capítulo vamos a tratar los principales aspectos del problema de la tosferina en México, que tengan relación directa y le presten apoyo a un plan de campaña contra dicha enfermedad, sin entrar en detalles sobre muchos aspectos de sobra conocidos o que no tengan conexión con el fin propuesto.

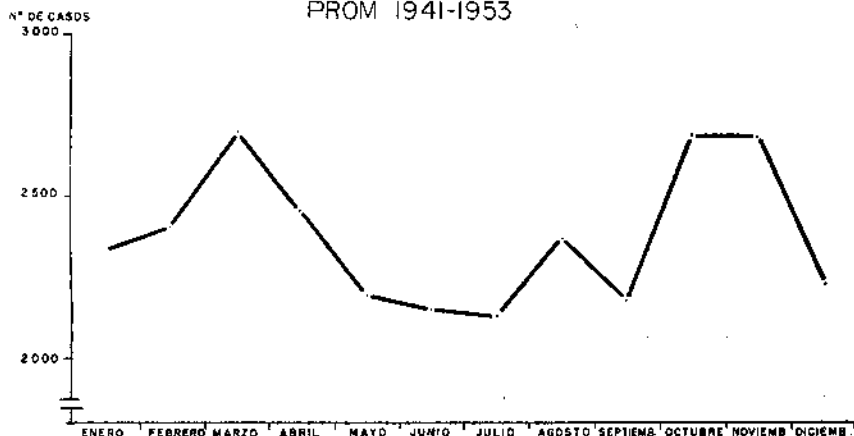
La tosferina es conocida en la República desde tiempos inmemoriales, y no ha sido posible precisar o por lo menos lo ignoramos, si la enfermedad fue traída por los conquistadores o si ya existía en el país. El hecho de

Trabajo presentado en abril de 1954.

que exista una palabra azteca (MIMIKUILAZISTLI) para designarla, podría hacer pensar que el padecimiento es autóctono.

Cualquiera que haya sido su origen, la tosferina, dentro del cuadro epidemiológico de México, siempre ha constituido una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Pero no sólo el número de defunciones de que es causa debe servir para valorizar el problema, sino que debe estimarse también en su aspecto y su repercusión económico-sociales, ya que

**VARIACION ESTACIONAL
TOS FERINA**
REPUBLICA MEXICANA
PROM 1941-1953



se trata de una enfermedad larga y penosa que afecta a todos los miembros del hogar y, al suprimir a los niños en su primera infancia disminuye un gran número de años-persona útiles a la economía de la comunidad.

Sin entrar en un estudio detallado de la etiología de la enfermedad, diremos que en la actualidad se encuentra plenamente demostrado que la tosferina es producida por *Hemophilus pertussis* fase I de Leslie y Gardner, única forma en la cual es patógeno y se encuentra en los tejidos y en los cultivos recientes. El paso a las fases III y IV que se observa en los medios de cultivo impropios o envejecidos, le hacen perder su patogenicidad y su poder antigénico, lo cual determinó, al principio de los trabajos de inmunización, fracasos en la preparación de las vacunas.

En 1937, en un reporte hecho a la Sociedad Americana de Bacteriología, Kendrick y Eldering indicaron haber aislado un germen semejante, aunque no idéntico a *Hemophilus pertussis* y que se denominó *Hemophilus parapertussis*. Más o menos al mismo tiempo, Bradford y Slavin comuni-

caban el encuentro de ocho cultivos positivos de *parapertussis*, aislados en el área de Rochester, N. Y. Este mismo germen fue encontrado posteriormente en diferentes partes del mundo.

Hemophilus parapertussis determina un cuadro clínico semejante al producido por *Hemophilus pertussis*, con la diferencia, al parecer, de ser más benigno. La enfermedad producida por *Hemophilus parapertussis* adquiere cierta importancia por su frecuencia en algunas localidades como New York, en donde Bradford encontró que el cinco por ciento de los cultivos positivos correspondían a *Hemophilus parapertussis*, en enfermos que presentaban el cuadro de tosferina; en Copenhague, H. Lautrop comunicó que, en 1950, el 23 por ciento de los hallazgos correspondían al mismo germen; en Londres (Medical Research Council) el cinco por ciento es también de *H. parapertussis* en pacientes del mismo tipo.

Lo anterior motivó que varios investigadores sugirieran la conveniencia del uso de vacunas mixtas *pertussis-parapertussis*.

En la ciudad de México se trató de determinar la frecuencia de *Hemophilus parapertussis* como causa del síndrome tosferinoso, tomándose muestras de los enfermos, utilizando sobre todo el lavado nasofaríngeo y sembrando en medio de Bordet-Gengou con penicilina. Las cepas fueron enviadas a la doctora Kendrick para su investigación, quien, en un estudio de 16 años de experiencia en los que consigna el examen de 22,135 muestras, encontró 4,483 positivos, de los cuales sólo 106, es decir el 0.5 por ciento correspondían a *H. parapertussis*, y el resto a *H. pertussis*. El problema del *parapertussis* en México ha quedado en pie puesto que aun no se reciben los datos correspondientes para hacer el examen estadístico y, en todo caso, ellos corresponden a la capital de la República; por lo tanto, es necesario continuar el estudio en el resto del país.

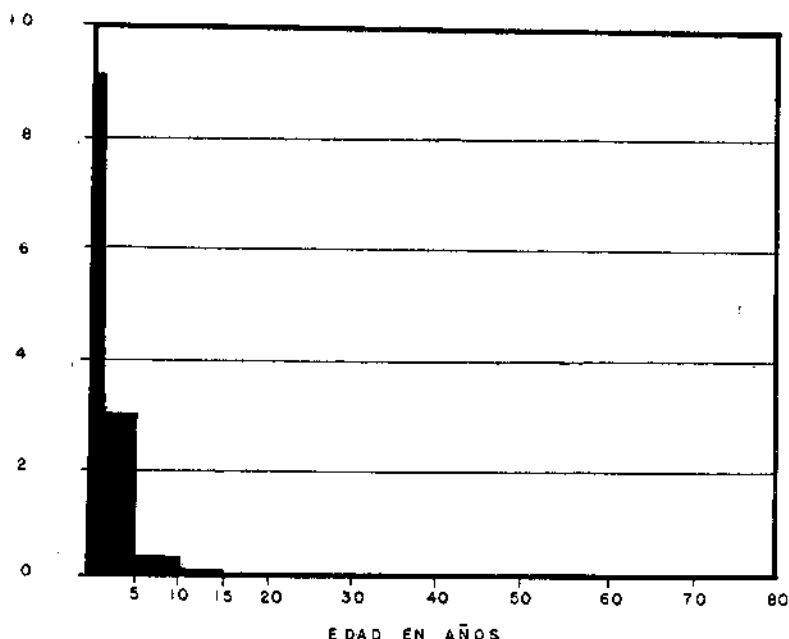
La susceptibilidad a la tosferina es general, y no existe inmunidad natural. Los niños menores de cinco años son los más susceptibles a la enfermedad y, a medida que la edad aumenta, las formas letales son menos frecuentes; así, el primer año de la vida es el que da el mayor número de defunciones, probablemente por experiencia al germen que va produciendo inmunidad sin cuadros claros del padecimiento. Un ataque confiere inmunidad prolongada y excepcionalmente la enfermedad repite.

La tosferina es una enfermedad muy difusible, en virtud de la susceptibilidad general ya mencionada y de que es particularmente transmisible desde los últimos días de la incubación y en el período catarral de la enfermedad, cuando el diagnóstico se hace con dificultad o, lo que es más frecuente, no se hace. Esto es muy importante para el plan de campaña,

porque pone de manifiesto la poca utilidad de las medidas generales de prevención.

Las condiciones económico-sociales no parecen afectar la morbilidad por tosferina; sin embargo, D. Thompson, quien revisó el padecimiento en los últimos 100 años en Inglaterra y Gales, dice que el coeficiente de incidencia parece ser mayor en los niños de la clase acomodada, lo cual

COEE POR AÑO DE EDAD



nos parece lógico en virtud de que están menos expuestos al contagio y, por consiguiente, no desarrollan ninguna inmunidad por recibir pequeñas cantidades de gérmenes, no como acontece con los niños de las clases pobres.

