

## RESUMEN TERAPEUTICO DE ACTUALIDAD

### VACUNOTERAPIA PREVENTIVA EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

E. ARJONA TRIGUEROS y J. M. ALÉS REINLEIN

Inst. Invest. Médicas. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ

Los recientes descubrimientos en el campo etiológico de numerosas enfermedades infecciosas, como las provocadas por virus, así como el indudable progreso en el conocimiento de la naturaleza de los antígenos bacterianos, han hecho cambiar no poco nuestros conceptos en lo que respecta a la profilaxis vacunal de las enfermedades infecciosas.

La gran experiencia adquirida sobre esta materia durante el último conflicto mundial nos permite una visión de conjunto de los resultados obtenidos en la práctica, a la luz de aquellos conocimientos. Por esta razón, creemos puede ser de utilidad, para el médico general, resumir en unos cuantos capítulos los conceptos actuales sobre esta materia.

Del enorme arsenal de trabajos existente en la literatura, no hemos reseñado nada más que una pequeña parte, aquellos que a nuestro juicio tienen mayor interés y aportan resultados más claros y terminantes. Agotar el tema sería empresa poco menos que imposible y que no reportaría ningún beneficio al médico práctico, por lo embrollado y agotador de su lectura.

En cada capítulo hemos considerado conveniente hacer un pequeño resumen, que sirva a manera de guía en la conducta que debe de seguirse en cada caso particular y método más conveniente aconsejable.

#### VACUNACIÓN ANTITÍFICA.

Aunque la vacunación antitífica data de finales del siglo pasado, gracias a los trabajos de WRIGHT<sup>1</sup>, PFEIFFER y KOLLE<sup>2</sup>, FERRÁN, etc., su empleo en masa no se hizo hasta la guerra europea (1914-18), de cuya época datan los fundamentos epidemiológicos y clínicos que confirmaron plenamente la eficacia de la misma.

Aunque su utilidad no ha sido reconocida universalmente, los argumentos exhibidos por FRIEDBERGER<sup>3</sup> y DÖRR<sup>4</sup> han sido rebatidos sobradamente en los trabajos de PFEIFFER<sup>5</sup> y GRUMBACH<sup>6</sup>, de tal forma, que en la actualidad no puede dudarse de la eficacia de la vacunación.

De los abundantísimos datos estadísticos exis-

tentes en la literatura podemos entresacar algunos que demuestran plenamente este aserto. Así, por ejemplo, del lado alemán, WALKO<sup>7</sup>, comparando 219 casos de tifus en no vacunados con 1.875 vacunados, encuentra en el primero 21 por 100 de casos leves, con un 18,7 por 100 de mortalidad, mientras que en el segundo se dieron 43,3 por 100 de casos leves con sólo 2,8 por 100 de mortalidad. KAUP<sup>8</sup>, en el Ejército del Norte, encuentra, aparte de la menor gravedad de los casos, un descenso de la mortalidad, que de 17 por 100 antes de la vacunación baja a un 4,7 por 100, primeramente, y después, a un 2,5 por 100.

En el frente italiano hubo también un descenso de la mortalidad, que era de un 18,7 en los no vacunados a un 2,8 por 100 en los vacunados.

En el ejército británico en Francia los datos son muy similares, obteniéndose un descenso de la mortalidad de un 18,35 por 100 a un 4,5 por 100 (TOPLEY y WILSON<sup>9</sup>).

En Francia, SOHIER y PARAIRE<sup>10</sup> encuentran un 6,25 por 100 de formas graves en los vacunados, contra un 22,2 por 100 en los no vacunados, siendo la letalidad de 2,34 por 100 en los primeros, contra 7,4 por 100 en los segundos.

En la actualidad, MALBIN<sup>11</sup> recoge los datos de una epidemia de fiebre tifoidea, encontrando que la morbilidad es de 25 por 100 en los no vacunados y de 6 por 100 en los vacunados; respecto a la mortalidad, fué de 10,2 por 100 en los primeros y de un 4 por 100 en los segundos.

Este descenso de la morbilidad y letalidad no puede ser atribuido exclusivamente a la mejora de las condiciones higiénicas, que tanta importancia tienen en la lucha contra esta enfermedad, pues tanto en el anterior conflicto europeo como en el actual ha sido un grave problema planteado a las autoridades militares la existencia de otra afección intestinal, como es la disentería bacilar.

De cómo se modifica el cuadro clínico en los vacunados, existe abundante literatura, de tal forma que en la actualidad casi todos los libros clásicos de enfermedades infecciosas incluyen un capítulo especial de la tifoidea de los vacunados. La enfermedad se caracteriza por su comienzo brusco, menor duración (once-veinte días), fiebre remitente, falta de roseola, hemocultivo frecuentemente negativo, falta de síntomas por parte del sistema nervioso central y acortamiento de la convalecencia<sup>12</sup>.

Los métodos de vacunación empleados hasta la actualidad consistían en suspensiones de bacilos tíficos, procedentes casi siempre de razas

recientemente aisladas y virulentas (raza "Rawlings" de los ingleses), hechas en suero fisiológico, las cuales eran muertas por el calor (55-58°) y adicionadas de fenol o tricresol. En general, se empleaba la vacuna T. A. B., en la proporción de 1.000 millones de bacilos tíficos y 500 millones de cada uno de los paratíficos A, B y algunas veces del C.

La vacunación se practicaba semanalmente, por vía subcutánea, en cantidades de 0,5 de c. c., 1 y 1 c. c., y según algunas técnicas, 0,5, 1 y 2 centímetros cúbicos.

La vacunación por estas técnicas provoca reacciones locales y generales, variables según los sujetos; pero casi siempre de gran intensidad, especialmente después de la segunda inyección, no siendo infrecuentes elevaciones de temperatura de 39°, acompañada de malestar general, cefalalgia, dolores musculares y articulares, y hasta se han descrito por BOWERS y SHIPE<sup>13</sup> cuadros apendiculares.

Este proceder general de vacunación está sujeto a revisión a la luz de los conocimientos actuales; en primer término, por lo que respecta a la preparación de la vacuna, y, en segundo lugar, a la vía de administración.

De los antígenos contenidos en el bacilo tífico había quedado demostrado que el antígeno somático O era el importante para conferir inmunidad, y no así por lo que respecta al antígeno flagelar H. En 1934, FÉLIX y PITT<sup>14</sup> encontraron un nuevo antígeno propio de las razas virulentas, que designaron con el nombre de antígeno Vi, demostrando que solamente aquellas razas lisas y virulentas, poseyendo este antígeno, son capaces de inmunizar al ratón, y no aquellas rugosas o lisas avirulentas o carentes del antígeno Vi. Estos trabajos fueron confirmados por PERRY, FINDLAY y BENSTED<sup>15</sup>, y posteriormente por multitud de autores.

Por lo tanto, es indispensable para la eficacia de una vacuna el estar elaborada con razas lisas y virulentas, en tal forma que se conserven íntegramente los antígenos O y Vi. Ahora bien; las vacunas muertas por el calor y conservadas con fenol se muestran muy poco eficaces en la producción de anticuerpos Vi, tanto en el conejo como en el hombre, a pesar de estar preparadas con razas que contenían dicho antígeno. No ocurre lo mismo cuando los gérmenes son muertos por el alcohol y conservados en él; de aquí que FÉLIX<sup>16</sup> recomiende recientemente una nueva técnica de preparación de vacuna antitífica T. A. B. C., partiendo de razas con considerable contenido en antígeno Vi para el bacilo tífico y paratífico C y razas lisas para el A y B. Las suspensiones de estos gérmenes son muertas en una mezcla de alcohol al 75 por 100 en suero fisiológico y conservadas en alcohol y suero fisiológico del 22 al 25 por 100.

