

avec des manifestations histologiques qui dépendent de la quantité de liquide injecté, outre la capacité d'adaptation de l'animal. Lorsqu'on injecte 50 c. c. par kilogramme de poids des altérations, plutôt circulatoires, se produisent (stase, congestion, et quelquefois des hémorragies interstitielles). Les glomérules sont congestifs. Lorsque l'injection est de 150 c. c. de sérum glucosé par kg. de poids, les lésions qui se produisent sont plus intenses. Dans le foie, se sont les lésions parenchymateuses avec dégénération et nécrose celles qui dominent; dans le poumon se sont des foyers d'atelectasie et hyperplasie des éléments mésenchymaux. Dans le rein, la lésion est diffuse, vasculaire, tubulaire et interstitielle.

Nous n'avons pas pu vérifier le tableau lésionnaire typique du syndrome appelé de la basse néphrone; on fait quelques considérations au sujet de l'état actuel du problème. Dans les autres organes les lésions anatomiques trouvées furent moins intenses.

## LA REACCION A LA VACUNA ENDOVENOSA PARA EL DIAGNOSTICO DE LA FIEBRE TIFOIDEA Y SU UTILIDAD COMO MEDIO TERAPEUTICO

M. CARMENA y E. MORENO.

Facultad de Medicina de Valencia. Clínica de Patología General. Director: Prof. M. CARMENA.

### INTRODUCCIÓN.

Conocidas son las dificultades para el diagnóstico de la fiebre tifoidea en los primeros días de enfermedad, cuando sólo existe fiebre y la exploración clínica y los análisis no nos sacan de dudas. Como repasaremos más adelante, en estos 7-10 primeros días de fiebre la regla es no encontrar ningún dato clínico ni de laboratorio, específico de la infección tifo-paratífica. El mismo hemocultivo, dato sin duda el más específico y rotundo, por regla general no se practica, al menos, en el medio rural por las dificultades y carestía que supone. Además, como recordaremos más adelante, existe un elevado tanto por ciento de casos en los que el hemocultivo, aun practicado precozmente, resulta negativo. Por otra parte, cuantas veces las clásicas aglutinaciones que siempre necesitan esperar 8-12 días de iniciada la fiebre, no nos sacan de dudas por resultar negativas (y ello ocurre a veces durante todo el curso de la afección) o son positivas a un título bajo que no nos permite eliminar nuestras dudas sobre la etiología del proceso febril.

Por todo ello pensamos si en la fiebre tifoidea

ocurriría una reacción febril específica ante la inyección en vena de una dosis pequeña de vacuna, de forma análoga a lo que ocurre en la fiebre de Malta con el vacuno-diagnóstico endovenoso propuesto por el griego PYRGIALIS en 1943 y que en nuestra Clínica ha sido estudiado detenidamente (M. CARMENA y E. LÓPEZ BOTET<sup>1, 2</sup>), demostrando su gran valor diagnóstico, por su especificidad y constancia, tanto que a veces es el único dato diagnóstico a añadir al síndrome clínico por haber sido negativos los hemocultivos y las aglutinaciones.

Si al inyectar en vena 5-10 millones de vacuna antitífica, a un sujeto con fiebre cuya causa desconocemos, se produce, en caso de tratarse de una infección tífica, una reacción de escalofrío y aumento de fiebre y ello no ocurre sino en los afectos de tales procesos y no en otros síndromes febriles, tendremos un método rápido, sencillo y seguro, practicable por cualquier médico, para el diagnóstico precoz de las infecciones tifo-paratíficas.

Esta fué la idea o programa de trabajo que comenzamos en la primavera de 1948. Después la ampliamos a estudiar el efecto favorable o no de la inyección repetida de estas pequeñas dosis de vacuna endovenosa, como tratamiento de las infecciones tifo-paratíficas. El empleo de vacunas de distintas clases en el tratamiento de estas infecciones es muy antiguo y estaba prácticamente desechado. Pero al leer la monografía de los austríacos NAGL y LACHNER, publicada en 1947, titulada nada menos "Spezifische Typhustherapie"<sup>3</sup>, donde refieren, como más adelante expondremos con más detalle, los buenos efectos conseguidos por la vacuna endovenosa empleada a pequeñas dosis, quisimos comprobar estos resultados ateniéndonos a las pautas de dosificación que proponían, dosis mucho más pequeñas de las que se habían empleado años atrás y que por las reacciones violentas que producían, fueron el motivo principal de haber quedado en desuso. Empezaron a llegar también por esta época (verano de 1948) distintos trabajos alemanes sobre los resultados eficaces en el tratamiento de estas infecciones, con piroterapia por medio del "Pyrifer" (especie de vacuna a base de distintas razas de colibacilos). Esto también constituía volver a revalorizar un camino ya olvidado de años atrás, o sea la proteinoterapia inespecífica en el tratamiento de estos procesos.

Hemos creído necesario indicar esas fechas de iniciación de nuestro trabajo, sobre todo en sentido terapéutico, pues como se ve no había aparecido la ya justamente célebre "Cloromicetina", no empleada en el tratamiento de estos procesos en España hasta 1949.

Nuestras investigaciones han sido hechas en el medio hospitalario donde no disponíamos de cloromicetina; por esto hemos continuado durante 1949 y 1950 empleando la vacuna antitífica como tratamiento, cuya eficacia, como después veremos, es bien evidente, aunque so-

mos los primeros en reconocer está muy por bajo de lo conseguido con la cloromicetina. Con el descubrimiento de este antibiótico, no hemos considerado sin interés nuestras observaciones terapéuticas con la vacuna, máxime, mientras no se abarate tal medicamento, que hace existan muchos enfermos a los que por hoy no se les puede administrar. Existe además el problema de la posible eficacia del tratamiento con vacuna asociada o a continuación de la cloromicetina para conseguir la inmunidad del organismo y evitar recidivas, tan frecuentes tras el empleo de este antibiótico.

Estas investigaciones había que realizarlas fundamentalmente en un medio hospitalario. Y conocido es de todos el número limitado de enfermos tíficos que se hospitalizan; la mayoría, como tantas otras enfermedades médicas en España, continúan siendo tratadas en el domicilio del enfermo. Esto ha supuesto un largo período de tiempo para nuestro trabajo, cerca de tres años, para conseguir una casuística suficiente que nos hubiera gustado fuera aún más amplia.

#### EL PROBLEMA DEL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA TIFOIDEA (\*)

Por propia experiencia, todos sabemos que aplicar el calificativo de tifoidea a un síndrome febril que empieza, nos cuesta por lo menos 8-10 días. Antes habrá sido calificado de gripe, o cuando más de "infección intestinal". El cuadro clínico no tiene caracteres de especificidad en esos primeros días y por hoy no existe ningún hallazgo de laboratorio fácil y seguro que nos dé tal diagnóstico etiológico. Cuántas veces ni aún esperando 12-15 días, el laboratorio no nos da datos específicos de tifoidea; continúan siendo negativas las aglutinaciones durante todo el proceso o bien sólo se hacen positivas cuando ya el enfermo está en el período final y el clínico por el conjunto del cuadro y su evolución ya lo tenía catalogado como de tifoidea.

El síndrome clínico inicial no tiene nada de específico; a la larga sí, pero en los primeros días, la fiebre y exploración negativa es la regla. La existencia de estupor no es obligada, ni la bradicardia relativa que falta con frecuencia y además hay otros procesos que también pueden cursar con esta bradicardia; ni el bazo palpable que falta en muchas tifoideas durante toda la evolución; lo mismo respecto al gorgoteo en fosa iliaca derecha que falta muchas veces y a más no es específico de tifoidea; nadie puede fiarse de la "lengua tífica", ni de la presencia de roseola, que además no son precoces, etcétera. Quizá esa cefalea intensa del primer septenario sea de lo más característico, pero es ante la observación posterior de haber des-

aparecido tal cefalea, pasada la primera semana a pesar de persistir la fiebre alta, cuando adquiere valor diagnóstico retrospectivo. Los primeros días nadie puede atreverse a valorar como tifoidea el hecho de que el enfermo aqueje cefalea, estando con fiebre de 39 grados. Los pródromos de malestar, cefalea por la tarde 2-3 días antes de empezar a guardar cama, son bastante típicos, pero no exclusivos ni obligados de tifoidea. Salvo raros casos de tifoidea que cursan precozmente con diarrea, o ésta ha precedido unos días a la instalación de la fiebre, lo general es que la diarrea no aparezca hasta el tercer septenario y eso si aparece. Los paratíficos, como es sabido, cursan con frecuencia de manera precoz con diarrea (gastroenteritis por salmonelas).