La mortalidad, en cambio, guarda relación muy estrecha con dichas condiciones económico-sociales y las razones son obvias. Todas las causas que favorezcan las complicaciones de la tosferina y, de manera especial, las de tipo respiratorio, influyen directamente en la mortalidad.

La tosferina es una enfermedad de la infancia y casi de manera exclusiva de la primera infancia. Es endémica en nuestro país, en donde ocupa el cuarto lugar como causa de mortalidad, después de las diarreas y enteritis, las neumonías y el paludismo.

En los últimos 23 años (1931-1953) la tosferina ha tenido una tendencia descendente, sobre todo por lo que se refiere a la mortalidad.

A este respecto es muy importante hacer notar que, en la República, la mortalidad por toferina había venido presentando un ciclo muy regular, elevándose significativamente cada cuatro años. A partir del año de 1946 la curva descendió en forma impresionante, sin que hasta el año de 1953 se haya presentado ninguna elevación de la misma, como era de esperarse para 1950. La morbilidad, que también es cíclica, aun cuando no con la misma regularidad que la mortalidad, no ha presentado, en su evolución, el mismo descenso que esta última y ha seguido al parecer su evolución natural. Atribuimos a la aparición y divulgación de los medicamentos eficaces contra los padecimientos respiratorios, principalmente a los antibióticos, el fenómeno señalado, que también se observa en los Estados Unidos de Norteamérica, según Rosenau.

En nuestro país, la tosferina presenta dos exacerbaciones estacionales: una en primavera, que alcanza su mayor altura en el mes de marzo; y otra en el otoño, en los meses de octubre y noviembre.

Los estados de la República que presentan mayor mortalidad, con algunas excepciones, están situados en la Meseta Central. Las condiciones de clima y las económico-sociales, tal vez tengan que ver con dicha distribución.

Como ya lo indicamos antes la tosferina es una enfermedad de la primera infancia: el 91 por ciento de las defunciones corresponden a los niños de cuatro años y el 42 por ciento de las mismas a los menores de uno.

Los estudios conocidos muestran que la casi totalidad de los casos se registran en niños menores de ocho años. Una investigación realizada por nosotros en Coyoacán, D. F., durante el año de 1952 indica que, al cumplir los cinco años, el 50 por ciento de los niños estudiados habían padecido tosferina. En Londres al cumplir esta edad el 44 por ciento de los niños han tenido tosferina. La casi totalidad de la población adulta, en alguna época de su vida ha padecido la enfermedad ya sea en forma clínica o sin presentar las características clásicas de la misma. En los Estados Unidos de Norteamérica el 78 por ciento de la población adulta ha tenido tosferina (Rosenau 1951).

El número de defunciones, en forma significativa, es mayor en las niñas que en los varones en todas las edades.

ESTADO ACTUAL DE LA INMUNIZACION Y TRATAMIENTO DE LA TOSFERINA

Ante la poca eficacia de las medidas generales de profilaxis, desde hace aproximadamente 45 años los investigadores han tratado de encontrar un

antígeno para proteger activamente a la población susceptible contra la tosferina. Los primeros trabajos no dieron resultado positivo seguramente por haberse empleado en la preparación de las vacunas *H. pertussis* en sus fases III y IV que, como ya indicamos, carece de poder antigénico. Fueron Madsen de Dinamarca (1933), Sauer (1933) y Kendrick (1936), quienes utilizando cultivos frescos de *H. pertussis* en fase I para la preparación de sus antígenos, inauguraron la época de efectividad inmunológica contra la tosferina. Desde entonces numerosos investigadores, entre los que se encuentran: Sauer, Madsen, Kendrick, Eldering, Cohen, Bell, Harrison, Norton, Wheeler, Dixon, Santagenese, Murray, Volk, Top, Bunney, Miller, Mitchel, Lapin, Bustamante, Gray, Kaphlan, Ames, Hernández Lira, Ortiz Mariotte, Rodríguez, Gaffen, Parkins, etc., han comprobado en todo el mundo el valor protector de la vacuna antipertussis.

La introducción de antígenos de absorción lenta hecha por Harrison (1938) y, sobre todo, el empleo de vacunas con antígenos múltiples y de absorción retardada, que producen inmunización más temprana, alta y largamente sostenida, han marcado un gran avance en la inmunización contra la tosferina.

Los trabajos de la doctora Kendrick y sus colaboradores, iniciados en 1943 en 10 laboratorios diferentes de los Estados Unidos de América, y presentados ante la Sección de Laboratorios de la A.P.H.A. en su 74 Reunión de Cleveland, Ohio, en noviembre de 1946, establecieron la prueba de protección al ratón usando la ruta intracerebral, antes empleada en la tifoidea y el cólera, y que permite valorizar la potencia de las vacunas. Esta prueba ha sido modificada en 1953 por Anderson siguiendo la ruta intranasal y según el autor da los mismos resultados.

La purificación de las vacunas, eliminando sustancias extrañas y neutralizando la toxicidad de *H. pertussis*, permite mayores concentraciones en menor volumen y reduce las reacciones. La modificación del medio y la substitución del alumbre por otras sustancias que reducen igualmente las reacciones y dan mayor antigenicidad al producto, son también avances notables.

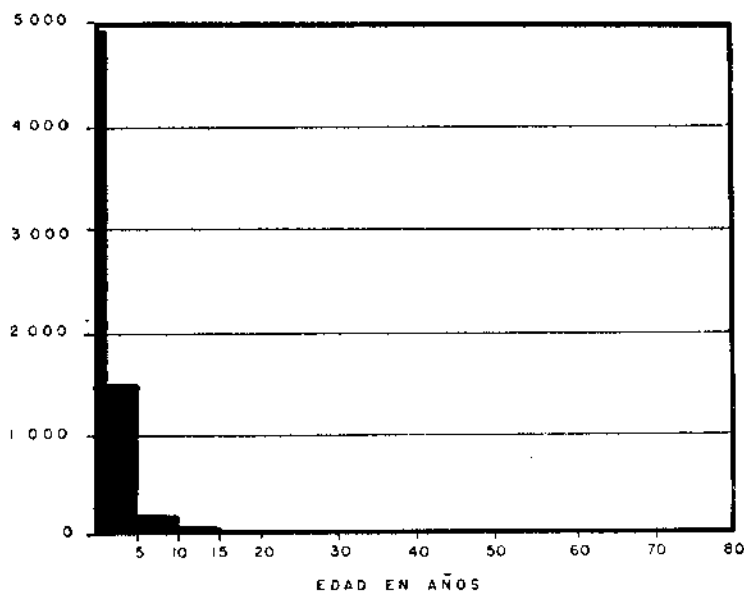
Brevemente pasaremos revista a las principales vacunas que han sido usadas:

VACUNAS FLUIDAS.—De estas vacunas, la preparada de acuerdo con la técnica descrita por la doctora Kendrick, que no tiene diferencias substanciales con las preparadas por el doctor Sauer, ha demostrado su poder protector contra la tosferina clínica, en los niños de seis a 36 meses de edad. Este antígeno tiene una concentración de 10,000 millones de gérmenes por centímetro cúbico; debe aplicarse un total de 70,000 millones

(7 c.c.), fraccionados en cuatro dosis de 1 c.c., $1\frac{1}{2}$ c.c., $1\frac{1}{2}$ c.c. y 3 c.c.; estos últimos aplicados por mitad en dos regiones diferentes. La región recomendada es la deltoidea, y el intervalo de aplicación entre cada una de las inyecciones es de una semana. Con este producto se han obtenido 66.5 por ciento de protección.

Vacuna precipitada con alumbre según la técnica del doctor Harrison y sus colaboradores: este producto contiene 10,000 millones de gérmenes

DEFUNCIONES POR AÑO DE EDAD



por c.c. Ha demostrado poder protector para la tosferina clínica en los niños de dos a 35 meses de edad, preferentemente de los dos a los 24, cuando se aplica un total de 30,000 millones, fraccionados en tres dosis con intervalos de una a tres semanas. La ampliación en los intervalos de aplicación aumenta el porcentaje de protegidos. A los niños de dos a 35 meses de edad a quienes se les aplican dos dosis de este producto con un total de 20,000 millones y con intervalos de cuatro semanas entre las dosis, se les confiere protección a la enfermedad, según Bell.