Con esta nueva técnica, FÉLIX, RAINSFORD y STOKES<sup>17</sup> han hecho un estudio comparativo de la respuesta antigénica en seres humanos, de-

mostrando que este tipo de vacunas estimula la producción de anticuerpos Vi en la mayoría de los casos, en tanto que los vacunados con gérmenes muertos por el calor y conservados en fenol carecen de dichos anticuerpos. Por lo que respecta al antígeno O, no se encuentran diferencias apreciables con ambas vacunas. Las reacciones locales y generales con la vacuna alcohólica fueron mucho menores.

En lo que respecta a la vía de administración de la vacuna, ya en 1932, YAGLE, ROGERS y TUFT<sup>18</sup> hicieron un estudio comparativo de la respuesta de anticuerpos, después de la vacunación antitífica, por vía intradérmica, subcutánea, intramuscular y oral, encontrando que tanto la respuesta de aglutininas como la de anticuerpos fijadores del complemento era uniformemente mejor y más persistente cuando la inyección se hacía local, incluso cuando ésta se hacía por vía intradérmica, a pesar de que por esta vía se empleaba la quinta parte de la dosis.

Posteriormente, TUFT<sup>19</sup>, en 1940, ha hecho un estudio muy detenido de la respuesta inmunológica, tanto de aglutininas como de anticuerpos protectores para el ratón, en dos grupos de vacunados, unos por vía intradérmica y otros por vía subcutánea. A pesar de que el primer grupo recibió una dosis de vacuna diez veces menor, su contenido fué mayor en aglutininas H y O y en anticuerpos protectores. Las dosis empleadas por el autor fueron tres inyecciones de 0,1, 0,15 y 0,2, con intervalos semanales, siendo las reacciones mínimas en comparación a la vía subcutánea.

Este trabajo fué confirmado el mismo año por LONGFELLOW y LUIPPOLD<sup>20</sup>, los cuales no sólo llegan a la misma conclusión, sino que encuentran que la vacunación intradérmica eleva el título de anticuerpos protectores por encima del título de convalecientes.

En 1941, VAN GELDER y FISCHER<sup>21</sup>, en un estudio practicado en niños, confirman los anteriores resultados y recomiendan para estas edades tres dosis de 0,05, 0,1 y 0,15, respectivamente.

RATNER<sup>22</sup> se muestra también partidario de este método de vacunación. La revacunación se hará al año, con una sola dosis de 0,1 de c. c.

LUIPPOLD<sup>23</sup> desaconseja recientemente este método de vacunación intradérmica como vacunación sistemática, relegando su uso a personas débiles o enfermas, en que las reacciones violentas están contraindicadas.

Recientemente en España, GARCÍA MORATO y AZNAR REIG<sup>24</sup> comparan la vía intradérmica y la subcutánea, encontrando que ambas vías dan casi el mismo título de aglutininas.

Nosotros hace ya tres años que venimos empleando este método de vacunación, con excelentes resultados; las reacciones son mínimas, con excepción de aquellos sujetos que han padecido la enfermedad, en los que se obtienen reacciones marcadas, tanto locales como gene-

rales. No existe, por tanto, contraindicación a esta técnica de vacunación, pues tanto los niños como los ancianos la soportan perfectamente.

Hasta ahora nos hemos ocupado de la vacunación por gérmenes muertos por uno u otro proceder y administrados por distintas vías. Pero no han faltado estudios de vacunación con productos obtenidos del bacilo tífico. Ya GRASSET<sup>25</sup>, en 1927, comprobó que por calentamiento y enfriamiento del bacilo tífico se podía obtener un extracto de gran poder inmunizante. BLOMMESTEIN<sup>26</sup> practicó inmunizaciones con el antígeno de GRASSET, detoxicado por el formol, en 60.000 personas y en tres inyecciones, lo que no confería ventaja alguna sobre la vacunación ordinaria.

LOVREKOVICH y RAUSS<sup>27</sup>, en 1942, vuelven sobre el asunto con la esperanza de poder obtener un antígeno que en una sola dosis fuese tan eficaz como la vacuna ordinaria. Utilizan un extracto de bacilo tífico preparado por calentamiento y enfriamiento, que se muestra muy eficaz para producir anticuerpos en los animales. Este extracto puede ser también adsorbido por el hidróxido de aluminio, y en esta forma practican las vacunaciones humanas con una sola dosis de 1 c. c. por vía subcutánea.

Posteriormente, RAUSS<sup>28</sup> utiliza esta vacuna en gran escala en Hungría del Norte, y comparándola con la vacuna ordinaria demuestra un descenso de la morbilidad tan acusado como con esta última, concluyendo que una sola inyección de esta vacuna precipitada es tan eficaz como tres dosis de vacuna antitífica ordinaria.

Aunque se ha demostrado que la administración oral de bacilos tíficos estimula la producción de aglutininas O y que, por tanto, cabría la posibilidad de una vacunación por esta vía a base de emplear grandes cantidades de gérmenes, los resultados en la práctica no son muy alentadores, estando en la actualidad casi abandonado este método de vacunación.

A título de curiosidad citaremos el método de vacunación anorrectal propuesto por TORIKATA<sup>29</sup>, que al parecer en los animales de experimentación provoca la aparición de anticuerpos.

En lo que respecta al tiempo de duración de la inmunidad, parece unánime el criterio que, sea cual fuere el método de vacunación y la vacuna empleada, la inmunidad conferida dura aproximadamente un año. Según GARBAT<sup>30</sup>, es necesario un título de aglutininas del 1 por 100 para que exista inmunidad. De esto se deduce que en los sujetos expuestos, en épocas de epidemia o en regiones endémicas, debe procederse a la revacunación anual con una sola dosis de 1 c. c., cuando se emplee la vía subcutánea, y con 0,1 de c. c. cuando se emplee la vía intradérmica.

Resumiendo, podemos decir que las mejores vacunas son las muertas por el alcohol y preparadas con razas provistas de antígeno Vi. En cuanto al método de vacunación, recomendamos

la vía intradérmica, que con la misma eficacia que la subcutánea produce reacciones mínimas y prácticamente no tiene contraindicaciones.

Dejamos para que la experiencia en el futuro decida sobre la utilidad de los extractos adsorbidos en hidróxido de aluminio, que por emplearse en una sola inyección sería de extraordinaria utilidad, especialmente en las vacunaciones en masa.

#### VACUNACIÓN ANTIESCARLATINOSA.

Desde que fué conocido el papel que juega el estreptococo hemolítico en esta enfermedad, se intentó la vacunación profiláctica con este germen, siendo GABRITSCHESKY<sup>31</sup> quien en 1906 empleó en gran escala esta vacunación contra la escarlatina, con gérmenes escarlatinosos recientemente aislados.

Este método de vacunación fué ampliamente practicado por los rusos, y ya en el año 1908 DANILOW<sup>32</sup> comunicaba haber practicado 37.000 vacunaciones.

En Europa Central y América no tuvo este método grandes partidarios, ya que por entonces dominaba la hipótesis de que esta enfermedad estaba provocada por un virus.

Después de los trabajos de DICK y DICK<sup>33</sup>, descubriendo la toxina estreptocócica, los autores rusos propusieron un método de vacunación con una mezcla de gérmenes y toxina, y así ZLATOGOROFF<sup>34</sup> preparó una vacuna que contenía por c. c. de 1 a 3 millones de gérmenes y 10.000 unidades piel de la toxina de DICK.

Con esta o parecida vacuna se han practicado multitud de vacunaciones, tanto en Rusia como en los Balcanes, con resultados halagadores en la mayoría de los casos. A modo de ejemplo, citaremos la estadística de KARSCHUM y SPIRINA<sup>35</sup>, de 4.500 vacunados, encontrando una diferencia de morbilidad de 1 a 8 en los escolares y de 1 a 4,2 en las guarderías infantiles. De los vacunados con una sola dosis de vacuna enfermaron el 29,8 por 100; con dos dosis, el 19,8 por 100; con tres dosis, el 6,1 por 100, y con cuatro dosis, el 3,3 por 100, lo que habla en favor de la eficacia de la vacunación.