El que la fiebre ascienda progresivamente cada día medio a un grado, para alcanzar el máximo al final de la primera semana, es junto con la intensa cefalea inicial (que hace pensar a veces en meningitis) de los datos más sospechosos pero no específicos.

Repasemos la valoración crítica de los datos de laboratorio en el diagnóstico precoz de estas infecciones.

**Hemocultivo.**—Es evidente que un hemocultivo positivo al tífico supone la certeza máxima en el diagnóstico. Hay que recordar que la máxima frecuencia del hemocultivo positivo se logra en la primera semana de enfermedad, pero que aún así, no siempre es positivo aun practicado precozmente.

En el Hospital de Infecciosas de Madrid, entre 151 casos de tifoidea a los que se practicó hemocultivo en la primera semana, fué positivo en el 81 por 100, y entre 677, a los que se practicó en la segunda semana, fué positivo en el 65 por 100<sup>4</sup>. Cifras análogas dan otros muchos autores con amplia experiencia, o sea, que existe una tercera parte de enfermos tíficos con hemocultivo negativo, aun practicado aquél precozmente. A esto hay que añadir las dificultades técnicas y carestía del método, aun cuando se ha ideado medios como el "Heman" de MANZANETE que lo simplifican y ponen al alcance directo del médico práctico. No es un método rápido; para que se desarrolle el germen necesita a veces esperar 3 o 4 días.

Siendo por tanto el hemocultivo el medio diagnóstico más fiel cuando es positivo, esto no ocurre en muchos casos de tifoidea y a más no es rápido y es costoso.

**Recuento y fórmula leucocitaria.**—No hay que olvidar que en los primeros días de enfermedad hay una moderada leucocitosis con neutrofilia, sólo a mediados de la primera o ya en la segunda semana se establece generalmente la clásica leucopenia con linfocitosis relativa y falta de eosinófilos descubierta por NAEGLI en 1900. Pero todos hemos observado enfermos de tifoidea con 1 o 2 por 100 de eosinófilos y 6.000 o 7.000 leucocitos cuando llevaban ya 10-12 días de fiebre. Además la leucopenia no es específica de tifoidea, aparece también, como es

(\*) Ya redactado este trabajo se ha publicado por uno de nosotros (M. C.) un estudio más amplio sobre este problema en la ponencia "El diagnóstico de la fiebre tifoidea" de las Jornadas Médicas Valencianas, Diciembre de 1951.



sabido, en la malta, gripe, paludismo, Kala-azar y algunas formas graves de bacilemia tuberculosa, endocarditis lenta y septicemias, aunque en estas tres últimas cursa la leucopenia con neutrofilia.

No son raras las tifoideas sobre todo en niños, que cursan durante toda su evolución con discreta leucocitosis, quizá por ser más benigna en ellos, ya que cuanto más grave es la infección tífica, más marcada es la leucopenia. En los paratífus falta con más frecuencia la leucopenia. Entre un total de 1.357 enfermos de tifoidea encuentra CABOT<sup>5</sup>, en la primera o segunda semanas, un 52 por 100 de leucopenia, un 36 por 100 de leucocitos normal y un 12 por 100 con leucocitosis discreta. En la epidemia de tifoidea estudiada por DRIGALSKI y MARTIN<sup>6</sup>, entre 110 enfermos, faltó la leucopenia en el 26 por 100 de los casos y no existía aneosinofilia en el 10 por 100 de ellos.

En resumen, el valor diagnóstico del hemograma es evidente, pero no es obligada la franca leucopenia y aneosinofilia, y a más no es específico de tifoidea.

**Aglutinaciones.**—Todos hemos observado tifoideas que no han aglutinado durante toda la enfermedad; esto ocurre aproximadamente en el 10-15 por 100 de los enfermos y son precisamente los que peor evolucionan. Ya en 1897, al año siguiente de haber publicado WIDAL el empleo de la aglutinación para el diagnóstico de la tifoidea, refería, junto con SICARD, dos enfermos de tifoidea con aglutinaciones negativas, uno de ellos con hemocultivo positivo en el que aun después de una recidiva, las aglutinaciones continuaron negativas. El mismo GRUBER, que tanto contribuyó al estudio y difusión de este medio diagnóstico (reacción Widal-Gruber) indicaba en ese mismo año, que las aglutinaciones a veces sólo eran positivas en la cuarta o quinta semana de enfermedad. Y esto a pesar de que en estos primeros años se daba valor diagnóstico a aglutinaciones al 1/10 (WIDAL), o al 1/30 (GRUBER), cosa que hoy no se admite por la frecuencia de aglutininas naturales (o sea, sin haber padecido tifoidea, ni haber sido vacunados), que dan positiva la aglutinación a esos títulos bajos. Si sólo damos valor diagnóstico a la aglutinaciones del 1/100 en adelante, una tercera a una cuarta parte de los tíficos, no aglutinan. A esto hay que añadir la necesidad de esperar 8-10, a veces 12 días de enfermedad, aunque antes puedan ser ya positivas.

No es, por tanto, la práctica de las aglutinaciones un dato precoz ni seguro para el diagnóstico de la tifoidea. Aunque en la práctica diaria sea el más usado, tiene esos fallos. Falta la aglutinación a título suficiente por lo menos en una cuarta parte de los enfermos, muchos de éstos seguirán siendo negativas durante todo el proceso o bien aparecen a título superior cuando el enfermo lleva 2-3 semanas de fiebre. Es verdad que ese aumento progresivo del título de la aglutinación durante el curso de la

enfermedad, tiene gran valor diagnóstico, pero en todo caso no es un medio precoz.

Existe además el problema de las aglutinaciones inespecíficas (o sea, sin padecer tifoidea), como, por ejemplo, enfermos de tuberculosis o de malta, que aglutinan al tífico, aunque generalmente a diluciones no superiores al 1/200. Todos hemos observado enfermos con aglutinaciones positivas al tífico a títulos discretos en los que la naturaleza tuberculosa de su proceso febril se ha puesto de manifiesto cuando ya llevaba varias semanas de enfermedad, por la presentación de unos esputos hemoptoicos. Nunca está de más por ello en estos casos dudosos practicar, siempre que sea posible, un examen radioscópico del tórax. En los enfermos de tifus exantemático asistidos en el Hospital del Rey, para Infecciosas de Madrid, encontraron casi en el 50 por 100, aglutinaciones positivas al Eberth<sup>4</sup>.

Estas aglutinaciones se deberían a la gran frecuencia de las afecciones tíficas inaparentes, menos veces a haber padecido la enfermedad en años anteriores, diagnosticada o no como tal proceso, o bien por haber sido vacunados. Ante un nuevo estímulo, aunque sea inespecífico (la infección por otros gérmenes), se activaría la formación de aglutininas específicas, debido a las llamadas reacciones anamnéticas.

Queda, por último, los motivos de las aglutinaciones inespecíficas en sentido estricto o falsas, por emplear emulsiones mal preparadas. Como es sabido, han de hacerse a base de razas lisas y de gérmenes recientemente aislados, no con gérmenes conservados largo tiempo por pases repetidos en medios de cultivo que les hace perder sensibilidad y ser aglutinables con sueros normales. Son especialmente sospechosas de inespecificidad, las aglutinaciones que hayan resultado positivas a los tres gérmenes Eberth, Paratífus A y Paratífus B.