Vacunas mixtas, toxoide, diftérico-pertussis y A. P. mixta-pertussis-toxoide-diftérico, preparadas de acuerdo con las técnicas de Kendrick y Bell. Estos antígenos tienen una concentración de 10,000 millones por centímetro cúbico de *H. pertussis* y han confirmado su poder protector contra la tosferina clínica a los niños de dos a 35 meses de edad, cuando se les aplica

en un total de 30,000 millones de gérmenes fraccionados en tres dosis de 1 c.c. con intervalo de cuatro semanas. Dos dosis de la vacuna A. P. mixta con un total de 20,000 millones de *H. pertussis* aplicadas cada cuatro semanas confieren inmunidad contra la tosferina clínica a los niños de dos a 35 meses de edad.

Vacunas simultáneas. Ante la falta de un antígeno combinado, se puede aplicar el toxoide diftérico y la vacuna pertussis simultáneamente, poniendo en un brazo la pertussis y en el otro el toxoide, en las dosis señaladas para los anteriores productos.

Cohen, S. M. y Wheeler, M. W., preparan una vacuna utilizando un cultivo de *H. pertussis* en medio líquido, que es una modificación del de Hornibrook, del cual difiere por la disminución de cloruros de sodio y calcio, aumento de almidón soluble, fosfato de potasio, cloruro de magnesio, y adición de cobre y hierro. Este medio de cultivo ha tenido una gran aceptación, puesto que, a la vez que conserva el poder antigénico de las vacunas, facilita su preparación y disminuye su costo.

Sauer, ante la 81ª Reunión de la A.P.H.A. celebrada en la ciudad de Nueva York en noviembre de 1953, presentó una nueva vacuna en medio líquido, con antígenos pertussis-diftérico-tétanos, suprimiendo el alumbre y utilizando fosfato de alúmina adsorbido con un poder protector de 92 por ciento para la tosferina, y de 100 por ciento para la difteria y tétanos, con reacciones mínimas tanto generales como locales.

Lucy Mishuow y sus colaboradores preparan una vacuna con un cultivo de *H. pertussis* en un medio de agar-corazón de buey, con carbón 0.4 por ciento; almidón soluble uno por ciento y extracto de levadura 0.35 por ciento. Según los autores, este medio tiene ventajas sobre el de Bordet Gengou, puesto que disminuye las reacciones sin perder su poder protector.

Volk V. K. y sus colaboradores publicaron, en 1953, un trabajo sobre vacunas con tres, cuatro y cinco antígenos. Según los autores, dichas vacunas son útiles en alto grado y bien toleradas contra las enfermedades respectivas. No se tiene suficiente experiencia para formarse un juicio sobre la bondad de vacunas con antígenos múltiples que sean en número de más de tres.

En la actualidad, las vacunas de elección utilizadas son la pertussis-difteria-tétanos de absorción lenta, aplicadas a los niños desde los dos meses de edad.

Reacciones observadas. En general los antígenos que hemos señalado son bien tolerados en las condiciones de edad, dosis e intervalos de apli-

cación indicadas; pero en ocasiones pueden presentarse reacciones que se clasifican en locales, regionales y generales.

Las reacciones locales son con mucho las más frecuentes y pueden ir desde un simple eritema hasta el absceso aséptico. Este es sumamente raro si se tiene el cuidado de aplicar la inyección ajustándose a las precauciones que daremos adelante. El nódulo de alumbre es más frecuente de observar, pero generalmente es bien tolerado.

Las reacciones regionales son excepcionales y nosotros no las hemos observado ni tenemos noticias de ellas en nuestro país. Las reacciones generales pueden ir desde malestar general, fiebre, trastornos de carácter nervioso (sobre todo, encefalopatía postvacunal) y en raras ocasiones la muerte. El malestar general y la fiebre ligera se observa con alguna frecuencia; en cuanto a la encefalopatía postvacunal es extraordinariamente rara. En México no tenemos noticias de dicha complicación. Byers y Mool (1948) fueron los primeros en coleccionar los casos consecutivos a la inmunización por pertussis. Tommey (1949) aumentó el número, después de una encuesta entre varios cientos de pediatras. La tríada (fiebre, convulsiones y cambios irreversibles en el sistema nervioso central) semejante a la descrita siguiendo a las vacunas, se presenta no raramente en los casos graves de tosferina. En defensa de la vacuna pertussis debe expresarse que esta tríada ha sido encontrada igualmente en forma excepcional después de la administración de vacuna antivariolosa, antidiftérica, T.A.B. y contra la influenza. La vacuna pertussis en solución salina isotónica fue la más frecuentemente implicada y en menor grado, la de absorción lenta D.T.P. El residuo de la vacuna en los frascos ha causado síntomas adversos a otros niños a quienes se les administró. Solamente una vez se reportaron severas reacciones después de la administración de dosis de esfuerzo. En muchos casos hubo una historia familiar de inestabilidad del sistema nervioso central. Faber estableció que las reacciones nerviosas pueden ser debidas a: inyección intravenosa del producto; lesiones de vasos cerebrales por la toxina pertussis; respuesta a una sensibilización previa; o reacciones constitucionales del mismo paciente. Cualquiera que sea la causa que origine estos trastornos, ningún niño con historia familiar o personal de convulsiones o con afecciones del sistema nervioso debe recibir inyecciones de vacuna pertussis concentradas; en el caso de que tenga que inmunizarse un niño en estas condiciones, deben fraccionarse las dosis (0.2-0.3 c.c.), ensayando aplicaciones mensuales hasta completar la cantidad total. La vacuna D.P.T. debe ser diferida en los niños prematuros débiles o en los que no presenten buena salud, y en aquellos con fiebre e infecciones pustulares de la piel o de los oídos.

Últimamente algunos investigadores han insistido sobre las relaciones que pudieran existir entre la poliomiелitis paralítica y la aplicación de vacunas contra la tosferina. Faber (1951) colectó comunicaciones de poliomiелitis subsecuentes a la administración de vacunas T.P.D., T.A.B., contra el cólera, antivariolosa e inyecciones de penicilina; y dedujo que parece poco probable que estos diversos medicamentos puedan llevar el virus de la

COEF.

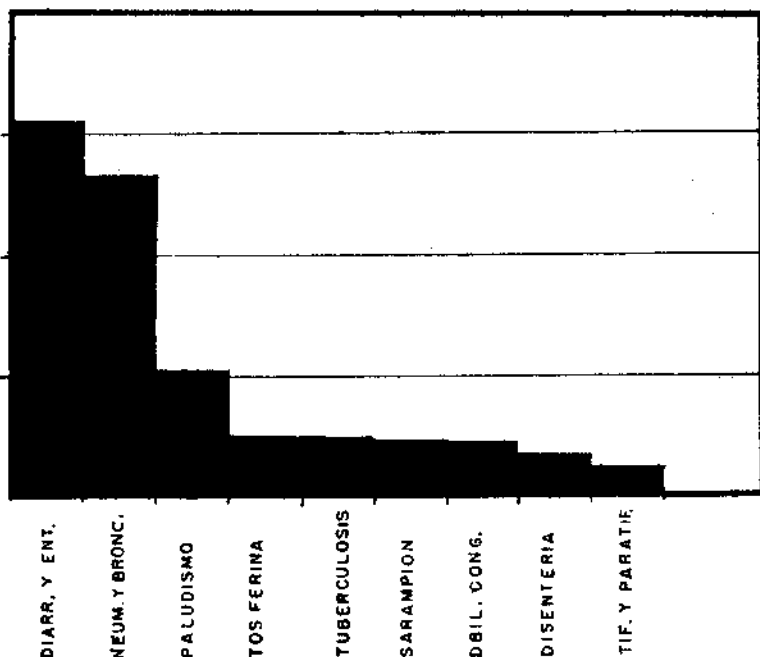
400

300

200

100

0



poliomiелitis. Algunos investigadores suponen que el trauma del antígeno provocaría la enfermedad y la localización de la parálisis en pacientes que llevaban el virus en forma latente. Se supone igualmente que la falta de una adecuada esterilización de las jeringas y las agujas o una contaminación subsecuente de ellas con el virus de la poliomiелitis, puede haber ocurrido por los dedos del médico o la piel del paciente. A este respecto Faber hace énfasis en que las jeringas y las agujas usadas para la inyección deben ser esterilizadas al autoclave o, si ello no es posible, por ebullición durante 20 minutos. La tapa del frasco y la piel deben tratarse con tintura de yodo al dos por ciento. El Comité sobre Procedimiento de Inmunización y Terapéutica de la Academia Americana de Pediatría reco-