DICK<sup>36</sup> propuso en 1929 la vacunación exclusiva con toxina estreptocócica, a intervalos semanales, por vía subcutánea y con arreglo al siguiente esquema:

- Primera semana: 500 unidades piel.
- Segunda semana: 2.500 unidades piel.
- Tercera semana: 20.000 unidades piel.
- Cuarta semana: 40.000 unidades piel.
- Quinta semana: 80.000 unidades piel.

Esta forma de vacunación no estaba exenta de inconvenientes; en un gran número de vacunados se producían reacciones intensas locales y generales, incluso exantemas de tipo escarlatinoso, de tal forma que algunos autores, como RAPPAPORT<sup>37</sup>, preconicen distribuir estas

dosis en 10 inyecciones para mitigar las reacciones.

Con este método de vacunación se consiguió un 90 por 100 de negatividades de la reacción de Dick. Pero a causa de la frecuencia de las reacciones, las propias instrucciones del Departamento de Sanidad de Nueva York hacen reservarla a aquellas personas muy expuestas (médicos, enfermeras y demás personal hospitalario).

Una gran parte de las reacciones provocadas por la toxina de Dick se debían sin duda a la gran proporción de nucleoproteídos procedentes de los gérmenes que contenía la vacuna. VELDEE<sup>38</sup> ideó un método de preparación de toxoide estreptocócico, precipitando la toxina por el alcohol para eliminar los nucleoproteídos, y después cuantitativamente por el ácido tánico, logrando eliminar gran número de reacciones. Aunque DICK demostró que el poder inmunizante de este toxoide era debido a los restos de toxina existentes en el mismo, hecho confirmado recientemente por FARAGÓ<sup>39</sup>, con este método de preparación ha sido posible la vacunación por vía intradérmica con sólo tres dosis de toxoide, obteniéndose por lo menos un 80 por 100 de negativizaciones de la reacción de Dick. Con este método de vacunación se han practicado numerosísimas vacunaciones en América por ROBINSON, KERN, EARLE, etc.

Según los trabajos de FISCHER y VAN GELDER<sup>40</sup>, la vacunación intradérmica produce un 100 por 100 de negativizaciones de la reacción de Dick, y es superior a la subcutánea, tanto por disminuir en número de inyecciones como por provocar menor número también de reacciones. Emplean tres dosis, consistentes en 800, 1.600 y 3.200 dosis piel, con dos a cuatro semanas de intervalo.

JACOBS<sup>41</sup> preconiza cinco inyecciones, con intervalos de tres o más semanas, encontrando que el 98,1 por 100 de los niños vacunados permanecían Dick negativos dos-cuatro años después de la vacunación.

TOMEY<sup>42</sup> refiere su experiencia en 1.329 vacunados por vía intradérmica, insistiendo en su utilidad en la práctica pediátrica y en la del personal expuesto a infección.

Sin embargo, no todas las opiniones son coincidentes. GRAHAM<sup>43</sup> rechaza la vía intradérmica, recomendando la vía subcutánea, con la que obtiene un 84 por 100 de Dick negativos a los quince años de la vacunación.

Recientemente, FARAGÓ<sup>44</sup> ha recomendado una nueva vacuna, consistente en toxina estreptocócica purificada y adsorbida en hidróxido de aluminio. Esta vacuna se emplea por vía subcutánea y a la dosis de 1.500, 6.500 y 16.000 unidades piel. La vacuna es bien tolerada, provoca escasas reacciones y, a juzgar por la reacción de Dick, se muestra muy eficaz, ya que en 2.694 niños Dick positivos se negativizó la reacción en el 91,5 por 100 de los casos durante las doce

semanas siguientes a la vacunación. Con esta vacuna se han practicado vacunaciones en masa en Hungría, con buenos resultados prácticos, no limitándose solamente al personal sanitario, sino que aldeas enteras fueron vacunadas.

DICK y DICK<sup>45</sup> han demostrado recientemente que la administración de toxina por vía oral produce inmunización, recomendando este método en cardíacos y hemofílicos expuestos a la infección.

Resumiendo, podemos decir que, dada la relativa benignidad de la escarlatina en nuestro país y la falta de un método sencillo y rápido de inmunización, la vacunación antiescarlatina debe de ser utilizada exclusivamente en personas expuestas al contagio y en aquellos establecimientos destinados a niños enfermos, en los cuales una explosión de la enfermedad pudiera constituir un grave riesgo para la vida de los mismos.

Tanto si se emplea la vía subcutánea como la intradérmica, lo importante es practicar el mayor número de inyecciones posibles con dosis relativamente pequeñas, proceder que, además de disminuir el número de reacciones, asegura una buena inmunidad.

#### VACUNACIÓN ANTITETÁNICA.

Durante muchos años la única profilaxis contra el tétanos era la administración de suero antitetánico (antitoxina), en el momento que se producía una herida sospechosa de estar contaminada con esporos de este germen. Si bien es cierto que este proceder ha evitado a lo largo de los años multitud de muertes por esta enfermedad, no deja de tener grandes inconvenientes; en primer lugar, en los sujetos expuestos reiteradamente a heridas, la sensibilización a la primera inyección de suero produce accidentes alérgicos en las reinyecciones, y en segundo lugar, desde el punto de vista profiláctico, siempre cabe la duda de si el período de incubación de la enfermedad es superior al tiempo de inmunidad conferido por el suero. De aquí la recomendación de practicar una segunda inyección de suero a los diez días de la primera.

Como han demostrado las investigaciones de SNEATH<sup>46</sup>, SMITH<sup>47</sup>, COOKE y JONES<sup>48</sup>, etc., después de la inyección profiláctica de 1.500 unidades de antitoxina, su nivel en sangre decrece rápidamente, de tal forma que de 0,1 a 0,25 de unidad por c. c. existentes al final de la primera semana, desciende a 0,001 de unidad al final del mes. Solamente cuando se inyectan grandes cantidades de antitoxina, del orden de las 10 a 100.000 unidades, se logran mantener en sangre niveles útiles durante ocho-diez días.

En la actualidad no está definitivamente establecido el nivel mínimo de antitoxina circulante capaz de proteger contra la infección tetánica. RAMÓN y LEMETAYER<sup>49</sup>, demostraron que bastaban concentraciones de 0,001 de unidad

por centímetro cúbico de sangre para proteger al caballo. La mayoría de los autores opinan que concentraciones de 0,01 de unidad son suficientes para proteger al hombre (BERGEY, BROWN y ETRIS<sup>50</sup>). Sin embargo, parece ser que más importante que el nivel de antitoxina en sangre es la capacidad de las células del organismo para responder al estímulo con una rápida y elevada producción de antitoxina, hecho que ha sido demostrado por estos últimos autores, ya que cobayas cuya sangre "in vitro" neutralizaba 6.000 unidades de toxina, eran capaces de resistir la inyección de 15.000 unidades sin la menor muestra de enfermedad.

Durante muchos años fué empeño de bacteriólogos y sanitarios el encontrar un método profiláctico contra el tétanos con menos inconvenientes y mayores ventajas que el empleo de la antitoxina. Después de los trabajos fundamentales de RAMÓN<sup>51</sup> en 1924, demostrando que la acción combinada del formol y del calor eran capaces de hacer perder su toxicidad a la toxina diftérica, conservando, sin embargo, íntegramente su poder antigénico, fué mérito de DESCOMBEY<sup>52</sup> el hacer lo mismo con la toxina tetánica. A partir de entonces, los trabajos de RAMÓN y ZAELLER<sup>53</sup>, SACQUÉPÉE<sup>54</sup>, LINCOLN y GREENWALD<sup>55</sup>, demostraron que esta toxina detoxificada (toxóide) era capaz de estimular tanto en los animales de experimentación como en el hombre la producción de antitoxina. A partir de entonces existe una abundante literatura ensalzando las ventajas de este proceder.