En definitiva, una aglutinación negativa o positiva (ésta a títulos bajos) no significa siempre excluir o afirmar un diagnóstico de tifoidea.

Recapitulando todas estas consideraciones sobre los datos que nos sirven para el diagnóstico precoz de la tifoidea, sacamos la impresión, vivida por todos en la práctica, de que ni el cuadro clínico inicial, ni los datos de laboratorio, nos permiten hacer un diagnóstico exacto en esos 8-10 días primeros de fiebre.

Por ello hemos investigado si la reacción a la inyección endovenosa de una dosis pequeña de vacuna antitífica nos sirve para ese diagnóstico precoz, problema del que nos ocupamos seguidamente.

#### LA REACCIÓN A LA VACUNA ENDOVENOSA COMO MEDIO DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA TIFOIDEA.

En la lucha del organismo contra las infecciones, existen de manera precoz fenómenos de hipersensibilidad al germen patógeno. Posteriormente van apareciendo los fenómenos in-

munitarios. Estas reacciones alérgicas e inmunitarias, son comunes a todas las infecciones y en ellas se basan algunas pruebas diagnósticas. Reacciones a la tuberculina y a la melitina, las más conocidas de las pruebas alérgicas de utilidad diagnóstica; aglutinaciones en la tifoidea y malta indicadoras de los procesos inmunitarios, aunque es sabido que la inmunidad es un proceso mucho más complejo que radicaría en las mismas células y cuya expresión no queda limitada, por tanto, a la existencia o no de las aglutininas. Generalmente, ambos procesos, alérgicos e inmunitarios, marchan paralelos, otras veces domina uno de ellos; existe, por ejemplo, una franca reacción cutánea a la melitina, y en cambio es negativa la aglutinación al melitensis.

Teniendo en cuenta lo ocurrido en la fiebre de malta con el vacuno-diagnóstico endovenoso, reacción específica y segura, según la amplia experiencia que tenemos sobre el problema en esta Clínica, se nos ocurrió analizar si se producía un hecho análogo en la tifoidea. Es decir, si ante la inyección endovenosa de una pequeña dosis de vacuna antitífica se producía una reacción febril específica, o sea, que la presentaban los afectos de tifoidea y no en otros procesos febriles que clínicamente podrían confundirse con ella.

Hemos practicado esta prueba en un total de 77 enfermos de tifoidea. La inyección en vena de 5 millones de gérmenes de la clásica vacuna preventiva (\*) produce en estos enfermos una reacción febril (hasta 39-40 grados), precedida o no de escalofrío, cuyo comienzo, muy variable, oscila entre las 2 y 8 horas siguientes a la inyección, se mantiene la máxima térmica alcanzada unas 2 a 6 horas y cede espontáneamente dentro de las 6 u 8 horas siguientes de iniciado el ascenso, a veces hasta por debajo de los 37 grados.

Esta reacción a la vacuna endovenosa, en los tíficos, no es un hecho que no estuviera descrito, aunque no se hubiese valorado como medio diagnóstico a pequeñas dosis. Todos los que han empleado la vacuna como medio terapéutico habían observado la intensa reacción febril que sólo se producía en los que padecían fiebre tifoidea<sup>7</sup>.

*Nunca hemos observado enfermos de tifoidea que no reaccionaran a esta dosis de 5 millones de gérmenes en inyección endovenosa. En los niños debe emplearse una dosis inicial de 2 a 3 millones y elevarla a 5, caso de ser aquella negativa.*

La reacción, como indicábamos, no es inmediata, tarda lo más corriente 3 a 5 horas después de la inyección. Por ello debe inyectarse la vacuna a última hora de la noche o por la

mañana temprano, para que la reacción febril no coincida con la máxima temperatura a la caída de la tarde con que generalmente cursa la enfermedad. De todas formas puede apreciarse la reacción a la vacuna por la sensación de frío más o menos intenso que ocasiona y la elevación casi vertical de la fiebre uno o más grados, por encima de las cifras que alcanzaba a la misma hora en los días precedentes. Como es natural, conviene, para mayor seguridad comparativa de la fiebre, no emplear el día anterior a la prueba antitérmicos, y apuntar las temperaturas cada 3 horas, el día antes y el de la inyección de la vacuna. La sensación de frío o franco escalofrío son fieles indicadores de la positividad de la prueba.

La mayoría de nuestras observaciones corresponden a enfermos hospitalizados, y como esto rara vez se hace precozmente, se practicó esta prueba cuando llevaban ya 12-15 días de fiebre. De enfermos no hospitalizados hemos practicado esta prueba de manera más precoz en 5 casos, cuando llevaban sólo 3-6 días con fiebre. El resultado ha sido análogo a cuando se hizo la prueba más adelantado el proceso. *Creemos, por ello, que esta prueba diagnóstica es útil desde los primeros días que el enfermo presenta fiebre, precisamente cuando aún ni el cuadro leucocitario, ni las aglutinaciones, ni la exploración clínica pueden resolernos las dudas respecto a la etiología de tal afección febril.*

Esta prueba diagnóstica no es peligrosa, nunca hemos observado efectos perjudiciales. Bien es verdad que no hemos querido practicarla en enfermos en curso ya avanzado de su tifoidea que presentaban síntomas de colapso circulatorio (marcada hipotensión arterial, taquicardia) o que habían tenido hemorragias o cursaban con diarreas. Salvo en estos casos y empleada además a esta pequeña dosis, la vacuna, como veremos más adelante, no sólo no les perjudica, sino que constituye un remedio terapéutico eficaz, y aparte la utilidad diagnóstica de la primera inyección, hemos continuado empleándola como tratamiento, en días sucesivos.

Se nos puede objetar que para demostrar esta sensibilización del organismo al antígeno tífico, de interés diagnóstico, bastaría practicar una intradermo-reacción con 0,2 c. c. de vacuna (unos 20 millones de gérmenes); con ella evitaríamos la molesta reacción febril expresiva de esa sensibilización ante la vacuna endovenosa. Desechamos que esta prueba dérmica tenga valor para el diagnóstico por haberla practicado en muchos de nuestros casos y sus resultados son muy inconstantes. Al lado de claras reacciones positivas obtuvimos en otros reacciones dudosas y hasta negativas, mientras que estos mismos casos daban intensa reacción febril a la inyección endovenosa. Un hecho análogo a lo que ocurre con la reacción a la melitina o a la vacuna anti-Malta intradérmica para el diagnóstico de la brucelosis, muchas veces sus resultados son dudosos y sin embargo la

(\*) Puede emplearse la anti-Eberth, dada la máxima frecuencia de la tifoidea sobre los paratíficos (próximamente el 93 por 100 son tifoideas). No hay inconveniente, sin embargo, en emplear la clásica T. A. B.; el resultado es análogo por tratarse de una sensibilización al grupo tifo-paratífico. Se diluye en suero fisiológico o agua destilada estériles, por medio de una jeringuilla de insulina, con objeto de poder medir con seguridad esa pequeña dosis.



reacción a la vacuna anti-Malta endovenosa era intensamente positiva.

Hemos de tener muy presente al valorar esta prueba como diagnóstico la ubicuidad del bacilo tífico en países como el nuestro con epidemia permanente y con ello la facilidad para sufrir contagios repetidos aun cuando no se padezca la enfermedad (infecciones inaparentes). Tan es así, que VALLEJO DE SIMÓN<sup>8</sup> llega a considerar la tifoidea como una enfermedad por reinfección, o sea, que sólo se manifiesta ante los contagios repetidos que han ido sensibilizando al organismo al antígeno tífico, hasta dar lugar a la enfermedad, o bien, aun sin ésta, ha llegado a producirse el estado de inmunidad. En apoyo de estas infecciones inaparentes que darían lugar a inmunidad, es bien conocido cómo los habitantes de zonas endémicas padecen rara vez tifoidea, en contraste con los que llegan a esa población, constituía un ejemplo clásico de esto la ciudad de Granada.