mienda tomar las siguientes precauciones: "En un brote de poliomiелitis en una comunidad deben diferirse las inmunizaciones en individuos mayores de seis meses. Las primeras inmunizaciones y las revacunaciones lógicamente cesan de ser procedimientos proscritos cuando un brote de difteria, tosferina, tifoidea o viruela coexiste con el de la polio." Sólo por no poner en tela de duda una vacuna tan útil como lo es la D.P.T. consideramos las anteriores recomendaciones, pues tenemos la más firme convicción, de acuerdo con los estudios realizados por el Departamento de Epidemiología General de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, de que no existe ninguna relación entre la aplicación de inyecciones inmunizantes y la poliomiелitis paralítica. Este mismo es el criterio oficial de la Dependencia mencionada.

Para reducir al mínimo las reacciones provocadas por las vacunas, Sauer recomienda las siguientes medidas:

1º Para prevenir las reacciones febriles y los nódulos de alumbre, que son las reacciones más frecuentes, es preferible utilizar antígenos triples de absorción lenta, ya que el retardo en la absorción hace que las reacciones febriles sean menos frecuentes y más benignas. Igualmente, para reducir la frecuencia y gravedad de estas reacciones, debe instruirse a la madre para que el niño guarde reposo después de la inyección y, si está inquieto o febricitante, darle una adecuada dosis o dos de aspirina; se le da agua frecuentemente y un alimento reducido de volumen; el exceso de ropa de cama y la exposición al sol deben evitarse.

Los depósitos de alumbre hechos a través de la aguja producen necrosis del tejido celular subcutáneo, lo cual determina un quiste o un absceso estéril. Cuando las dosis individuales son contenidas en un c.c. los quistes de alumbre se presentan en un 2 por ciento de las inyecciones aplicadas; cuando es contenida en 0.5 c.c. y se mejora la técnica de administración, la frecuencia de los quistes decrece a 0.12 por ciento. Las inyecciones deben aplicarse alternadamente en las regiones glúteas, y al terminar cada inyección se debe agregar una pequeña burbuja de aire (0.1 c.c.) como precaución para que no quede alumbre en la luz de la aguja. Para prevenir los escurrimientos de la aguja ésta debe permanecer en el lugar unos cuantos segundos y después retirarse rápidamente, y en seguida hay que dar un suave masaje con gasa estéril; no deben aplicarse subsecuentemente las siguientes dosis, ni inyecciones de penicilina en el sitio de la inyección.

2º Para prevenir la encefalopatía deben fraccionarse las dosis en la forma antes indicada, en el caso de que sea necesario inmunizar a los niños con antecedentes nerviosos.

3º Ya se dieron las indicaciones para evitar el que se atribuya a una reacción inmunizante un caso de poliomiélitis.

Revacunación. No se ha establecido con precisión la época en que han de aplicarse las inyecciones de refuerzo. Algunas autoridades, entre las que se encuentran el Servicio Médico del Ejército Estadounidense aplican una re-inmunización al año y otra a los tres años de haberse concluido la vacunación primaria. Los trabajos de Volk y sus colaboradores indican que al finalizar los tres años un alto por ciento de niños inmunizados tienen aglutinación positiva al pertussis. En tal concepto consideramos que en México, por no poderse hacer al año y a los tres años, la dosis de refuerzo debe aplicarse a los tres o cuatro años, de acuerdo con el trabajo antes mencionado y el de Aims C. McGuinness (1952). La dosis para la revacunación debe ser de 0.2 c.c., que es mejor que 0.5 c.c. ya que se obtienen los mismos resultados con menores reacciones. En México se aplica un c.c. para la revacunación. Considero que es necesario rectificar esa cantidad para evitar reacciones fuertes y porque no tiene mayor utilidad que las mencionadas, cuando se usan antígenos con la debida potencia.

Inmunización pasiva. La inmunización pasiva en los contactos de tosferina con sueros hiperinmunes no se ha investigado suficientemente para recomendar su uso en forma sistemática. De los sueros ensayados con la finalidad indicada, el humano hiperinmune o su seroglobulina se considera el mejor.

En los brotes epidémicos, en las exacerbaciones endémicas o cuando el producto va a nacer en un medio en que haya tosferina, debe vacunarse a la embarazada.

Investigaciones de la susceptibilidad por reacciones intradérmicas. Con objeto de conocer la susceptibilidad o la protección de una persona a la tosferina y si se tiene en cuenta que la fijación del complemento y la aglutinación decrecen con el tiempo, no obstante que el individuo se encuentre protegido, además de lo difícil que resulta hacerlas, los investigadores se han preocupado por encontrar una reacción que denuncie la presencia de anticuerpos en cantidad suficiente para establecer inmunidad. Esto resulta sumamente importante para trabajos de investigación que determinan la época en que deben aplicarse las inyecciones de refuerzo en individuos previamente vacunados, además de ser muy útil también para los médicos particulares.

En la actualidad se usan cuatro productos, los cuales son aplicados intradérmicamente para conocer la susceptibilidad o inmunidad a la tosferina:

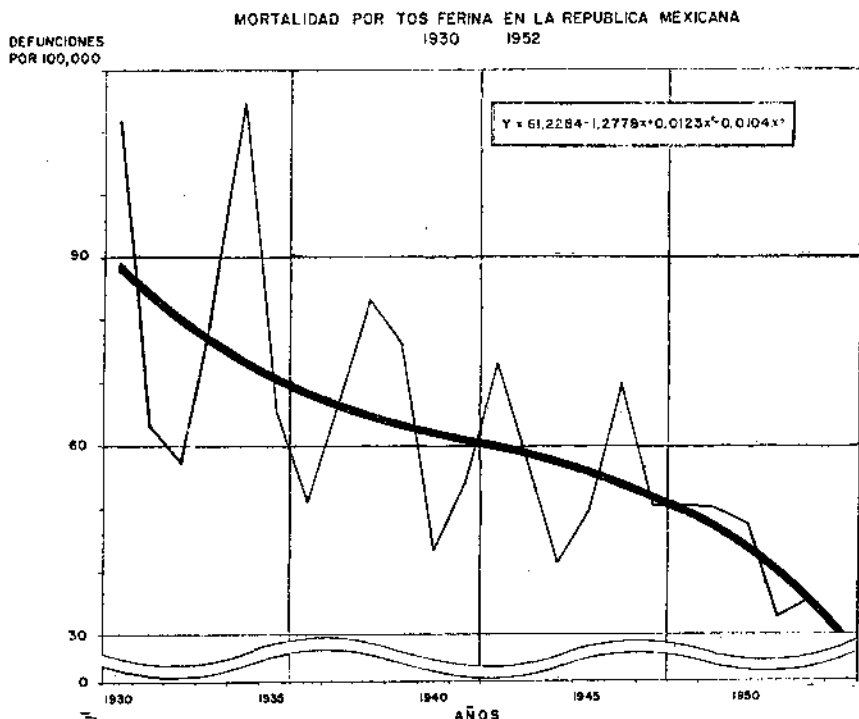
- 1º Suspensiones de *H. pertussis* muertos.

2º Extractos de estos gérmenes.

3º Toxina purificada, y

4º Aglutinógeno de *H. pertussis* fase I, preparado por Flosdorf.