Entre los sujetos expuestos a una infección tetánica figuran en primer lugar los niños. Como ha demostrado COOKE<sup>56</sup> en los Estados Unidos, el 50 por 100 de la mortalidad por tétanos ocurre en la infancia, a pesar que ellos representan solamente el 30 por 100 de la población. RATNER<sup>22</sup> recomienda la vacunación, además de los niños, a las personas siguientes: 1.º Individuos cuyas ocupaciones les exponen a heridas frecuentes. 2.º Fuerzas armadas y población civil en tiempo de guerra. 3.º Enfermos alérgicos sensibles a suero de caballo o sus productos (caspa). 4.º Habitantes de la ciudad aficionados al campo. 5.º Aficionados a trabajos de jardinería. 6.º Caballistas y mozos de cuadra. 7.º Campesinos. 8.º Policía y nosotros, podemos añadir en España. 9.º Toreros y ganaderos de reses bravas.

Los métodos de inmunización activa contra el tétanos han sido fundamentalmente dos: la vacunación con toxóide crudo y la vacunación con toxóide precipitado al alumbre. Un tercer método de vacunación combinada de antitoxina-toxóide ha sido empleada por algunos autores.

El toxóide crudo es la toxina tetánica detoxificada por la acción del formol y del calor. El toxóide puede precipitarse por las soluciones de alumbre, constituyendo entonces el toxóide al alumbre. Esta última vacuna, la más generalizada en la actualidad, posee sobre el toxóide

crudo la ventaja de su más lenta absorción, pues como ha demostrado HARRISON<sup>57</sup>, los nódulos cutáneos en el sitio de la vacunación conservan sus propiedades antigénicas después de los seis meses. A este estímulo reiterado del organismo se debe sin duda la obtención y persistencia de un nivel más alto de antitoxina en sangre, cuando se emplea este método de vacunación, que cuando se emplea el toxóide crudo.

Como han demostrado los trabajos de gran cantidad de autores (LINCOLN y GREENWALD<sup>58</sup>, BERGEY, BROWN y ETRIS<sup>59</sup>, GOLD<sup>60</sup>, KESTERMANN y VOGT<sup>61</sup>, HALL<sup>62</sup>, PESHKIN<sup>62-64</sup>, y EVANS<sup>65</sup>, etc.), se obtiene un nivel práctico de antitoxina en suero (de 0,01 a 0,1 de unidad por centímetro cúbico) con sólo dos inyecciones de toxóide al alumbre de 0,5 c. c., separadas por un intervalo de seis semanas. Este nivel de antitoxina decrece en seis-nueve meses (BIGLER y WERNER<sup>66</sup>), hasta un nivel bajo; en estas condiciones se dice que el sujeto tiene una inmunidad "básica". Basta entonces un nuevo estímulo, representado por una nueva inyección de toxóide o una infección por el bacilo tetánico para que el nivel de antitoxina se eleve rápidamente en sangre hasta niveles de 10 y hasta 20 unidades por c. c. Esta segunda vacunación es denominada inyección de "refuerzo" o "recuerdo", y debe de practicarse seis meses después de la primera o siempre que exista un peligro de infección.

Este método de vacunación activa ha sido empleado en casi todos los ejércitos beligerantes de esta última guerra. En España, CRIADO CARMONA<sup>67</sup> ha propuesto para el ejército una vacunación mixta tifo-antitetánica, sin que tengamos noticias haya sido empleada. Los resultados obtenidos no han podido ser más satisfactorios; así, RATNER<sup>22</sup> cita que en la retirada del ejército británico en Dunquerque, a pesar de que los heridos fueron evacuados a los seis a ocho días, se dieron ocho casos de tétanos entre el escaso número de no vacunados, mientras que en la enorme masa de vacunados no se dió ni un solo caso de enfermedad. Igualmente, BOYD y MCLENNAN<sup>68</sup>, en el Oriente Medio y desierto occidental, señalan que la proporción de tétanos entre las tropas británicas, vacunadas en su mayoría, fué de 0,13 por 100 heridos, mientras que en las tropas sudafricanas no vacunadas fué de 1,6 por 100, muy semejantes a las obtenidas en la anterior guerra, en las que sólo se hacía inmunización pasiva.

La vacunación mixta con antitoxina (suero) y toxóide ha venido empleándose en aquellos sujetos no vacunados anteriormente, y que recibían una herida sospechosa. En estas condiciones, el suero cubre las necesidades de los primeros días y el toxóide estimula al organismo en la producción de antitoxina a más largo plazo de tiempo. Ahora bien; hay que tener en cuenta los trabajos de COOKE y JONES<sup>48</sup>, demostrando que si el toxóide se inyecta algún

tiempo después de la inyección de antitoxina no se produce inmunidad, pareciendo ser que la presencia en la sangre de antitoxinas heterólogas (caballo) impiden la fijación del toxoide en las células del organismo. No pasa lo mismo cuando la inyección de antitoxina-toxoide se hace simultáneamente; en este caso se produce inmunidad, aunque la aparición de anticuerpos se retarda tanto más cuanto mayor ha sido la cantidad de suero inyectada, hecho que ya había sido establecido por RAMÓN<sup>69</sup>. Así, pues, cuando se desee practicar este tipo de vacunación se hará simultáneamente y con toxoide al alumbre, ya que por su lenta reabsorción nos garantiza la existencia de suficiente cantidad de antígeno una vez desaparecida la inmunidad heteróloga conferida por el suero.

BIGLER y WERNER<sup>66</sup> han experimentado la vacunación con toxoide crudo por vía intradérmica, sin que al parecer los resultados sean muy halagadores.

Por último, una nueva modalidad de vacunación ha sido la propuesta por GOLD<sup>70</sup>, el cual demuestra que en sujetos con inmunidad "basal" la instilación intranasal de toxoide tetánico produce una elevación del título de antitoxina semejante al obtenido por la inyección de "recuerdo" por vía subcutánea.

Según la experiencia unánime de todos los autores que la han empleado, la inyección de toxoide al alumbre produce en el 25 por 100 de los vacunados reacciones escasas, caracterizadas por enrojecimiento y dolor en el sitio de la inyección durante veinticuatro-cuarenta y ocho horas, y en algunos sujetos, fiebre moderada. Estas molestias suelen ser iguales en la primera y segunda inyección, mientras que la tercera, según JONES y MOSS<sup>71</sup>, produce mayor reacción. En el sitio de la inyección suele persistir un nódulo indoloro durante una-cuatro semanas.

Se han descrito en algunos casos reacciones de tipo alérgico después de la vacunación, consistentes en urticaria (COOKE y col.<sup>72</sup>), y en algunos casos shock de tipo anafiláctico, fácilmente recuperable por la adrenalina (CUNNINGHAM<sup>73</sup>). WHITTINGHAM<sup>74</sup> encuentra entre 61.042 vacunaciones un 0,003 por 100 de reacciones anafilácticas.

En la actualidad parece bien establecido que estas reacciones se deben en gran parte a la sensibilización a las peptonas empleadas en la preparación de los caldos de cultivo; según GOLD<sup>75</sup>, parece ser que la peptona Difco sensibiliza menos que la peptona Berna; según COOKE y colaboradores, la peptona Witte sensibiliza también. Recientemente se ha propuesto la preparación de los caldos con peptonas digeridas, que parece ser sensibilizan mucho menos (MARWELL y PARISH<sup>76</sup> y FRASER y col.<sup>77</sup>). Aparte de esta sensibilización a las peptonas, parece ser que existe también sensibilización a las propias proteínas bacterianas.

HEIMOFF<sup>78</sup> llama la atención sobre las reacciones falsas de sífilis (floculación) que apare-

cen durante el curso de la vacunación, hecho que debe de tenerse en cuenta.