Si a esto unimos el amplio uso de la vacuna antitífica preventiva, máxime en los varones, por practicarse durante el servicio militar, hemos de dar por hecho que un amplio sector de la población está sensibilizado al antígeno tífico. Y la reacción febril a la vacuna no es sino una manera de demostrar esta sensibilización.

Por ello no basta para ser útil como medio diagnóstico el haber obtenido esos resultados en los tíficos. Era necesario saber si con esas mismas dosis se obtienen también reacciones febriles análogas en sujetos sanos o en los enfermos de otros procesos infectivos que no tuvieran antecedentes de haber padecido tifoidea.

Hemos inyectado en vena 5 millones de vacuna antitífica a sujetos sanos o con procesos infectivos, sin antecedentes de tifoidea y que no habían sido vacunados, no obteniéndose reacción alguna o sólo fiebre de 3 a 5 décimas, sobre todo en los afectos de otros procesos infectivos, como tuberculosis, Malta, septicemias, reumáticos, etc.

Aprovechando los casos en los que interesaba practicar piretoterapia (neurulés, asma, algún reumático), se ha encontrado que de no tener antecedentes de tifoidea o de vacunación preventiva, era necesario llegar a los 50 o 100 millones, para provocarles una franca reacción febril.

Existe sobre este particular amplias diferencias individuales, es posible que en parte dependiente de esos contagios inaparentes que hayan podido sufrir en el transcurso de su vida, pero al menos podemos afirmar que con esas dosis límites de 5 a 10 millones, no se presenta reacción febril apreciable.

Interesaba saber también lo que ocurre con esta prueba en los convalecientes de tifoidea o que la habían padecido años antes. Hemos elegido sobre todo, para más exactitud, los enfermos a los que habíamos asistido de tifoidea, ya que como es sabido, los datos de anamnesis retrospectivas (enfermedades padecidas anteriormente), nos expone a muchos errores.

En 25 enfermos convalecientes de tifoidea que llevaban de 4 a 41 días, y alguno de varios meses curados de su proceso, la prueba de 5 millones de vacuna en vena practicada en 9 sujetos, fué positiva en 7 y negativa en 2. Con la dosis de 10 millones, la misma prueba resultó positiva en 12 y negativa en 4 de ellos. En 4 sujetos con antecedentes de haber padecido tifoidea varios años antes (entre 5 y 35 años), reaccionaron 2 a la inyección de 5 millones, uno a la de 10 millones y otro no reaccionó a esta misma dosis.

Finalmente se hizo la prueba en 20 sujetos que habían sido vacunados meses o años antes. Con la dosis de 10 millones se produjo reacción febril en 11 y con dosis superior a ésta, en 9.

Vemos por todo lo anterior que la reacción febril a esas dosis mínimas (5-10 millones para los adultos) es específica de la fiebre tifoidea, o sea, que sólo reaccionan los afectos de procesos febriles si se trata de una infección tifo-paratífica. Pero que el hecho de haber padecido una tifoidea o de haber sido vacunado, es suficiente de por sí para que la reacción sea positiva aunque, generalmente, se necesitan dosis más elevadas, 10 millones en vez de 5 millones con que reaccionan los enfermos de tifoidea. Un hecho análogo ocurre con el vacuno-diagnóstico para la Malta, que lo dan positivo, según se demostró en esta Clínica, los enfermos que habían padecido Malta hacía años. Es lógico que así ocurra, la sensibilización del organismo ante esos gérmenes perdura aún años después, como perdura la reacción cutánea a la tuberculina después de haber padecido un proceso tuberculoso.

Esto constituye, evidentemente, un inconveniente de importancia para el valor práctico de la prueba con fines diagnósticos; hay que tener en cuenta, para valorarla, el hecho de que los enfermos tengan antecedentes de haber padecido tifoidea o haber sido vacunados. Pero en ambos casos tampoco las aglutinaciones nos resuelven las dudas por poder ser positivas debido a la vacunación o tifoidea precedentes. En estos enfermos, la reacción a la vacuna endovenosa por sí sola no puede afianzarnos en el diagnóstico de tifoidea, pero sí ser un elemento más en el proceso analítico o suma de datos que constituye un enfermo para llegar a la síntesis diagnóstica. Si el cuadro clínico es sospechoso de tifoidea, existe leucocitosis normal o leucopenia y la inyección de esa dosis mínima de vacuna (5 millones) produce una franca reacción, ésta será un elemento valioso para el diagnóstico a pesar de que el enfermo haya sido vacunado o tenga antecedentes sospechosos de haber padecido tifoidea.

#### LA VACUNA ANTITÍFICA ENDOVENOSA COMO MEDIO TERAPÉUTICO.

La inmunización activa (vacuna) y la pasiva (sueros de convalecientes) se ha empleado des-

de hace muchos años en el tratamiento de la tifoidea. El tratamiento por vacunas se inició por FRAENKEL en 1893 y el de sueros específicos por CHANTEMESSE en 1907. Existen multitud de trabajos sobre el problema; no creemos oportuno hacer referencia detallada de ellos. El uso de sueros de convalecientes ha luchado siempre con la dificultad de disponer de ellos en la suficiente cuantía. También se han empleado sueros de animales (caballos, etc.) inoculados con B Eberth; recientemente HODGSON<sup>9</sup> ha tratado 54 tíficos con sueros "anti-O" y "anti-Vi". Este impediría la multiplicación de las razas virulentas y el "anti-O" neutralizaría las endotoxinas. Según indica, mejoran el estupor y el estado general, pero no acortan la enfermedad.

El empleo de vacunas como terapéutica en la tifoidea ha sufrido períodos de auge y de abandono. Utilizada ampliamente en los primeros veinte años de este siglo, fué abandonada ante las reacciones violentas que producía por emplear dosis elevadas. Había quedado limitado su empleo a las tifoideas de curso muy prolongado o en las parotiditis tíficas y sobre todo en las localizaciones focales de la enfermedad como en las colecistitis, osteomielitis, artritis y espondilitis tíficas en las que se observaban efectos beneficiosos, a veces espectaculares.

En los últimos diez años se revalorizó su empleo hasta la aparición de la cloromicetina. Especialmente los clínicos italianos la han empleado ampliamente (RECCHIA, CAVALLIOTI, FORNARA, DI CRISTINA, etc.<sup>10</sup>); también en otros países<sup>11</sup> y entre nosotros se ocupó magníficamente del problema CASTILLÓN<sup>7</sup>, en 1944, refiriendo los resultados obtenidos tratando con vacuna endovenosa enfermos de tifoidea en el Hospital de Infecciosos, de Madrid. Emplea dosis iniciales para adultos de 25 millones y dosis sucesivas con dos o tres días de intervalo, de 50-100-200 y hasta 250 millones. Observa CASTILLÓN que es eficaz en un 45 por 100 de los casos, calificando como eficaz la presentación de apirexia en crisis definitiva instaurada a veces tras la primera dosis de vacuna o bien, cuando se conseguía una lisis rápida. En un 10 por 100 de los casos observa "mejorías" expresadas por apirexia de varios días; el enfermo parece curado, pero a los 7 o 10 días vuelve a subir la fiebre como si fuera una recidiva, que suele ser muy corta; también califica de "mejorías" cuando la vacuna produce disminución de la fiebre pero no apirexia temporal o inmediata. Finalmente en otro 45 por 100 de los enfermos tratados, sus resultados los califica de nulos por no influir sobre la fiebre o cuando más, producir apirexia sólo al día siguiente de la vacuna continuando después la curva térmica como en los enfermos no tratados. Estos resultados de CASTILLÓN vienen a ser análogos a los referidos en publicaciones anteriores sobre el problema. Del conjunto de estas lecturas se obtiene la impresión que aproximadamente en un 30 por 100 de los enfermos

tíficos, una sola inyección de vacuna endovenosa (dosis masivas de 200 o más millones empleadas antiguamente) les producía la desaparición rápida en forma de crisis, de la fiebre; en otro 30 por 100 hacían falta más de una inyección para conseguir esa resolución crítica o bien sólo se producía un acortamiento de la evolución; en el resto de los enfermos (40 por 100) no se obtenía resultado sobre la fiebre o tras descender unos días vuelve a elevarse y sigue un curso análogo a los no tratados.