Los tres primeros productos no han dado resultado satisfactorio; sólo el último que, de acuerdo con los trabajos de E. W. Flosdorf, H. Fealton,



A. C. McGuinness, Sauer y Markley, entre otros, ofrece garantía para denunciar la susceptibilidad o inmunidad a la tosferina, lo cual está de acuerdo con las últimas investigaciones de Evans, Strean, Roberts, Orpeck, Smolens y Flabell, quienes, en interesante trabajo, concluyen que las toxinas pertussis en extracto sónico probablemente existen como moléculas separadas de aglutinógeno, que es el principal componente protector y por sí mismas tienen poco poder inmunizante a la tosferina.

Por ser de tanta trascendencia el determinar la inmunidad o susceptibilidad a la tosferina por un método tan sencillo como es la intradermo-reacción al aglutinógeno, indicaremos la manera de hacerlo: se hace una solución del producto con suero fisiológico, de tal manera que diez unida-

des de aglutinógeno se encuentren disueltas en 0.1 c.c. de suero. La solución debe prepararse en el momento en que se va a emplear y no debe agregarse ninguna substancia preservadora. La solución no utilizada debe ser desechada. La dosis que se aplica es de 10 unidades de aglutinógeno disueltas en 0.1 c.c. de suero, por vía intradérmica.

Las reacciones se clasifican en inmediatas y retardadas, y la lectura se hace a la media hora o a las 24; esto último es preferible. El sitio de aplicación es la cara anterior del antebrazo izquierdo.

Lectura de la reacción. Flosdorf hace dos lecturas, a la media hora y a las 24; mide el tamaño de la induración que es la determinante de la reacción positiva inmune; si sólo se presenta eritema, no debe tomarse en cuenta. Un endurecimiento menor de 10 mm. se anota como negativa; de 10 a 20 mm. dudoso positivo inmune; de 20 a más milímetros, positivo inmune. La reacción tarda en desaparecer aproximadamente 36 horas; pero en los niños de color se puede observar una reacción residual. Sauer clasifica sólo en inmunes y susceptibles y hace la lectura a las 24 horas. Son susceptibles los que tienen induración de menos de 10 mm. e inmunes los que la presentan de 10 mm. o más.

Existe correlación entre las pruebas positivas y 3 ó 4 cruces de fijación de complemento. La prueba puede ser utilizada, igualmente, como estimulante de la inmunidad algún tiempo después de la primera vacunación.

El tiempo óptimo para hacer la intradermorreacción es a los cuatro o más meses después de terminada la vacuna.

Tratamiento. El tratamiento de la tosferina en la actualidad está en plena revisión. Desechados por su inutilidad los medicamentos empleados hasta hace poco tiempo, como la belladona, la atropina, la efedrina, el luminal, la codeína, etc., permanecen en pie con todo su valor las medidas higiénico-dietéticas, de las que las más valiosas en nuestro concepto son las expuestas por Kohn y Fisher, que se utilizan en el Willard Parker Hospital de Nueva York en el cuidado de los enfermos de tosferina y que, por considerar de gran importancia, transcribimos:

Asistencia. Si es de orden axiomático que la buena asistencia es factor decisivo en el tratamiento de todo niño enfermo de cuidado, este principio es singularmente verdadero al encontrarnos ante casos intensos de tosferina. El niño atacado nunca debe estar desatendido, puesto que el comienzo de un paroxismo suele ser súbito e inesperado. La enfermera debe estar adiestrada en el cumplimiento de todas las medidas que puedan decidir la existencia del paciente. Además de su destreza, deben contar también su serenidad y buen juicio, aplicados a la elección de medidas que habrán de realizarse en cada circunstancia.

Oxigenoterapia. Cualquier niño gravemente atacado de toserina, y en todos los casos si se trata de los de poca edad, presentan diversos grados de anoxemia, lo cual se debe principalmente: a) a la naturaleza de la secreción mucosa que obstruye el árbol bronquial y determina en diversas medidas la atelectasia y la infiltración pulmonar; b) a la posible complicación pulmonar; c) a los paroxismos de larga duración con moco y obstrucción, o sin estos fenómenos obstructivos de la tráquea y de los bronquios.

Nuestra conducta ha sido instalar al niño enfermo en la tienda de oxígeno desde el momento de la admisión y durante un período de prueba. La continuidad de la administración de oxígeno se aprecia por el estado general de la criatura y también por la comprobación clínica de que puedan estar excluidas la neumonía y la atelectasia. Así pues, la permanencia en la atmósfera de oxígeno puede prolongarse entre un día y seis semanas.

Los niños con paroxismos agotantes, pero sin evidencia de infiltración neumónica quedan muy aliviados al ser internados en la tienda de oxígeno; este gas actúa como sedante y, por lo mismo, el niño duerme y los paroxismos disminuyen en frecuencia e intensidad.

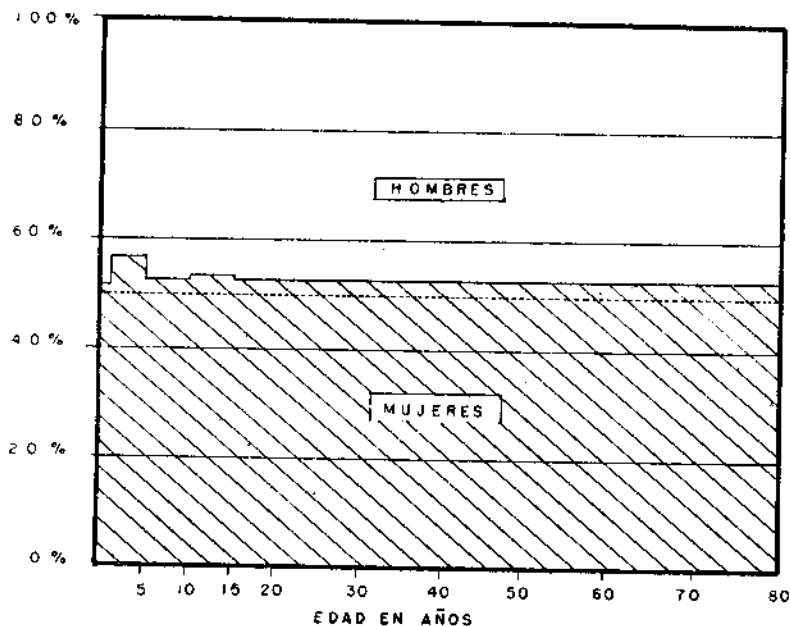
La oxigenoterapia demostró ser auxilio estimable en aquellos niños con ataques convulsivos; muchos de ellos quedaron aliviados rápidamente desde el momento de su colocación en la tienda de oxígeno y mantenidos en la misma hasta el convencimiento de que no perdura la irritabilidad cerebral. También se probó la punción lumbar para tratar este síntoma; pero por lo general, la medida resultó ineficaz. En ciertas ocasiones, al llegar a la convalecencia los pacientes mostraron señales de lesión cerebral, con relativa espasticidad de las extremidades, hemiplejía y retraso mental. La temperatura de la tienda debe mantenerse alrededor de los 20 grados C. y la humedad cercana al 40 por ciento; la concentración del oxígeno se regula aproximadamente a la mitad con respecto al aire. Las temperaturas inferiores a la citada parecen estimular el número de respiraciones y provocar el aumento de los paroxismos. La tienda es, desde luego, superior a las mascarillas y a las sondas nasales, útiles de todos modos en las urgencias.

Aspiración. Como ya hemos mencionado, a eso de las dos semanas después de comenzada la tos, la tráquea y los bronquios quedan recubiertos de una secreción espesa, difícilmente expectorada por el paso angosto de las vías aéreas profundas. Por esta consideración debe aspirarse la faringe y la tráquea de todo niño enfermo y con signos de obstrucción. Se debe considerar que, para conseguir efectos terapéuticos del oxígeno, y que este último llegue hasta la intimidad del árbol bronquial, es preciso que los conductos aéreos estén libres. Para impedir el estancamiento de las secre-

ciones, es práctica recomendable modificar la posición del paciente en la cuna.