En resumen, podemos afirmar que la vacunación antitetánica es uno de los métodos más eficaces con que contamos para la lucha contra esta enfermedad. Para que la vacunación sea útil deben de practicarse por lo menos dos inyecciones, con intervalo de seis semanas, y una inyección de refuerzo a los seis meses y siempre que se sufra una herida sospechosa. Las dosis a emplear de toxoide serán de 0,5 c. c. por inyección para niños y de 1 c. c. para adultos.

Tanto si se emplea el toxoide crudo como el toxoide al alumbre, se puede obtener una buena inmunidad; pero se deberá dar preferencia a este último, ya que produce títulos de antitoxina superiores al toxoide crudo.

En heridas muy contaminadas debe de inyectarse simultáneamente a la inyección de recuerdo suero en cantidad de 3.000 u. internacionales, para cubrir las necesidades de los primeros días.

En los individuos con inmunidad básica puede hacerse la inyección de refuerzo con toxoide crudo, en vez de toxoide al alumbre.

#### VACUNACIÓN ANTIPERTUSIS.

En la actualidad sabemos de una manera cierta que el único agente causal de la tos ferina es el bacilo de Bordet-Gengou (*Hemophilus pertusi*), habiéndose descartado desde las experiencias clásicas de MACDONALD<sup>79</sup> la intervención de un virus filtrable. En los trabajos de este autor se demostró que así como los filtrados son incapaces de producir la enfermedad en niños receptibles, basta una pequeña cantidad de bacilos para producir la enfermedad con todos sus caracteres clínicos.

Según el concepto clásico, la susceptibilidad de los niños para esta enfermedad estaría en razón inversa de la edad, hecho atribuible, según unos autores, a la transmisión por vía placentaria de anticuerpos protectores, y, según otros, a la menor exposición al contagio a estas edades. Posteriormente se ha venido considerando por la mayoría de los autores que esta transmisión placentaria de anticuerpos era escasa, hasta que RAMBAR y su escuela<sup>80</sup>, haciendo un estudio comparativo del contenido de anticuerpos de madres y niños, pudieron demostrar que existe un estrecho paralelismo entre ambos niveles; cuando el contenido en la madre es alto, lo es también en el niño, y a la inversa, lo que indica que existe una permeabilidad completa de la placenta para estos anticuerpos, y que la susceptibilidad a enfermar de los niños no traduciría más que la falta de anticuerpos de la madre.

Según las estadísticas de SAKO y col.<sup>81</sup>, hechas en el año 1939-40, en los Estados Unidos se registraron 10.730 casos de muerte por esta enfermedad, de las cuales el 76 por 100 correspondían a niños y el 47 por 100 a menores de

siete meses. De esta y otras estadísticas se deduce la mayor gravedad de la enfermedad en el recién nacido por la frecuencia de las complicaciones pulmonares.

El problema se hacía todavía más difícil después de los trabajos de SAUER<sup>82</sup>, en los que se afirma que los niños pequeños son incapaces de adquirir inmunidad hasta el séptimo mes de la vida. Haciendo un estudio de la reacción de desviación del complemento en niños vacunados, encuentra que por debajo de los tres meses sólo aparecen reacciones positivas en el 27 por 100 de los casos, mientras que en los niños mayores la encuentran en el 70 por 100. Pero los trabajos posteriores de SAKO y col.<sup>81</sup>, empleando técnicas más finas, han venido a demostrar que el 75 por 100 de los niños pequeños son capaces de tener respuesta inmunológica, poniendo de manifiesto el valor de la vacunación y desechando la opinión sustentada hasta entonces.

La tos ferina es una enfermedad que produce inmunidad, si bien ésta no es de la duración de las de otras enfermedades infecciosas. Se ha podido demostrar por multitud de autores que el ataque de enfermedad confiere al suero anticuerpos que se han podido poner de manifiesto por reacciones de aglutinación, desviación del complemento, poder protector e índice opsonocitofágico. Por otra parte, la inyección de bacilos de Bordet-Gengou o sus productos producen también en el organismo humano una respuesta de estos mismos anticuerpos (POWELL y JAMIESON<sup>83</sup> y MISHULOW<sup>84</sup>), especialmente de los anticuerpos protectores (MISHULOW<sup>85</sup>), que alcanzan su máxima concentración a los dos meses de la vacunación, y se encuentran en muchos niños aún a los quince meses y hasta los dos años. Este último autor propone utilizar la determinación de estos anticuerpos para valorar la eficacia de las vacunas y como prueba de susceptibilidad para la enfermedad, ya que las pruebas cutáneas han dado en manos de muchos autores resultados contradictorios.

SMITH<sup>86</sup>, en el año 1924, relató los primeros resultados alentadores sobre el empleo de una vacuna antipertusis. Posteriormente, SAUER, en una serie de estudios sobre el mismo tema, llega a la conclusión de que para que una vacuna sea eficaz debe reunir las siguientes condiciones: 1.º Estar hecha con bacilos de Bordet-Gengou recientemente aislados y en la fase I de LESLIE y GARDNER<sup>87</sup>, que corresponde a la fase lisa y virulenta de la nomenclatura general. 2.º Que los cultivos procedan de medios elaborados con sangre humana. 3.º Que se empleen grandes concentraciones de gérmenes en la proporción de las vacunas.

La vacuna de Sauer, hecha con arreglo a los principios anteriores, es una emulsión de gérmenes hecha en suero fisiológico, a la concentración de 10 billones de gérmenes por c. c. Las inyecciones son practicadas subcutáneamente en la región deltoidea, con intervalos semanales. Se inicia la vacunación con dos dosis de 1 c. c. y se

continúa con cuatro de 1,5 c. c., poniéndose en total 80 billones de gérmenes. Posteriormente, este mismo autor emplea una vacuna con el doble de la concentración anterior, con objeto de reducir el número de inyecciones a tres (1, 2 y 2 c. c.), espaciándolas dos semanas. LEWIS y colaboradores<sup>88</sup> aconsejan dosis totales más altas, hasta de 130 billones.

KRASEMANN<sup>89</sup> ha propuesto una inmunización mixta con vacuna y suero de sangre retroplacentaria de mujeres normales, al parecer con buenos resultados.

KRAUS<sup>90</sup> recomienda una vacuna hecha directamente con esputos de enfermos de tos ferina. El esputo es investigado de bacilo de Koch, y, en su ausencia, homogenizado por agitación con éter durante cuatro días; una vez evaporado éste, se inyecta por vía subcutánea en cantidad de 1 c. c. Este método no ha encontrado grandes partidarios, aunque KLATZ confirmó sus buenos resultados.

Posteriormente se han propuesto otras vacunas, como la de KRUEGER<sup>91</sup>, hecha también con gérmenes en la fase I, pero que en vez de usar la bacteria completa emplea su endoantígeno, obtenido por ultrafiltración. En Norteamérica, KENDRICK<sup>92</sup> y BELL<sup>93</sup> emplean vacunas precipitadas al alumbre, al parecer con buenos resultados.

Por lo que respecta a la eficacia de la vacunación antipertusis, es muy difícil formar un juicio exacto, ya que los distintos autores han trabajado con vacunas de diferentes concentraciones de gérmenes, y muchos que refieren haber obtenido buenos resultados no presentan suficiente número de controles en las mismas circunstancias y localidad para poder formar un juicio desapasionado. Sin embargo, según los trabajos de BLUM<sup>94</sup>, DOCH<sup>95</sup> y OLACH y KESZLER<sup>96</sup>, se obtiene una protección indudable que, si bien no es comparable a la de la vacunación antivariólica o antidiftérica, alcanza un tanto por ciento elevado. FABER y MILLER<sup>97</sup>, resumiendo los datos suministrados por seis autores distintos, dan las siguientes cifras comparativas, que son muy instructivas:

VACUNADOS			NO VACUNADOS		
Número de vacunados	Enfermaron	%	Número de observ.	Enfermaron	%
6.483	129	1,98	5.999	846	14,1

Como puede observarse, la frecuencia de la enfermedad en los no vacunados fué algo más de siete veces mayor que en los vacunados, razón que justifica su adopción en los programas de vacunación de la infancia.