Como se ve, los efectos francamente favorables de la vacuna en un 60 por 100 de los tíficos no eran de despreciar en una enfermedad que hasta la aparición de los nuevos antibióticos no tenía otro tratamiento que fuera más eficaz.

Posterior a estos trabajos, aparece en 1947 la ya citada monografía "Spezifische Typhus-therapie", de los austríacos NAGL y LACHNER. En ella refieren los magníficos resultados obtenidos con dosis pequeñas y repetidas de vacuna endovenosa sobre un total de 135 enfermos de tifoidea. Su interés por el problema partió de la observación casual durante una epidemia de tifoidea en un pueblo en el que la vacunación preventiva había sido hecha en muchos sujetos que ya estaban en los pródromos o en plena infección, observando un efecto favorable sobre el curso de la enfermedad. Una prueba más de que la llamada fase negativa post-vacunal de Whright, que suponía contraindicada la vacunación una vez iniciada una epidemia por el peligro consiguiente a contraer la enfermedad y que ha sido admitida durante tantos años, no es verdad y por tanto no hay inconveniente en vacunar en plena epidemia.

Recomiendan NAGL y LACHNER dosis iniciales de 5-10 millones de vacuna T. A. B. endovenosa aumentando las dosis sucesivas, diarias o en días alternos, según la reacción anterior, en 5-10 millones hasta llegar como máximo a 100 millones. Empleando estas dosis no han observado nunca efectos perjudiciales. Cuanto más reacción produce la vacuna, los efectos favorables son más inmediatos. Esta reacción febril puede atenuarse sin inconveniente para sus efectos administrando piramidón o novalgina, per os, o rectal. Recomendamos practicar el día antes de la primera inyección endovenosa, una prueba intradérmica con la vacuna que aparte de su interés diagnóstico les indica el estado alérgico del enfermo y atemperan a su resultado las dosis terapéuticas iniciales. Los enfermos que dan intensas reacciones cutáneas no significan contraindicación de la vacuna endovenosa, antes al contrario, son los que mejor responden a esta terapéutica.

Es bien conocido que las epidemias de tifoidea varían ampliamente en su gravedad por diversos motivos: virulencia del germen, masividad de la infección, defensas del sujeto, sobre todo por motivos nutritivos, estado inmunitario por existir o no endemia en la región, etc. Por ello nunca se debe comparar los efectos de una



terapéutica empleada en epidemias distintas. Si en la epidemia descrita por NAGL y LACHNER en Florisdorf, de 272 enfermos tratados por los métodos antiguos, mueren un 16 por 100, y de 87 enfermos de la misma epidemia tratados con vacuna, sin selección previa, sólo muere uno por hemorragia intestinal, que había ingresado en el Hospital en la cuarta semana de enfermedad, en grave estado; estos resultados comparativos ya tienen un valor plenamente convincente. Otros 48 enfermos tratados por estos autores con vacuna; corresponden a otra epidemia en Hartberg; de ellos, sólo mueren dos (por insuficiencia circulatoria) a pesar de haber sido empleada la vacuna en muchos ingresados en períodos avanzados de la enfermedad. Como consignábamos, fué la lectura de esta monografía la que nos alentó a estudiar los efectos terapéuticos de la vacuna endovenosa, en dosis pequeñas y repetidas, una vez iniciado nuestro trabajo que trataba solamente de demostrar si la reacción que producía servía para el diagnóstico.

#### NUESTROS RESULTADOS CON INYECCIONES REPETIDAS DE PEQUEÑAS DOSIS DE VACUNA ENDOVENOSA EN EL TRATAMIENTO DE LA TIFOIDEA.

Siguiendo esta norma de emplear dosis pequeñas, hemos tratado un total de 43 enfermos de tifoidea. Lamentamos que esta casuística no sea más amplia a pesar de llevar ocupándonos del problema más de dos años; la dificultad máxima para conseguir mayor número de observaciones la ha constituido, como ya indicábamos, el escaso número de enfermos de tifoidea que se hospitalizan y menos aún en los primeros 8-10 días de enfermedad que es cuando más interesaban para valorar la eficacia de esta terapéutica.

Las dosis iniciales empleadas ha sido generalmente de 5 a 10 millones aumentando en las inyecciones sucesivas (cada 3-4 días) otros 5 a 10 millones cada vez; rara vez hemos pasado de los 50 millones por inyección. Esta pauta general hay que adaptarla ligeramente a cada caso en particular, o sea, aumentar la dosis cuando no se consiga reacción febril o muy ligera y mantener las mismas dosis varias veces si la reacción era suficiente. En niños de 10 a 15 años se emplea la mitad de la dosis consignada y en los menores de 10 años, la tercera parte.

Puede emplearse la clásica vacuna preventiva T. A. B., convenientemente diluída en suero fisiológico estéril, sirviéndose de una jeringuilla de insulina, o bien, dada la mayor frecuencia de la tifoidea en relación con las paratíficas, a la que ya hicimos mención, emplear, como hemos hecho nosotros, sólo vacuna anti-Eberth que nos ha suministrado el Instituto Ibys, diluída a razón de 50 millones por c. c., en frascos con tapón de goma perforable.

*Los resultados conseguidos son francamente favorables; estamos plenamente convencidos de*

*la eficacia de esta terapéutica.* En los diez casos que pudo emplearse el tratamiento antes del décimo día de enfermedad produjo un acortamiento evidente de la enfermedad. Tenemos en cuenta al hacer esta afirmación el curso irregular de la tifoidea y la frecuencia de los casos abortivos, pero el haber tratado sin vacuna otros enfermos durante la misma época que llevaron un curso clásico febril de 4 a 5 semanas nos permite atribuir esa brevedad en la evolución, al tratamiento por la vacuna. En dos casos, bastaron 2 y 3 inyecciones de vacuna para conseguir la apirexia total antes del décimoquinto día de empezada la fiebre. En 27 casos se inició el tratamiento pasado el décimo día de fiebre; de ellos el resultado fué bueno en 16 casos, mediocres en 6 casos y nulos en 5 casos. Nos llamó la atención de que enfermos en los que la vacuna no influía de manera perceptible en su curva térmica, mejoraban, sin embargo, en su estado general y en especial el sensorio.

*Queremos hacer resaltar los magníficos efectos de la vacuna durante el período anfibólico.* Enfermos que habían ingresado en períodos avanzados que por ello u otros motivos no habían sido tratados con vacuna y que presentaban un período anfibólico muy prolongado, la inyección, a veces, de una sola dosis de vacuna, cuando más dos o tres, hizo que tras la reacción vacunal apareciera la apirexia definitiva. Esto prueba además cómo la opinión de que la vacuna es eficaz empleada en períodos precoces, a nuestro juicio no es cierta.

*Número de dosis necesarias.*—Salvo en seis casos en los que hemos observado que una sola inyección de vacuna fué suficiente para la apirexia total, en los demás han sido necesarias 3-4 inyecciones. CASTILLÓN indica que si con cuatro inyecciones practicadas cada 2 o 3 días no se obtienen resultados, debe ser abandonado este tratamiento. Nosotros hemos llegado a inyectar hasta 5 o 6 dosis, con efecto favorable.