En los niños muy gravemente enfermos se mantuvo junto a su cuna un aparato eléctrico automático de succión. La sonda de aspiración es de hule flexible con perforaciones múltiples a los lados, pero de extremidad sin orificio. El calibre fue del 10 para la vía nasal y del 12 para la vía

PORCIENTO DE MUJERES



oral. En el momento de los paroxismos, con el niño sentado, apoyada su frente y la cabeza hacia adelante, se aplica la aspiración faríngea tantas veces como se crea necesaria.

En el caso de que no se tenga a mano un aparato de succión, la suspensión por los pies suele dar alivio temporal, pues por lo menos se expulsan así las mucosidades acumuladas en la nariz y la boca.

En circunstancias excepcionales, la secreción es tan abundante y obstructiva que el enfermo cesa de respirar; en esta ocurrencia se aspiran la laringe y la tráquea del niño, puesto éste sobre una mesa. Al mismo tiempo, otro ayudante intenta la respiración artificial, en tanto que un tercero aplica oxígeno con 5 por ciento de anhídrido carbónico, por medio de un embudo cercano a la boca. Al reanudarse la respiración, el niño se instala otra vez

en la tienda. En estos casos se suele observar, más tarde, la evidencia de lesión cerebral, seguramente a causa de la anoxia.

Alimentación. Hemos considerado de gran importancia el régimen alimenticio del niño afectado de tosferina. En los pacientes muy débiles siempre amenaza el peligro de la aspiración de alimento en el curso de los paroxismos. Por este motivo se alimentó a estos enfermos frecuentemente y en pequeñas cantidades. Si se apreciaban acúmulos de moco en las vías superiores, se procedía a la aspiración antes de la toma de alimentos. Si la extenuación era tan extrema que estaba abolido el reflejo de succión se instalaban los líquidos en la boca por medio de un gotero. Se recurrió a la alimentación con sonda; sólo que en los casos de debilidad excepcional este sistema debe evitarse, pues el paso de la sonda puede provocar el reflejo tusígeno seguido de emesis. . . .

Como medicamentos útiles en la actualidad y que han ganado la aceptación casi general de investigadores y profesantes de la medicina debemos mencionar: el cloranfenicol, la estreptomycin, la aureomicina y la terramicina. Respecto al primero la Mesa Redonda de Tosferina que ya hemos mencionado, en su conclusión novena dice: para el tratamiento de la tosferina la Mesa Redonda recomienda, por haber probado su eficacia curativa, el cloranfenicol como el medicamento útil de la tosferina en su período infectivo. Un informe del Subcomité correspondiente de The Medical Research Council de Inglaterra, citado por Cruickshank R. Chairman y colaboradores (Lancet, 1953) indican que, habiendo empleado el cloranfenicol y la aureomicina en el tratamiento de tosferinosos en ocho hospitales de Inglaterra, Escocia y Norte de Irlanda, no se encontraron diferencias entre los efectos de ambos medicamentos y cuando los enfermos eran tratados dentro de los siete días del principio de los síntomas, la diferencia entre los tratados y el grupo control era grande y esas diferencias eran estadísticamente significantes. Gran cantidad de estudios clínicos se han realizado en el mundo para comprobar la eficacia de los antibióticos citados.

El laboratorio, por su parte, ha prestado su contribución en estudios que parecen demostrar que los antibióticos impiden el desarrollo de *H. pertussis* y citaremos los trabajos de Bertoye A. y colaboradores (1952) quienes estudiaron la sensibilidad al cloranfenicol, a la estreptomycin, a la terramicina y a la aureomicina e indican que por el método empleado por ellos 19 cepas de las 22 estudiadas eran sensibles a menos de 1-10 microgramos por c.c. de estreptomycin; y 20 de 3 a 10 microgramos por c.c. al cloranfenicol; solamente dos cepas fueron sensibles a similares concentraciones de aureomicina. Aun cuando falta mucho por estudiar sobre los antibióticos en su acción curativa contra la tosferina, tengo la convicción

por la experiencia que tenemos en la Unidad Antitosferina, y como ya lo expresamos cuando tratamos la mortalidad, de que los antibióticos han prestado un gran beneficio en el tratamiento de la tosferina, y quizá en la prevención, puesto que *H. pertussis* desaparece tempranamente de la nasofaringe.

PLAN DE CAMPAÑA NACIONAL CONTRA LA TOSFERINA EN LA REPÚBLICA MEXICANA

Lo expuesto en los dos capítulos anteriores constituye una firme base por un plan lógico de Campaña Nacional contra la Tosferina en la República Mexicana que, como se comprenderá, por los medios de que se dispone deberá ser no sólo contra esa enfermedad, sino que tiene que incluir a la difteria y al tétano y por las razones que adelante expongo, a la viruela.

Inmunizar activamente 1.688,158 niños que representan el 50 por ciento de la población infantil menor de cinco años, que constituyen en el año de 1954 el problema, puesto que el otro 50 por ciento debe estar protegido por haber padecido la enfermedad; y tener en cuenta para futuras protecciones el número de nacimientos en la República que en el año de 1952 se consideraba de 1.183,788, es la tarea que se debe cumplir con la Campaña Nacional contra la Tosferina para erradicarla como problema epidemiológico del país. Claro está que no es necesario vacunar cien por ciento a la población para protegerla contra la enfermedad. Basta con alcanzar un alto por ciento de inmunizados para evitar que la enfermedad se propague.

Resulta lógico pensar que una labor de esta magnitud y de tan alto interés para la nación, no debe ser responsabilidad exclusiva de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, sino que en ella deben participar las otras dependencias oficiales y descentralizadas que cuenten con Servicios Médicos y, sobre todo, el Cuerpo Médico de la República.

El producto vacunal que recomendamos para las labores oficiales, debe ser el antígeno pertussis-toxoide-diftérico precipitado por alumbre, preparado por el Instituto de Higiene de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, en tanto que esta dependencia elabora el D.P.T. que, en nuestro concepto, es el mejor. Los médicos privados podrán usar cualquiera de los productos señalados, bien sean de elaboración oficial o particular, siempre que ofrezcan las suficientes garantías de antigenicidad y pureza.

El Instituto de Higiene será el encargado de suministrar en las cantidades necesarias y con la debida oportunidad, la vacuna a los Servicios

Coordinados de Salubridad y Asistencia en los Estados, los cuales surtirán a los médicos y a otras instituciones de dichas vacunas, cuando así lo soliciten.

La Campaña Nacional contra la Tosferina estará a cargo:

1º De un epidemiólogo Jefe de la Campaña, con suficiente experiencia en la materia, que dependerá de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, y sus funciones serán de organización, orientación, vigilancia y valoración de la Campaña.

2º De los Servicios Coordinados de Salubridad y Asistencia en la República, que tendrán a su cargo los trabajos de aplicación del antígeno y la Asistencia Médico-Social.

3º En cada localidad, un Comité integrado por representantes de la Prensa del Cuerpo Médico y de la Iniciativa Privada auxiliará a la Autoridad Sanitaria en el desarrollo del programa y manejará toda la aportación particular.

El programa de la Campaña comprende cuatro aspectos fundamentales:

- a) Propaganda y educación.
- b) Inmunización en masa de la población
- c) Asistencia Médico-Social.
- d) Investigación.

Propaganda y educación. La propaganda y educación constituyen la base en que descansa todo programa sanitario, y deben estar encaminadas a convencer a la población, así como a todos los sectores cooperantes de los beneficios que reportan los programas que se van a realizar, para obtener de ellos su máxima aportación y sobre todo a los médicos, que en esta Campaña constituirán el más poderoso auxiliar de las autoridades sanitarias.

Todos los medios disponibles: prensa, radio, televisión, cine, altoparlantes, carteles, folletos, conferencias, pláticas, etc., deben ser usados para lograr el fin propuesto.

En un medio preparado para una buena labor de convencimiento, la inmunización en masa de la población, que constituye la parte esencial y más difícil del programa, presenta pocos obstáculos.