El tiempo de duración de la inmunidad parece ser corto, siendo precisa la revacunación a los seis meses en épocas de epidemia, pudiendo di-

latarse a un año cuando no existen amenazas de contagio.

Las reacciones provocadas por la vacunación son en general de escasa intensidad, y se caracterizan por enrojecimiento, tensión, ligero dolor en el sitio de la inyección y ligera fiebre, síntomas que, comenzando alrededor de las cuatro horas, duran de veinticuatro a cuarenta y ocho horas. En las vacunaciones practicadas con vacunas al alumbre se han descrito reacciones más intensas e incluso la formación de abscesos asépticos. Este inconveniente puede evitarse, según SAUER<sup>98</sup>, haciendo la inyección intramuscular, y para evitar el depósito de pequeñas cantidades de vacuna en el dermis recomienda emplear para la inyección otra aguja que la usada para extraer la vacuna del frasco que la contiene.

Resumiendo, puede afirmarse en la actualidad que la vacunación antipertusis, si bien no confiere una inmunidad en la totalidad de los sujetos vacunados, protege a la mayor parte de ellos durante un periodo de tiempo variable entre seis meses y un año. Que, dada la gravedad de esta enfermedad en la primera infancia, es aconsejable en épocas de epidemia proceder a la vacunación a estas edades; y, por último, que para que la vacunación sea eficaz es necesario utilizar grandes cantidades de gérmenes recientemente aislados y virulentos (fase I).

En los niños enfermos (asmáticos, cardíacos, tuberculosos), en los que la infección tendría graves consecuencias, no hay inconveniente en vacunarlos, si bien en estos casos se deberán emplear cantidades menores de vacuna por dosis, pero en mayor número de inyecciones.

#### VACUNACIÓN ANTIGRIPIAL.

Desde los tiempos en que PFEIFFER describió el bacilo que lleva su nombre, como agente causal de la gripe, no han faltado intentos de vacunación contra esta enfermedad, bien utilizando este germen solo o bien asociado con los demás gérmenes que forman parte de la flora del aparato respiratorio. Todo esto ha pasado a la historia desde que los trabajos fundamentales de SMITH, ANDREWES y LAIDLAW<sup>99</sup> demostraron que la influenza o gripe era una enfermedad producida por un virus filtrable y que, por tanto, la inmunización con bacterias no tenía sentido alguno.

Desde los trabajos de los autores antes mencionados<sup>99</sup> quedó bien patente que la inyección de este virus inactivado y formolizado al ratón y hurón los protegía contra la enfermedad y estimulaba en el hombre la formación de anticuerpos específicos. Estos trabajos fueron posteriormente confirmados por multitud de autores, que emplearon para evidenciar tales anticuerpos técnicas variadas, como desviación del complemento, poder protector y, modernamente, poder inhibidor de los glóbulos rojos de pollo.

La inmunización es específica para cada tipo de virus con que se ha preparado la vacuna, de tal forma que vacunas preparadas con virus A no protegen contra el B, y a la inversa.

Las primeras vacunas preparadas por SMITH y colaboradores<sup>100</sup> estaban elaboradas con filtrados formolizados de pulmones de ratones y hurones infectados por el virus. Posteriormente, HORSFALL y su escuela<sup>101</sup> prepararon vacunas más ricas en virus a partir de los cultivos de éste en la membrana alantoidea del embrión de pollo y de tipo mixto, con virus A de la influenza y virus X del moquillo del perro, ya que estos autores habían demostrado que la asociación con este último virus estimula la producción de anticuerpos contra el virus de la influenza. Esta vacuna se muestra superior, en lo que respecta a la estimulación de anticuerpos protectores en el hombre, que la preparada a partir de cultivos de tejidos, pulmón de ratón y pulmón y bazo de hurón.

En otro trabajo estos mismos autores<sup>102</sup> publican su experiencia en 7.907 casos de vacunación, comparados con 9.688 controles, demostrando después de una epidemia de gripe que se afectaron en una Institución el 11,4 por 100 de los controles, frente al 9,3 por 100 de los vacunados, y en otro Centro, el 8,3, frente al 5,3 por 100, respectivamente, lo que indica una menor frecuencia en los vacunados.

Similares resultados son obtenidos por BROWN y colaboradores<sup>103</sup> y por HENLE y los suyos<sup>104</sup>, que encuentran una morbilidad de 25 a 43 por 100 en los controles, contra 13 a 15 por 100 en los vacunados.

HIRST y su escuela<sup>105</sup> demuestran que el nivel de anticuerpos protectores guarda una relación directa con la cantidad de virus administrado en la vacunación, y no encuentran ventaja alguna a la asociación del virus gripal al del moquillo del perro.

Partiendo de este concepto, el empeño de los bacteriólogos ha sido el obtener vacunas concentradas; y así, por ejemplo, HARE y col.<sup>106</sup> hacen la concentración al vacío, obteniendo niveles de anticuerpos superiores que con otras vacunas. HIRST y col.<sup>107</sup> parten del hecho de que cuando se congela el líquido alantoideo del embrión de pollo infectado aparece un precipitado blanco que arrastra el 90 al 95 por 100 del virus. Procediendo entonces a hacer una centrifugación a baja temperatura logran obtener un preparado muy concentrado, con el que vacunan 3.000 sujetos, encontrando en ellos títulos de anticuerpos a los dos meses de la vacunación cinco veces superiores a los controles.

La Comisión de Control de la Influenza en América del Norte<sup>108</sup>, empleando la vacuna concentrada de FRANCIS y SALK<sup>109</sup>, en la que adsorben el virus con hematíes de pollo, y posteriormente lo eluyen, encuentran que la protección alcanza a los dos meses de la vacunación al 85 por 100 de los sujetos, pero que disminuye rápidamente de tal forma, que a los seis meses

alcanza solamente al 40 por 100 de los vacunados.

Sin embargo, HIRST observa, después de un año de la vacunación, que el número de ataques entre los controles fué de 5,5 por 100, frente el 3,6 por 100 entre los vacunados.

Para FRANCIS y col.<sup>110</sup>, mayor importancia que el título de anticuerpos protectores en sangre tiene la capacidad del moco nasal para destruir el virus de la gripe, encontrando que la vacunación por vía subcutánea hace aumentar el poder virulicida del moco.

Todas las vacunas hasta ahora citadas han sido empleadas por vía subcutánea y en dosis de 1 a 2 c. c., en una sola dosis, que al parecer provoca escasas molestias. Pero otros autores, como BURNET<sup>111</sup> y MAWSON<sup>112</sup>, han utilizado la vía nasal para el empleo de estas vacunas, instilando bien virus inactivado solo o mezclado con el virus del moquillo o virus atenuado. Aunque por esta vía se logra igualmente una elevación del nivel de anticuerpos, parece que el rango alcanzado es inferior que empleando la vía subcutánea.

En la actualidad podemos decir que la vacunación contra la gripe no ha salido de la fase experimental; de una parte, las variantes de los virus gripales (A, B y grupo no clasificado) dificultan la preparación de una vacuna específica para cada epidemia; de otra, la vacunación contra el virus B parece ofrecer dificultades (EATON y MARTIN<sup>113</sup>); y, por último, no es despreciable el número de epidemias por virus desconocidos. Si a esto se añade que la inmunidad conferida es de escasa duración, ya que sólo dentro de los dos primeros meses puede esperarse una protección relativamente eficaz, y no sabiendo qué tipo de virus son los provocadores de las grandes pandemias, como la de 1918, justifica que nuestra actitud sea expectante y que no consideremos llegado el momento de hacer un uso extenso de esta vacunación.