*Cuándo se debe comenzar este tratamiento.*—Lo más precozmente posible, aunque rara vez se consigue empezar antes del quinto o séptimo día de fiebre por no haberse pensado se trata de una tifoidea durante esos primeros días. CASTILLÓN indica que antes del sexto día son muy frecuentes los fracasos y que pasado del décimoquinto día no debe hacerse por ser ineficaz. Esto no concuerda con lo observado por nosotros en tres casos en los que se empleó antes del sexto día con resultado favorable y en otros tres después de la segunda semana de fiebre también con buen resultado, aparte de lo indicado sobre su buen efecto en el período anfibólico.

Por tanto, nuestra opinión es que el ideal para el tratamiento con vacuna, es comenzar precozmente, aunque también resulta eficaz en fases más avanzadas de la enfermedad y de una forma que llama la atención en el período anfibólico.

*Contraindicaciones de la vacuna.*—Empleada

a las dosis consignadas anteriormente no hemos observado reacciones peligrosas por la vacuna y en ninguno de los tratados pudo observarse un efecto perjudicial sobre su evolución.

Del total de 43 enfermos tratados, fallecieron dos por perforación intestinal y colapso circulatorio, no atribuible a la vacuna por haberse suspendido ésta 8 y 22 días antes del exitus, por la gravedad de los enfermos.

Bien es verdad que *no hemos empleado este tratamiento en los tíficos con mal estado circulatorio* (hipotensión arterial por bajo de 105 mm/Hg, taquicardia por encima de la correspondiente a la fiebre), *o que presentaban diarreas, meteorismo intenso o que habían ya tenido enterorragias.* En cambio la existencia de delirio o estupor no excluye el tratamiento por la vacuna. El presentar alguno de los síntomas subrayados creemos son las únicas contraindicaciones de este tratamiento por el peligro de colapso circulatorio si se produce intensa reacción febril. Al comienzo de esta reacción puede ayudarse a la circulación por la inyección de coramina, cardiazol o similar.

#### MECANISMO DE LA ACCIÓN TERAPÉUTICA DE LA VACUNA.

En sentido inmunobiológico clásico la vacuoterapia o inmunoterapia activa no tiene razón de ser en plena infección. Como es sabido, aquí está indicada la inmunoterapia pasiva (sueros) que suministra las sustancias defensivas fabricadas por otros animales previamente inyectados con el germen problema o bien suero de sujetos que hayan sufrido recientemente esta infección. Si el enfermo no fabrica suficientes anticuerpos defensivos, no es por falta de antígenos o germen infectante.

De acuerdo con lo anterior, se ha visto que la vacuna antitífica no aumenta el título de aglutininas contenidas en el suero de estos enfermos; hasta se produce primero una disminución y aun desaparición de ellas, con reaparición posterior en la cuantía normal dentro de las fechas en que se presentan y disminuyen en el curso de la tifoidea (CASTILLÓN<sup>7</sup>).

Se ha invocado para explicar el efecto favorable de la vacuna a producir el choque reactivo una inhibición de la actividad fijadora de las células para los venenos bacterianos; a la formación en la sangre de fermentos proteolíticos que actuarían sobre las toxinas del germen; al aumento de la permeabilidad capilar que produce la reacción febril y con ello una más rápida eliminación de los productos tóxicos.

Este efecto favorable de la vacuna dependería esencialmente de la reacción alérgica sensibilizadora que provoca.

En la patogenia de la tifoidea lo importante no serían las toxinas del Eberth, sino los factores antigénicos de este germen que sensibilizan al sujeto y dan lugar a reacciones alérgicas precoces hasta conseguir, posteriormente, el estado de inmunidad o anergia positiva que caracteriza el fin de la enfermedad. Los granulo-

mas tíficos señalados en 1918 por GRAFF, en las placas de Peyer, folículos linfáticos del intestino, en el hígado, etc., serían la expresión de estos procesos alérgicos.

En esta reacción alérgica producida por la vacuna es esencial para su efecto terapéutico la elevación de la temperatura consiguiente a su empleo endovenoso. La tifoidea pertenece a las enfermedades infecciosas cíclicas en las que sus distintas fases dependen de la regulación nerviosa diencefálica y el shock febril tendría una acción favorable sobre esos centros reguladores diencefálicos, con ello se conseguiría a veces la crisis de la enfermedad ante una sola inyección o al menos con inyecciones repetidas, el paso a los distintos estadios de manera más rápida. Se trataría de un efecto sobre el sistema nervioso regulador de los procesos defensivos ante las infecciones, en el sentido de lo que se ha llamado recientemente patología neural de Speranski.

De acuerdo con lo anterior se conocía ya cómo en los tíficos a veces una intensa reacción febril producida, por ejemplo, por una inyección endovenosa de calcio, iba seguida de apirexia total como una verdadera crisis de la enfermedad. El efecto favorable de las transfusiones de sangre a estos enfermos se ha atribuido fundamentalmente también a la reacción febril post-transfusional.

De ahí también el empleo de distintos medios pirogénos, como proteínas heterólogas o vacunas inespecíficas que se han recomendado desde hace muchos años en el tratamiento de la tifoidea.

Desde RUMPF, en 1893, que obtenía buenos resultados con b. piocianico; SCHMIDT y SAXL, con inyecciones endovenosas de leche; NOLF, con peptona; DE CASTELLO, KRAUSS, MAZZA, con vacuna coli. Esta última en forma del preparado "Pyrifer" ha sido recientemente empleada con éxito por distintos autores alemanes<sup>12</sup>.

Parece, por tanto, que el efecto de la vacuna es inespecífica y análogo, por tanto, a la forma compleja de actuar toda proteinoterapia.

A pesar de todo, es difícil sustraerse a pensar en un efecto específico que favorezca la formación de antitoxinas y bacteriolisinas. Esta formación de anticuerpos específicos es el fundamento de toda vacuoterapia y aun cuando la proteinoterapia inespecífica favorece también la formación de anticuerpos, es evidente que esto se conseguiría en mayor grado, más rápido y seguro, si empleamos el antígeno correspondiente, en este caso el B. de Eberth. Nadie ha podido obtener los efectos profilácticos contra la tifoidea, que se obtienen en la vacunación preventiva, empleando en su lugar proteinoterapia inespecífica.

#### ¿SERÁ ÚTIL LA ASOCIACIÓN TERAPÉUTICA DE LA CLOROMICETINA CON LA VACUNA?

Rápidamente todos hemos podido convencer-nos de la magnífica eficacia de la cloromicetina



en el tratamiento de la tifoidea. No evita, sin embargo, que los procesos anatómicos lesionales debidos a la enfermedad, continúen su evolución, caso análogo a lo que ocurre con las sulfamidas y la penicilina en las neumonías. En especial a nivel de las placas de Peyer se producen, a pesar de estar el enfermo apirético, las clásicas escaras con el peligro consiguiente de hemorragias y perforaciones intestinales cuando el enfermo lleva varios días sin fiebre. Es posible que esto pueda evitarse empleando de manera precoz el antibiótico ya a los 3 o 4 días de fiebre. Para ello necesitamos un medio diagnóstico precoz y fácil del que hasta ahora no disponemos y que a nuestro juicio lo constituye la reacción a la vacuna endovenosa analizada anteriormente.

Tras el empleo de la cloromicetina son además frecuentes las recidivas tíficas, muchas de ellas por abandonar demasiado pronto el tratamiento, dada la carestía del medicamento, pero también condicionada a no haberse inmunizado el organismo contra el Eberth. Aun en los enfermos suficientemente tratados con cloromicetina aparecían recidivas en el 15-20 por 100 de los casos. Parece ser que los eliminadores de bacilos son más frecuentes en los tratados con cloromicetina<sup>13</sup>.