Inmunización en masa de la población. No es posible que los trabajos de vacunación en masa se establezcan al mismo tiempo en todo el país, por razones de carácter técnico y económico que son obvias. Su realización se irá haciendo en forma gradual y en el menor tiempo posible en las diversas Entidades Federativas y se comenzará por aquellas en que el problema sea mayor u ofrezcan mayores facilidades para realizar el programa.

La inmunización en masa de una población comprende los siguientes puntos:

- 1º Estudio de la zona de trabajo.
- 2º Preparación del personal teniendo en cuenta que tendrá tres orígenes: a) el que depende de las oficinas de aplicación de la Secretaría de Salubridad y Asistencia; b) el que procede de otras dependencias oficiales o Instituciones descentralizadas; y c) el que proporcione, por cooperación voluntaria, la iniciativa privada. Cada uno de ellos con diferente preparación y experiencia en materia de Salubridad.
- 3º Instrucciones a los médicos de la localidad, para ponerlos al día respecto a los productos a emplear, sus contraindicaciones, sus reacciones y formas de disminuirlas o tratarlas, su técnica de aplicación y los beneficios a esperar de dichos antígenos; así como proporcionarles las vacunas oficiales en el caso de que ellos lo soliciten.
- 4º División de la localidad en zonas de trabajo.
- 5º Trabajos de vacunación en masa de la población.
- 6º Información.
- 7º Concentración y análisis estadístico.

Los cuatro primeros puntos se realizarán simultáneamente dentro del menor tiempo posible, en tanto que se está desarrollando la campaña de educación y propaganda del público, para que cuando éste reclame la vacunación se esté en condiciones de proporcionarla en forma correcta y dentro del programa.

La vacunación se hará casa por casa y manzana por manzana; el antígeno múltiple se inyecta en la región glútea y la vacuna antivariolosa en el brazo izquierdo de los susceptibles, y se llena, con los datos recogidos, la tarjeta familiar correspondiente. Consideramos que la inmunización conjunta señalada, D.P.T. y antivariolosa, representará una gran economía, para la Secretaría de Salubridad y Asistencia ya que no tendrá necesidad de utilizar doble personal, como ahora acontece, uno para aplicar la vacuna antivariolosa y otro para la vacuna pertussis-diftérica, y se evitarán igualmente molestias a la población. Respecto a la tolerancia de los dos productos inyectados al mismo tiempo, tenemos la suficiente experiencia para afirmar que las molestias ocasionadas a los niños no son mayores que cuando se aplican por separado. Al aplicar la segunda dosis del antígeno múltiple se hará la lectura de primoinoculados contra la viruela.

El trabajo del personal aplicativo será vigilado por enfermeras debidamente capacitadas, para cerciorarse de que se realiza con la técnica apropiada y dentro de los planes trazados, así como para resolver los problemas que se presenten. Una supervisión médica es necesaria y debe ser hecha

en primer término por el Jefe de la Oficina de Salubridad correspondiente o el personal médico cooperante; y en segundo lugar, por el epidemiólogo de los Servicios Coordinados de Salubridad y Asistencia en el Estado. El Jefe de la Campaña Nacional contra la Tosferina, por medio de visitas periódicas, se dará cuenta si el programa se está llevando a cabo correctamente o se están cometiendo deficiencias, para corregirlas.

Por lo que se refiere a los médicos de la localidad, dentro de su práctica privada inmunizarán a los niños cuyos familiares no deseen que sean vacunados por el personal de la Campaña, y llenarán las formas que les proporcionen las oficinas correspondientes, cada una de las cuales está formada por tres tarjetas que deben distribuirse en la forma siguiente: una para la familia, la cual debe ser presentada al vacunador, como comprobante de que el niño ha sido inmunizado, o lo está siendo; otra para el archivo del médico; y la tercera se entregará a la Oficina Sanitaria cuando se haya concluido la vacunación.

El personal de las oficinas médicas de las dependencias oficiales o Instituciones descentralizadas, coordinará sus esfuerzos con el de la Campaña dentro de un plan trazado previamente.

Con la debida oportunidad se informará al público y a los cooperantes de la Campaña sobre el desarrollo de la misma.

El punto séptimo se explica por su propia denominación y los trabajos correspondientes estarán a cargo de las autoridades sanitarias.

Asistencia Médico-Social. En cada localidad, por lo menos durante el desarrollo de un brote de tosferina, deberá funcionar una unidad médico-asistencial, con camas suficientes para enfermos complicados, debidamente equipada y con los medicamentos útiles en cantidad suficiente, para atender a los enfermos que por sus condiciones económicas no puedan recurrir a los servicios de los médicos particulares. Igualmente los laboratorios de las diferentes dependencias que estén interviniendo en el desarrollo del programa deberán dar todas las facilidades de diagnóstico a los médicos particulares, para que se haga con la debida oportunidad.

Investigación. Es indispensable que la Campaña desarrolle y fomente labores de investigación, puesto que todavía hay mucho que estudiar, tanto en el aspecto preventivo como terapéutico.

La falta de experiencia para vacunar en masa una población susceptible a la tosferina con el antígeno correspondiente; así como el desconocimiento que tenemos sobre el por ciento de población inmune que debe alcanzarse para poder estar seguro de que dicha población se encuentra protegida; podría exponer a fracasos o rectificaciones, siempre costosos y en perjuicio de la población infantil mexicana, si entráramos de lleno a una

Campana Nacional. Por lo tanto, se considera necesario realizar previamente cinco pruebas pilotos en otras tantas poblaciones del país, que sean una muestra representativa de México.

BIBLIOGRAFIA

- Amadasi, M. L.: Cloranfenicol. Min. Ped. Turin. p. 824. Abr., 1952.
- Amel, A. L.: Pertussis in infancy as a cause of behaviour disorders in children. *Acta Societatis Medicorum Upsatiensis*. 57:5-6. p. 222. 1952.
- Ames, R., Cohen, G. M., Ficher, A. E., Kohn, J. and Alexander, H. E.: Comparison of the therapeutic efficacy of four agents in Pertussis. *Pediatrics*. 11:4. p. 323. Apr., 1953.
- A Report by the Whooping Cough subcommittee of the antibiotic clinical Trial (non-tuberculosis condition). Committee of the Medical Research Council. *Lancet*. 1:23. p. 1109. June, 1953.
- Began, F., Sujoy, E. y Gerter, S.: Tratamiento de la tosferina con estreptomycin. *Jorn. Med. Buenos Aires, Arg.* p. 919. Jul. 22, 1953.
- Bell, J. A.: Use of alum-precipitated Mixture of Pertussis Vaccine and Diphtheria toxoid. *J.A.M.A.* 137:12. p. 1009. July 17, 1948.
- Boix Barrios, J.: Resultados obtenidos en el tratamiento de la tosferina con la Estreptomycin, Cloromicetina, Terramicina e Hidracina. *Medicina Española*. 28: 164. p. 443. Dic., 1952.
- Bradford, W. R.: Recent advances in the diagnosis and treatment of pertussis. *Pediatrica*. 1:393. Spring 1948.
- Bustamante, M. E.: "Estudio sobre Tosferina. I. Aglutinaciones de *Hemophilus pertussis* en adultos inyectados con vacuna Kendrick y sin inyectar". *Rev. Inst. Salub. Enfs. Trop.* Vol. VI, Núm. 2, pp. 209-112. Junio, 1946.
- Bustamante, M. E.: "Resultados de cuatro años de vacunación anti pertussis. *Rev. Inst. Salub. Enfs. Trop.* Vol. V, Núm. 4, pp. 237-254. Diciembre, 1944.
- Cohen, P. and Scadron, J.: Placental Trasmission of Protective Antibodies against Whooping Cough by Inoculation of Pregnant Mother. *J.A.M.A.* 121:656. 1943.
- Cohen, S. M. and Wheeler, M.: Pertussis Vaccine prepared with phase I Cultures Grown in Fluid Medium. *J. Am. Pub. Health Assn.* 36:371. Abr., 1946.
- Conturias, Raúl; Zorrilla, Manuel; Cabello, Octavio: Vacunación Pertussis-Diférica en la población infantil del Serv. de Pediatría de la Casa de Socorro de Puente Alto de Santiago de Chile. *Bol. Méd. Soc.* 167 Abr. Jun. 1947.
- Cross, R. R.: A Skin Test For Whooping Cough. *Bull. Chicago Med. Soc.* 49:311. 1946-47.
- Dungal, Niels, Thordrsn, Sukli and Agustiso, H.: *J.A.M.A.* Mayo 20 de 1954.
- Eldering, G. and Kendrick, P. L.: Incidence of parapertussis in the Grand Rapids Area as indicated by 16 Years Experience with Diagnostic Cultures. *Jour. Am. Pub. Health Assn.* 42:27. Jan., 1952.
- Editorial del Jour. Pub. Health Assn. The Problem of Whooping Cough. 38:1274. Sep., 1948.
- Emerson, Haven and al. 452. *J. Am. Pub. Health.* 452 my 1944.
- Espinosa, O. D.: Valoración del toxoide diférico y del medio de Povitzky preci-