#### VACUNACIÓN CONTRA EL CORIZA HABITUAL.

En la actualidad sabemos, gracias a los trabajos de DOCHEZ, MILLS y KNEELAND<sup>114</sup>, que el coriza epidémico está provocado por un virus filtrable, el cual aumenta la virulencia de la flora bacteriana normalmente presente en las vías respiratorias altas, las cuales mantienen la segunda fase del proceso.

Contra la fase de virus de esta enfermedad no se ha intentado, que nosotros sepamos, ninguna vacunación. Contra la segunda fase de la enfermedad se han venido empleando por multitud de autores vacunas consistentes en una emulsión bacteriana de los distintos gérmenes aislados más frecuentemente del aparato respiratorio, mezclados en distintas proporciones y administrados por vía subcutánea.

Nosotros, desde hace muchos años, venimos empleando autovacunas con gérmenes aislados

de la mucosa nasal o vacunas standard a base de neumococo, estafilococo, catarralis, Pfeiffer y Friedländer, a la concentración empleada por HOPKINS-THOMAS (aprox. 1 por 100), y en dosis progresivas y reiteradas. Siguiendo esta técnica, es indudable que en los sujetos predispuestos disminuye la frecuencia, intensidad y duración de los corizas, disminuyendo también la frecuencia con que éstos se transforman en catarras descendentes.

SIEGEL y col.<sup>115</sup> y DIEHL y los suyos<sup>116</sup> administran vacunas del tipo a la por nosotros aconsejada, pero por vía oral, no encontrando resultados apreciables en cuanto a la frecuencia de los corizas.

COWAN y DIEHL<sup>117</sup> han intentado la vacunación local por la instilación en la nariz de emulsiones de gérmenes, así como su uso en atomización, sin que hayan obtenido resultados satisfactorios.

#### BIBLIOGRAFIA

1. WRIGHT, A. E., y SEMPLE, D.—Brit. Med. J., 1, 256, 1897.
2. PFEIFFER, R., y KOLLE.—Zeitschr. f. Hyg., 21.
3. FRIEDBERGER, E.—Zeitschr. f. Immunitätsforsch., 28, 12.
4. DÖRR, R.—Zblatt. f. Bakt., 39, 624, 1905.
5. PFEIFFER, R.—Handbuch der Ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg, tomo 7, pág. 327.
6. GRUMBACH, A.—Schweiz. Med. Wschr., 71, 468, 1941.
7. WALKO, M.—Med. Wschr., 1461, 1916.
8. KAUP, M.—Med. Wschr., 130, 1916.
9. TOPLEY, W. W. C., y WILSON, G. S.—The Principles of Bacteriology and Immunity, 1938.
10. SOHIER y PARAIRE, cit. VIDAL MUNNE.—Rev. Esp. de Farmac. y Terap., 1, 656, 1940.
11. MALBIN, B.—Journ. Am. Med. Ass., 115, 33, 1940.
12. SHITAYNSHYDER, E. E.—Soveskaya Meditsina, 1, 8, 1941.
13. BOWERS, W. F., y SHIPE, L.—Mil. Surgeon, 90, 413, 1942.
14. FÉLIX, A., y PITT, R. M.—Jour. Path. and Bact., 38, 409, 1934.
15. PERRY, H. M.; FINDLAY, H. I., y BENSTED, H. J.—J. R. Army Med. Cps., 60, 241, 1933.
16. FÉLIX, A.—Brit. Med. J., 4184, 391, 1941.
17. FÉLIX, A.; RAINSFORD, S. G., y STOKES, E. J.—Brit. Med. J., 1, 435, 1941.
18. YUGLE, ROGERS y TUFT, L.—Jour. Inf. Dis., 50, 98, 1932.
19. TUFT, L.—Amer. Jour. Med. Sci., 199, 84, 1940.
20. LONGFELLOW, D., y LUIPPOLD, G. F.—Amer. Jour. Public Health, 30, 1311, 1940.
21. VAN GELDER, D. W., y FISCHER, S.—Amer. Jour. Dis. Child., 62, 933, 1941.
22. RATNER, B.—Allergy, Anaphylaxis and Immunotherapy, Baltimore, 1943.
23. LUIPPOLD, G. F.—Amer. Jour. Pub. Health., 34, 1151, 1944.
24. GARCÍA MORATO, V., y AZNAR REIG, A.—Medicina, 4, 277, 1945.
25. GRASSET.—Comp. Rend. Soc. Biol., 96, 180, 1927.
26. BLOMMESTEIN.—Proc. Transv. Mine. Med. Ass., 16, 9, 1936.
27. LOVREKOVICH, I., y RAUSS, K.—Zeitsch. f. Immunitätsforsch., 101, 194, 1942.
28. RAUSS, K.—Zeitsch. f. Immunitätsforsch., 101, 211, 1942.
29. TORIKATA, T.—Arch. f. Japanische Chirurgie, 18, 267, 1941.
30. GARRAT, cit. RATNER (22).
31. GARRITSCHESKY, G.—Zblatt. f. Bakter., 41, 719 y 844, 1906.
32. DANILOW, cit. DE RUDDER.—Die Akuten Zivilisationsseuchen. Georg Thieme, Leipzig, 1934.
33. DICK, G. F., y DICK, G. H.—Journ. Am. Med. Ass., 82, 265, 1924.
34. ZLATAGOROFF, cit. DE RUDDER.
35. KORSCHUM y SPIRINA.—Zbl. Kinderheilk., 21, 279, 1927.
36. DICK, G. F., y DICK, G. H.—Amer. Jour. Dis. Child., 38, 905, 1929.
37. PAPPAPORT, E.—Journ. Am. Med. Ass., 106, 1076, 1936.
38. VALDEE, M. V.—Public Health Rep., 46, 693, 1931.
39. FARACÓ.—Deutsch. Med. Wschr., 31, 837, 1941.
40. FISCHER y VAN GELDER, D. W.—Amer. Jour. Dis. Child., 61, 1, 1941.
41. JACOBS, cit. RATNER (22).
42. TOMBY, J. A.—Ann. Int. Med., 15, 6, 1941.
43. GRAHAM, H. C.—South. Med. Jour., 35, 132, 1942.
44. FARACÓ.—Deutsch. Med. Wschr., 31, 837, 1941.
45. DICK, G. F., y DICK, G. H.—Journ. Am. Med. Ass., 115, 2155, 1940.
46. SNEATH, P. A. T.—Cann. Pub. Health. J., 25, 195, 1934.
47. SMITH, J. H.—Jour. Hyg., 7, 205, 1937.