Al actuar este antibiótico rápidamente como bacteriostático, el organismo no llega a formar los suficientes anticuerpos inmunitarios y ello hace posible nuevas invasiones o recidivas a expensas de los gérmenes que quedaron sin destruir en los ganglios mesentéricos o acantonados en puntos como la vesícula biliar, donde se les considera inaccesibles a la acción de la cloromicetina. Se han descrito abscesos con cultivos puros de Eberth, después de haber sido tratados con el antibiótico. Esto aparte la posibilidad, como causa de recidivas, que los bacilos de Eberth se hayan hecho "cloromicetinesistentes", problema demostrado al menos de manera cierta para las sulfamidas, penicilina y estreptomycin, para los gérmenes sobre los que actúan como bacteriostáticos.

Se insiste por ello actualmente en la revalorización de la terapéutica con los antígenos (vacunas, anatoxinas, bacteriófagos), tan olvidados y menospreciados en estos últimos años ante los llamativos éxitos de los antibióticos y quimioterápicos. Estos no dejan inmunidad o es insuficiente para garantizar una defensa sólida contra nuevas contaminaciones o de gérmenes que quedaron en el organismo sin aniquilar por acción de aquellos medios.

Experimentalmente ha sido demostrado, por ejemplo, cómo animales inoculados con una dosis mortal de estafilococos, si se tratan al mismo tiempo con penicilina, se salvan, pero sucumben si a los 15 días se les inocula una dosis mortal del mismo germen. Mientras que otros animales a los que se les inyectó la misma dosis inicial, pero muertos los gérmenes (vacuna), resisten luego en gran proporción a la segunda dosis mortal.

Creemos, por todo esto, razonable la utilización de la vacuna antitífica una vez producida la apirexia con la cloromicetina. Con ello conseguiríamos la inmunidad del organismo contra el Eberth, esa inmunidad que clásicamente se conseguiría en líneas generales después de haber padecido tifoidea.

Para este tratamiento inmunizante, posterior al realizado con cloromicetina, puede emplearse la vacuna endovenosa, o bien la intradérmica, cuya eficacia preventiva está demostrada y carece de las molestias de la administración endovenosa.

Este problema final sobre el tratamiento de la tifoidea que aquí sugerimos, que sepamos, no ha sido estudiado (\*). Es posible también que la vacuna endovenosa sirva para ahorrar cloromicetina, empleando ésta sólo durante 3 o 4 días, hasta conseguir la apirexia y continuar después el tratamiento con vacuna. De este problema se ocupa actualmente nuestro colaborador VIÑA GINER.

#### RESUMEN.

Se hace una valoración crítica de los síntomas clínicos y de laboratorio, que nos permite hacer un diagnóstico precoz de la fiebre tifoidea. Se llega a la conclusión de que ni el cuadro clínico inicial, ni el hemocultivo, hemograma y aglutinaciones, nos permiten en muchos casos hacer este diagnóstico de manera exacta dentro de los 8-10 primeros días de fiebre. En especial se hace hincapié de cómo las aglutinaciones, el medio de laboratorio más ampliamente usado en la práctica para el diagnóstico de las infecciones tíficas, son negativas en una cuarta parte de estos enfermos, aun a los 10-12 días de fiebre y a veces (10-15 por 100 de los tíficos) durante todo el proceso. Y cómo a veces son frecuentes las aglutinaciones positivas inespecíficas. Ello hace, en definitiva, que una aglutinación negativa no sea suficiente para excluir una tifoidea, ni sirva para afirmarla, sin más, una aglutinación positiva a título discreto.

Por ello se ha investigado si análogamente a lo que ocurre con la fiebre de Malta, la reacción febril a una dosis mínima de vacuna antitífica endovenosa, es específica de tifoidea y sirve por tanto para el diagnóstico precoz. *Máxime en aquellos en los que no se hayan practicado hemocultivo o éste haya sido negativo y en los que ni el cuadro leucocitario, ni las aglutinaciones nos resuelvan las dudas diagnósticas.*

La inyección en vena de 5 millones de gérmenes de vacuna antitífica, produce en los enfermos de tifoidea una reacción febril intensa de 1-2 grados por encima de la temperatura

(\*) Una vez redactado lo anterior, leemos cómo GREPPI, de Florencia (Gaceta Sanitaria, abril 1951), y LAPPORTE y colaboradores, de París, (Presse Medicale, septiembre 1950), proponen también el empleo de la vacuna, después de la cloromicetina. LAPPORTE ha conseguido así reducir las recidivas a un 5 por 100, o sea, 3 o 4 veces menos frecuentes que cuando se emplea solamente el antibiótico.

antes de la inyección y precedida casi siempre de escalofrío. Esta reacción aparece a las 2-4 horas de la inyección, rara vez más tarde, y desciende espontáneamente en las 6-8 horas siguientes. Muy rara vez han sido necesarias dosis de 10 millones, para obtener una franca reacción febril libre de dudas.

Empleada a estas dosis, la reacción no es peligrosa, aunque no la hemos empleado en enfermos en los que por su estado circulatorio, no era sensato provocarles una brusca reacción febril.

Para control de su especificidad, ha sido practicada esta prueba de forma análoga, en sujetos afectos de otros procesos febriles distintos a la tifoidea (tuberculosis, Malta, reuma, septicemias), no obteniéndose, con esta dosis, la menor reacción, o sólo 3-5 décimas de fiebre.

Se ha practicado la prueba en sujetos convalecientes de tifoidea; en otros con antecedentes remotos de haberla padecido y en los vacunados, o sea, en los que habían sido sensibilizados anteriormente por el antígeno tífico. Como era de esperar en estos sujetos, se presenta reacción febril, tras la inyección de vacuna endovenosa, aunque en menor cuantía; ha sido necesario emplear en alguno de ellos 10 o más millones de gérmenes de la vacuna, para obtener franca reacción. Recordemos que en sujetos sin antecedentes de tifoidea hacen falta 50 a 100 millones de vacuna en vena para producir fiebre, dato bien conocido por el empleo de esta vacuna como piretotérapico.

Creemos, por tanto, que esta prueba sirve para el diagnóstico precoz de la tifoidea, ya que es positiva desde los primeros días de la enfermedad, precisamente cuando las aglutinaciones resultan aún negativas.

Esta prueba tiene el inconveniente de poder ser positiva en sujetos que hayan padecido meses o años antes tifoidea o en los que hayan sido vacunados. Fallo análogo por otra parte a lo que ocurre con las aglutinaciones en estos mismos casos.

Animados por los efectos sobre la curva térmica de enfermos de tifoidea a los que se practicaba la prueba diagnóstica referida, hemos continuado inyectando vacuna endovenosa a dosis pequeñas y repetidas como tratamiento.

Método terapéutico empleado hace años que había caído en desuso por las intensas reacciones febriles que producían las dosis elevadas que entonces se utilizaban. La revalorización en los últimos años de este proceder terapéutico se debe especialmente a clínicos italianos, a CASTILLÓN entre nosotros y a la reciente monografía sobre el problema, de los austríacos NAGL y LACHNER. De la lectura de estos trabajos resultaba este tratamiento superior a todos los demás antes del descubrimiento de la cloromicetina. Muchas veces bastaba una sola inyección de vacuna para conseguir la resolución crítica de la fiebre; otras veces hacían falta 2 o 3 inyecciones para conseguir la apirexia, aunque siempre quedaban aproximadamente un 40 por

100 de los casos que no obedecían a este tratamiento.

Hemos empleado la vacuna endovenosa como tratamiento en un total de 43 enfermos de tifoidea. Las dosis iniciales han sido de 5 a 10 millones de gérmenes, repitiendo cada 2 o 2 días la misma dosis si la reacción anterior había sido suficiente o aumentando 5 a 10 millones, cada vez, sin haber pasado nunca de una dosis aislada de 50 a 75 millones de gérmenes.

Los resultados han sido francamente satisfactorios en 29 enfermos (67 por 100). De ellos, queremos resaltar que en 6 casos bastó una sola inyección de vacuna para producirse, tras la reacción febril consiguiente, la apirexia definitiva. En otros 5 enfermos (11 por 100) el resultado fué mediocre. Y en los 9 restantes (21 por 100) el resultado fué nulo.