- pitados por el alumbre en el tratamiento de la tosferina. Tesis, 50 págs. México, 1946.
- Flosdorf, E., Felton, H., Bondi: Intradermal Test in Whooping Cough. J.A.M.A. 206:421. October, 1943.
- Geffen, D., Paterson, J. H.: Poliomyelitis following inoculation. A survey of 29 children. Lancet. 1:25. p. 1262. Jun., 1953.
- Globus, J. H.: Encephalopathy following Pertussis Vaccine prophylaxis. J.A.M.A. 141:507. Oct., 1949.
- Gray, J. D.: Treatment of Whooping Cough with Antibiotics. Lancet. 1:25. p. 1257. June, 1953.
- Guerra, R.: Tratamiento de la tosferina con estreptomycin. Arch. Ped. Ugn. 10 de enero de 1949.
- Kaplan, M., Zoubras, J.: Le traitement curatif actuel de la coqueluche: l'emploi des antibiotiques. Concours Médical (Paris). 75:6. p. 4557. Feb., 1953.
- Kendrick, P. L., Eldering G., Dixon, M. K. and Misner: Mouse Protection Test in the Study of a comparative Series Using the intracerebral Route for Challenge. Am. Jour. Pub. Health Assn. 37:803. Jul., 1947.
- Kendrick, P. L., Updyke, E. L. and Eldering, G.: Comparison of Pertussis Cultures by Mouse Protection and Virulence Test. Am. Pub. Jour. Health Assn. 39:179.
- Kendrick, P. L.: Am. Jour. Hyg. 193. Sbre., 1943.
- Kendrick, P. L.: Use of Alum-Treated Pertussis Vaccine and of Alum-Precipitated Combined Pertussis Vaccine and Diphtheria Toxoid for active immunization. Jour. Am. Pub. Health Assn. 32:615. Jun., 1942.
- La Boceta, A. C. and Dawson, E.: Jour. Dis. Child. p. 184. Agto., 1952.
- Lapin, J. H.: Combined immunization of infants against Diphtheria, Tetanus and Whooping Cough. Am. Jour. Dis. Child. 63:225. Fbro., 1942.
- Lapin, J. H.: Whooping Cough. 1943.
- Ledingham, J. C. G.: Prophylactic immunization against Measles, Scarlet Fever, Diphtheria, Whooping Cough and Influenza. Brit. Med. Jour. 2:841. Sobre 1939.
- Lippsett, S. M., Bloch, H., Miller, I., Slein, F. and Lippsett, H. L.: Immunization of Newborn infants with Pertussis Vaccine. Journal of Pediatrics St. Louis. 42:3. p. 301. March., 1953.
- Jiménez, L. H.: Investigación sobre la profilaxis y el tratamiento de la tosferina por medio de la vacuna y el suero anti-pertussis. Tesis. pág. 126.
- Mathieson, D.: A Laboratory evaluation of a combined antigen for Diphtheria and Whooping Cough Prophylaxis. Jour. Bacter. 43:81. Jan., 1942.
- McComb, J. A. and Trafton, M. L.: Immune responses and reactions to diphtheria and tetanus, toxoid, with pertussis vaccine, aluminum phosphate precipitated. New England. J. Med. 243. p. 442. Sept. 21, 1950.
- Miller, J. J. jr. and others: Report of Committee on immunization and Therapeutic procedures, Evanston 111. Acd. Pediatrics. 1952.
- Miller, J. J. Sr., and Saito, T. M.: Concurrent Immunization against Tetanus Diphtheria and Whooping Cough. Comparison of Fluid and Alum. Precipitated Toxoid. Jour. Pediat. 21:31. Jul., 1942.
- Mitchel, J. M.: Experience with Sauer's Vaccine. South Med. Jour. 33:440. Epil, 1940.

- Murray, R.: Simultaneous Immunization against Diphtheria, Tetanus and Pertussis. Jour. Am. Pub. Health Assn. 40:286. 1950.
- Norton, J. F.: Personal Communication. Jan., 1944.
- Payne, E.: Pertussis Treated with Chloramphenicol. J.A.M.A. 141. p. 1298. Dic. 31, 1949.
- Pérez Concha, H. y Ontiveros, J.: Tratamiento de la Tosferina por antibióticos. Rev. Cubana de Pediatría, 224:592 Oct., 1952.
- Pittman, M. and Lieberman, J. E.: An Analysis of the Wilson. Worcester Method for Determining the Median Effective Dose of Pertussis Vaccine. Am. Jour. Pub. Health Assn. 38:15. Jan., 1948.
- Portillo, J. M.: La tosferina en el Uruguay. Arch. Ped. Ur. p. 265. Nbre., 1952.
- Portillo, J. M.: Vacunación antitosferinosa. Acción Sindical. 25 de agosto de 1947.
- Ríos, P. L.: Ensayo de protección al ratón como control de inmunidad antipertussis. Tesis, 30 págs. México, 1946.
- Rodríguez, A. M.: Experiencias clínicas e inmunológicas obtenidas con la vacuna antitosferinosa. Su valor práctico y sanitario; Contraindicaciones. Acta Pediátrica Española (Madrid). 11:121. En., 1953.
- Ruiz, G. M. E.: Estudio de Suero Antipertussis. 48 págs. México, 1946.
- Sauer, R. L.: Precautions in pediatric immunization procedures. J.A.M.A. 152, page 1314. Aug. 1, 1953.
- Sauer, L. W. and Tucker, W. H.: Simultaneous Administration of Diphtheria Toxoid and Pertussis Vaccine in young children. Jour. Am. Pub. Health. 32:385. 1942.
- Sauer, L. W. and al.: J.A.M.A. 949. Aug., 1944.
- Sauer, L. W. and Markley, E. D.: Whooping Cough Pertussis Agglutinin Skin Test. J.A.M.A. 131:967. 1946.
- Sing, L. H., Neki, J. G.: Chloramphenicol in Pertussis. Jour. of the Indian Medical Assn. (Calcuta). 22:146. Jan., 193.
- Silvethorne, N., Fraser, D. T. and Brown, A.: Whooping Cough Skin Test. Can. Med. Assn. Jour. 50:149. 1944.
- Santagenese, P. di.: Simultaneous Immunization of New-Born Infant against Diphtheria, Tetanus and Pertussis. Am. Jour. Pub. Health Assn. 40:674. June, 1950.
- Soriano, I. L.: Complicaciones neurológicas siguiendo a la vacunación antipertussis. Jour. Am. Med. Wom. Assn. p. 394. 1949.
- Toomey, J. A.: Reaction to Pertussis Vaccine. J.A.M.A. 139:448. Feb., 1949.
- Volk, V. K., Top, F. H. and Bunney, W. E.: Reinoculation with Multiple antigen preparation of Free-Living Children previously Inoculated with Multiple Antigen preparation. Jour. Am. Pub. Health Assn. 33:821. 1953.
- Volk, V. K., Top, F. H. and Bunney, W. E.: Observation on the effectiveness of Various Scarlet Fever Antigens used in combination with other antigens in Multiple Antigen Preparation. Journ. Am. Pub. Health Assn. 43:833. Jul., 1953.