48. COOK, J. V., y JONES, F. G.—Journ. Am. Med. Ass., 121, 1201, 1943.
49. RAMÓN y LEMETAYER.—Jour. Amer. Vet. M. A., 47, 447, 1939.
50. BERGEBY, BROWN y ETRIS.—Amer. J. Pub. Health, 29, 334, 1939.
51. RAMÓN, G.—An. Inst. Pasteur, 38, 1, 1924.
52. DESCOMBEY, P.—Compt. Rend. Soc. Biol., 91, 239, 1924.
53. RAMÓN, G., y ZAELLER.—Comp. Rend. Soc. Biol., 112, 347, 1933.
54. SACOUÉPEE, E.—Paris Med., 1, 491, 1933.
55. LINCOLN y GREENWALD.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 30, 1241, 1933.
56. COOKE, J. V.—South. M. J., 31, 158, 1938.
57. HARRISON, W. T.—Jour. Pub. Health, 25, 298, 1935.
58. LINCOLN y GREENWALD.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 30, 1241, 1933.
59. BERGEBY BROWN y ETRIS.—Amer. Jour. Pub. Health., 29, 334, 1939.
60. GOLD.—Journ. Am. Med. Ass., 109, 481, 1937.
61. KESTERMANN, E., y VOCT, K. E.—Klin. Wschr., 19, 1221, 1940.
62. HALL, W. W.—Ann. Int. Med., 14, 566, 1940.
63. PESHKIN, M. M.—Amer. Jour. Dis. Child., 62, 309, 1941.
64. PESHKIN, M. M.—Amer. Jour. Dis. Child., 65, 837, 1943.
65. EVANS, D. G.—The Lancet, 245, 316, 1943.
66. BIGLER, J. A., y WERNER, M.—Journ. Am. Med. Ass., 116, 21, 1941.
67. CRIADO CARMONA, R.—Rev. Esp. de Med. y Cir. de Guerra, 3, 65, 1940.
68. BOYD, J. S. K., y MCLENNAN, J. D.—The Lancet, 2, 745, 1942.
69. RAMÓN, J. V.—Journ. Am. Med. Ass., 121, 1201, 1943.
70. GOLD, H.—Amer. Jour. Surg., 48, 359, 1940.
71. JONES, F. G., y MOSS, J. M.—J. Lab. Clin. Med., 24, 512, 1939.
72. COOKE, R. A.; HAMPTON, S.; SHERMAN, W. B., y STULL, A.—Journ. Am. Med. Ass., 114, 1874, 1940.
73. CUNNINGHAM, A. A.—Brit. Med. J., 2, 522, 1940.
74. WHITTINGHAM, H. E.—Brit. Med. J., 1, 292, 1940.
75. GOLD, H.—J. Lab. Clin. Med., 27, 26, 1941.
76. MARWELL, D. M., y PARISH, A. J.—Brit. Med. J., 2, 891, 1940.
77. FRASER, D. T.; MCLEAN, D. L.; ORR, M. D.; PLUMMER, H., y WISHART, F. O.—Can. Jour. Pub. Health, 4, 406, 1943.
78. HEIMOFF, L. L.—Milit. Surgeon, 95, 419, 1944.
79. MACDONALDS, H., y MACDONALDS, E. J.—Journ. Inf. Dis., 53, 328, 1933.
80. RAMBAR, A. C.; HOWELL, K.; DENENHOLZ, E.; GALDMAN, M., y STANARD, R.—Journ. Am. Med. Ass., 117, 79, 1941.
81. SAKO, W.; TREUTING, W. L.; WITT, D. B., y NICHAMIN, S. J.—Journ. Am. Med. Ass., 127, 379, 1945.
82. SAUER, L. W.—Amer. Jour. Path., 17, 719, 1941.
83. POWELL, H. M., y JAMIESON, W. A.—Journ. Immunol., 32, 153, 1937.
84. MISHULOW, L.; KLEIN, I. F.; LISS, M. M., y LEIFER, L.—Journ. Immunol., 37, 17, 1939.
85. MISHULOW, L.—Jour. Dis. Child., 62, 1205, 1941.
86. SMITH, L. W.—Amer. J. Dis. Child., 28, 597, 1924.
87. LESLIE, P. H., y GARDNER, A. D.—Journ. Hyg., 31, 423, 1931.
88. LEWIS, J. M.; BAREMBERG, L. H.; GREENSPAN, L., y GREEMBERG, B.—J. Pediat., 17, 585, 1940.
89. KRAEMANN, E.—Deutsch. Med. Wschr., 616, 567, 1941.
90. KRAUS, cit. DE RUDDER (32).
91. KRUEGER, A. P.—J. Inf. Dis., 53, 186, 1933.
92. KENDRICK, P. L.—Amer. J. of Hyg., 38, 193, 1943.
93. BELL, J. A.—Public. Health Rep., 56, 1535, 1941.
94. PERKINS, J. E.; STEBBINS, E. L.; FREEMAN, H.; LEMBUCKE, P. A., y BLUM, B. M.—Amer. Jour. Pub. Health, 32, 63, 1942.
95. DOCH, R.—Beiträge z. Klin. der Tuberk., 88, 936, 1941.
96. OLACH y KESZLER.—Zeit. f. Imm., 101, 332, 1942.
97. FABER, H. K., y MILLER, J. J.—Amer. J. Dis. Child., 60, 1172, 1940.
98. SAUER, cit. SAKO y col. (81).
99. SMITH, W.; ADREWEES, C. H., y LAIDLAW, P. P.—Brit. J. Exp. Path., 16, 291, 1935.
100. SMITH, W.; ADREWEES, C. H., y LAIDLAW, P. P.—Brit. J. Exp. Path., 18, 43, 1937.
101. HORSFALL, F. L.; LENNETTE, E. H., y RICKARD, E. R.—Jour. Exp. Med., 73, 335, 1941.
102. HORSFALL, F. L.; LENNETTE, E. H.; RICKARD, E. R., y HIRST, G. K.—Public. Health Rep., 56, 1863, 1941.
103. BROWN, J. W.; EATON, M. M.; MEIKLEJOHN, G.; LANJE, J., y KERR, W.—Journ. Clin. Invest., 20, 663, 1941.
104. HENLE, W.; HENLE, G., y STOKES, J.—Jour. Immunol., 46, 163, 1943.
105. HIRST, G. K.; RICKARD, E. R.; WHITMAN, L., y HORSFALL, F. L.—Jour. Exp. Med., 75, 495, 1942.
106. HARE, R.; MORGAN, J.; JACKSON, J.; STAMATIS, D. M.—Canadian Jour. Pub. Health., 34, 353, 1943.
107. HIRST, G. K. y col.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 50, 129, 1942.
108. Journ. Am. Med. Ass., 124, 982, 1944.
109. FRANCIS, I., y SALK, J. E.—Science, 96, 499, 1942.
110. FRANCIS, I.; PEARSON, H. E.; SULLIVAN, E. R., y BROWN, P. M.—Amer. Jour. Hyg., 37, 294, 1943.
111. BURNET, F. M.—Med. Jour. of Australia, 1, 385, 1943.
112. MAWSON, J., y SWAN, C.—Med. Jour. of Australia, 1, 394, 1943.
113. EATON, M. D., y MARTIN, W. P.—Public Health Rep., 57, 445, 1942.
114. DOCHEZ, A. R.; MILLS, K. C., y KNEELAND, Y.—Journ. Am. Med. Ass., 110, 177, 1938.
115. SIEGEL, M.; RANDALL, M. G.; HECKER, M. D., y REID, M.—Amer. Jour. Med. Sci., 205, 687, 1943.
116. DIEHL, H. S.; BAKER, A. B., y COWAN, D. W.—Journ. Am. Med. Ass., 115, 593, 1940.
117. COWAN, D. W., y DIEHL, H. S.—Ann. Otol. Rhin. Laryng., 53, 286, 1944.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Sales de oro en la artritis reumatoide.**—Es difícil establecer el valor de un remedio anti-reumático a causa de la variabilidad de las afecciones reumáticas y sus diferencias individuales de curso. FRASER (Ann. Rheum. Dis. 4-71-1945) ha estudiado comparativamente el efecto de la inyección de una sal de oro (miocrisina, solución acuosa de tiomalato sódico y áurico, que contiene 50 por 100 de oro) y de un compuesto inactivo, de aspecto exterior similar al del preparado áurico. El tratamiento consistió en inyecciones semanales, comenzando con dosis de 0,01 g., hasta llegar a la de 0,1 g., que se repetía hasta la cantidad total de un gramo. En varios casos se repitió una serie igual de

inyecciones, después de tres meses. Fueron tratados 110 pacientes con miocrisina y 49 con la sustancia inactiva. La diferencia de resultados fué notable: mejoraron el 82 por 100 de los pacientes tratados con miocrisina y el 45 por 100 de los sometidos a inyecciones testigo. Más demostrativo es el análisis de la intensidad de la mejoría. En los enfermos tratados, la mejoría muy intensa se obtuvo en el 42 por 100, y solamente en 8 por 100 del grupo testigo. Un inconveniente de las sales de oro es la frecuencia de manifestaciones tóxicas, que llegó al 75 por 100 de los casos, aunque generalmente se trataba de manifestaciones cutáneas de escasa gravedad (sólo dos graves dermatitis exfoliantes), las