Cuanto más precozmente se empieza el tratamiento mejor es su resultado. En 13 enfermos a los que se les aplicó antes del décimo día de fiebre, se consiguió la desaparición de ésta en 10 de ellos, cuando sólo llevaban de 13 a 18 días de enfermedad.

Pasados los 10 primeros días de fiebre, el resultado conseguido no fué tan brillante; de 23 enfermos, dió buen resultado en 11, y mediocres o nulos, en los restantes.

Es de resaltar, sin embargo, el magnífico efecto que se consigue durante el período anfóbico; 12 enfermos en los que se aplicó durante este período, quedaron apiréticos con 1 o 3 inyecciones de vacuna endovenosa.

Del total de enfermos tratados, murieron dos, uno de perforación intestinal y otro de colapso circulatorio, no imputable, a nuestro juicio, a la vacuna por haber sido suspendida ante el mal estado de los enfermos 8 y 22 días antes, respectivamente.

Empleada la vacuna a las dosis consignadas, no es peligrosa, aunque nosotros no la hemos empleado en enfermos con mal estado circulatorio, o que presentaban diarreas, intenso meteorismo, o habían ya tenido enterorragias. El estupor o delirio no contraindican este tratamiento.

La manera de actuar esta terapéutica, es un problema aún no suficientemente aclarado. Lo más importante parece ser la reacción alérgica ante la inyección de la vacuna con el efecto desensibilizador consiguiente. Pero aparte de ello la misma reacción febril consecutiva a la vacuna, actuaría favorablemente sobre los centros reguladores diencefálicos y se conseguiría la crisis de la enfermedad o el paso a los distintos estadios de manera más rápida. Para algunos, el efecto favorable dependería de esta reacción febril de forma inespecífica y de ahí los resultados análogos que se han conseguido con proteínoterapia o medicaciones piretógenas (Pyrifer, caseína, transfusiones de sangre) por la reacción febril consiguiente. No puede negarse, sin embargo, contribuya a este efecto favorable las reacciones específicas consiguientes a la inyección de antígeno tífico (formación



de antitoxinas, bacteriolisinas) y el empleo de aquellos métodos inespecíficos no tienen ninguna ventaja sobre la vacuna.

Finalmente se plantea el problema de si este tratamiento debe asociarse al de la cloromicetina. Es conocido cómo los antibióticos y quimioterápicos tienen el inconveniente de que al organismo no se le da tiempo para fabricar sus defensas inmunitarias y de ahí la frecuencia de las recidivas tíficas tras el empleo de la cloromicetina. Empleando la vacuna endovenosa o quizá intradérmica, después de la apirexia por el antibiótico, se favorecería la instauración de esa inmunidad por parte del organismo. Con ello se revaloriza la terapéutica específica por los antígenos (vacunas, etc.), que en los últimos años han sido menospreciados ante los brillantes éxitos conseguidos con los quimioterápicos y antibióticos y se obliga al organismo a que fabrique sus anticuerpos defensivos específicos contra los gérmenes patógenos, que evitarán recidivas y constituirán una sólida defensa contra nuevas posibles contaminaciones.

## BIBLIOGRAFIA

1. CARMENA.—Bol. Cons. Gen. Coleg. Méd., marzo 1947.
2. LÓPEZ BOTET.—Tesis doctoral, 1949.
3. NAGL y LACHNER.—"Spezielle Typhustherapie". Ed. Maudrich, Viena, 1947.
4. VALLEJO DE SIMÓN.—Ser., 71, 62, 1948.
5. CABOT.—Cit. ref. 4.
6. DRIGALSKI-MARTIN y colab.—Klin. Wschr., 156, 1942.
7. CASTILLÓN MORA.—Medicina, 859, 1944.
8. VALLEJO DE SIMÓN.—Medicina, 26, 11, 1948.
9. HODGSON.—Brit. Med., 4, 366, 1944.
10. RECCHIA y LUMERANO.—Policlinico; sec. Med., 47, 280, 1940.
11. CAVALLOTTI.—Minerva Médica, enero 1938.
12. Amplia bibliografía sobre el problema (cerca de 100 citas) en la monografía de Nagl y Lachner, ref. en 3.
13. HÖRING.—Münch. med. Wschr., 499, 1943.
14. Idem.—Dtsch. med. Wschr., 799, 1943.
15. HÖRING u. BURMEISTER.—Klin. u. Praxis, 50, 1946.
16. VOIT u. DILLENBERGER.—Dtsch. med. Wschr., 433, 1947.
17. HÄNSCH u. BLOEDNER.—Med. Klinik, 1, 125, 1949.
18. PANTLEN.—Klin. Wschr., 697, 1949.
19. GEKS.—Klin. Wschr., 335, 1950, con amplia ref. bibliográfica como las anteriores.
20. COOK a. MARMION.—Lancet, 257, 1,001, 1949.

## SUMMARY

The intravenous injection of 5-10 million units of antityphoid vaccine may prove effective in aiding diagnosis of typhoid fever. Intense fever of the first and second degrees occurs in patients with typhoid fever 2-4 hours after the injection and disappears four hours later. The test involves no danger; it is specific and positive in the early stages of the disease. Specificity is, however, restricted, as the reaction is positive in cases of active or actual immunity. This procedure is also effective when used in treating the disease. It might be used in the future associated with chloromycetin.

## ZUSAMMENFASSUNG

Zur frühzeitigen Diagnose des Typhus abdominalis wird die intravenöse Injektion von 5-10

Millionen Typhusimpfstoff empfohlen. Bei Typhuskranken tritt eine intensive Fieberreaktion von 1-2 Grad 2-4 Stunden nach der Injektion auf, die spontan nach 6-8 Stunden abfällt. Die Probe ist nicht gefährlich, ziemlich spezifisch und schon in den ersten Krankheitstagen positiv. Der einzige Nachteil ist der, dass sie auch bei Personen, die bereits Typhus durchgemacht oder geimpft sind, auch positiv ausfällt.

Diese Methode ist auch als Therapie sehr nützlich und kann vielleicht in Zukunft in Verbindung mit Chloromycetin in Anwendung kommen.

## RÉSUMÉ

On propose, comme traitement précoce de la fièvre typhoïde, l'injection intraveineuse de 5 à 10 millions de vaccin antityphique. Chez les malades de typhoïde une réaction fébrile intense de 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> degré apparaît au bout de 2-4 heures, et descend spontanément au bout de 6-8 heures. La preuve n'est pas dangereuse, elle est assez spécifique et déjà positive les premiers jours de la maladie. L'unique inconvénient qu'il y a c'est qu'elle est positive chez des sujets déjà vaccinés ou qui aient eu la maladie.

Cette technique, utilisée également comme thérapeutique, donne de bons résultats; peut-être utilisée par la suite, associée à la chloromycétine.

## LA REACCION DE HEMAGLUTINACION DE MIDDLEBROOK-DUBOS EN LA TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR

R. MARCO AHUIR.

Jefe de la Sección de Hematología del Instituto Provincial de Sanidad de Valencia.

Sanatorio Marítimo Nacional de la Malvarrosa, Valencia.  
Director: Dr. ALVARO LÓPEZ FERNÁNDEZ.

Las alteraciones humorales inmunitarias que se producen en la tuberculosis, no son tan evidentes como para aplicar en su diagnóstico aquellas reacciones de antígeno-anticuerpo, que tan útiles son en otras enfermedades infecciosas. Únicamente han llegado hasta hoy, de la muy numerosa relación de ellas, las reacciones de desviación de complemento que utilizan los antígenos propuestos por BOQUET y NEGRE y BESREDKA. Si la especificidad de estas reacciones en la tuberculosis pulmonar no es muy elevada (el 75 por 100 para los autores más optimistas), en la tuberculosis osteoarticular es bastante más inferior (el 55 por 100 para RIEUX).

Recientemente MIDDLEBROOK y DUBOS dan