

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

LOS FUNDAMENTOS DE LA  
INMUNIZACIÓN ACTIVA  
CONTRA LA DIFTERIA

DISCURSO

para la recepción pública del Académico electo

EXCMO. SR. DR. D. JACINTO MEGÍAS Y FERNÁNDEZ

leído el día 21 de febrero de 1951

y contestación del Académico numerario

EXCMO. SR. PROF. D. GREGORIO MARAÑÓN Y POSADILLO



LOS FUNDAMENTOS DE LA INMUNIZACION  
ACTIVA CONTRA LA DIFTERIA

INSTITUTO DE ESPAÑA  
REAL ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

LOS FUNDAMENTOS DE LA  
INMUNIZACION ACTIVA  
CONTRA LA DIFTERIA

DISCURSO

para la recepción pública del Académico electo

EXCMO. SR. DR. D. JACINTO MEGÍAS Y FERNÁNDEZ

leído el día 21 de febrero de 1951

y contestación del Académico numerario

EXCMO. SR. PROF. D. GREGORIO MARAÑÓN Y POSADILLO



SEÑORES ACADÉMICOS.

SEÑORAS Y SEÑORES:

Siempre hemos recelado de las autocriticas, y como autocrítica viene a ser la explícita negación de los méritos propios, para no incurrir en inconsecuencia, séanos permitido, invocando que «lo que eres, eso eres», someternos al juicio de esta corporación, sin ahondar en por qué fuimos elegidos para ocupar un puesto en la Real Academia de Medicina. Nos parece más noble entregarnos al agradecimiento y agradecer con toda profundidad. Con ello siempre seremos justos, y en esta ocasión de un modo muy singular, porque venimos a esta Academia con el asenso de todos sus miembros; circunstancia que entraña una grave responsabilidad para nosotros y que nos produce un cierto agobio, pero que también nos lleva a experimentar ese algo indescriptible que constituye la satisfacción íntima.

En los momentos solemnes de la vida, después de la reacción emotiva suscitada por una gran merced y cuando ya entramos en el remanso de la meditación, miramos, inevitablemente, al pasado, y siempre damos con alguien que nos llevó de la mano para transponer el umbral del triunfo. Así, nosotros, en la hora presente, volvemos los ojos a un hombre de ciencia, que fué elegido también por esta corporación y que no llegó a leer su discurso de ingreso, porque, estando escribiéndole, vaciló su pulso como primera manifestación de la prematura esclerosis que nos privó del maestro insuperable. Este hombre fué LLORENTE. Por él me habéis elegido, ya que toda mi labor ha sido solamente un reflejo de la suya.

Y una vez entregados a la placidez melancólica de los recuerdos, y siguiendo la ruta de los afectos, no podemos por menos de citar al hermano desaparecido, que hasta 1932 compartió con nosotros la misión que nos encomendó LLORENTE.

Aunque no sea protocolario aludir en el discurso de ingreso a quién ha de contestarnos, bien puede sernos concedida esta licen-

cia, dada la actitud benevolente que nos está dispensando la Academia, para satisfacer nuestro impulso de decir que la disertación que nos espera, no ha de constituir sólo para nosotros lo que llamamos fiesta mayor del espíritu, porque a todos los aquí congregados nos alcanza, con el deleite de la inconfundible palabra del maestro, el orgullo de que Marañón nos pertenezca.

\* \* \*

Venimos a ocupar el lugar que prestigió el doctor don Nicasio MARISCAL. De él se han hecho comentarios brillantes, y de su significación se han publicado trabajos que hacen innecesario decir nada tendente a dar relieve a la vida fecunda de nuestro antecesor. Pero al imperativo de la norma se une la complacencia nuestra de recordarle, en homenaje de bien sentida admiración.

El doctor MARISCAL fué un ejemplo en nuestra profesión. No es difícil encontrar hombres buenos, ni médicos profundamente conocedores de la patología, ni estudiosos versados en las disciplinas humanísticas, ni buenos escritores; lo difícil es hallar quién reúna todas estas dotes. Y éste ha sido el caso del insigne académico, del que pudo envanecerse el Instituto de España.

Durante el lustro siguiente a la terminación de los estudios universitarios, se enfrentó con la dureza del ejercicio de la medicina rural; primero, en Ibdes, y luego, en Ateca, y acaso, entonces, en su retorno a la tierra aragonesa que le vió nacer, esta tierra recia que nos dió a CAJAL y que simboliza la Hispanidad, acarició la idea de reivindicar a Miguel Servet, con la devoción que lo hizo MARISCAL siendo ya septuagenario.

Después, se impuso la conquista del puesto relevante en Madrid, y triunfó, destacándose en la clínica y dedicando preferente atención a la higiene. Su libro *La Higiene de la Inteligencia* tuvo la acogida elogiosa que merecía.

Le atrajo siempre el ambiente que tuviera contenido científico y continente literario, porque amaba la verdad pero estaba enamorado de la belleza, y por eso se evadía de su trabajo técnico del laboratorio del Instituto Nacional de Toxicología, que dirigió, y acudía a los corrillos del Ateneo, al que envolvía, en los buenos tiempos de Don Nicasio, ese romanticismo, un poco violento, que agrupó tantos valores de solera depurada; y en aquellos corrillos se mezclaba MARISCAL, con su ciencia de escuchar y su arte de decir, o se deslizaba para bucear en los volúmenes amarillosos que

le ofrecía la bien nutrida biblioteca de aquel centro, en el que llegó a singularizarse como presidente de sección.

La vida del doctor MARISCAL como académico no será nunca bien agradecida. Por poco que reflexionemos sobre lo que significó su tarea dirigiendo la *Biblioteca Clásica de la Medicina Española*, que con *El libro de la Peste*, de MERCADO, inauguró nuestro antecesor en 1921, llegaremos a comprender que la iniciativa de CORTEZO, tan llena de acierto como correspondía a su agudeza intelectual, consagró a MARISCAL, quien contribuyó a salvar, para la posteridad médica, muchos valores españoles desconocidos. A esta labor de reivindicación de figuras médicas hispánicas ignoradas por la gran masa que no puede atender al esparcimiento, oreándose con lecturas que no sean las informaciones del fárrago abrumador de las adquisiciones de última hora, MARISCAL ha entregado, acaso, lo mejor de su vida. A esta clase de aportaciones pertenece la monografía *Relaciones históricas de la Medicina Española con la Italiana* y el trabajo *Participación que tuvieron los médicos españoles en el descubrimiento de la circulación de la sangre*, estudio, este último, que goza de nuestra preferencia, porque en él, además del afán de gloria para un español y de una acabada labor de investigación histórica, dentro de un cuadro de acentuado patetismo, sólo logrado por los escritores de verdadero temple artístico, alienta la ternura de un hombre, nuestro MARISCAL, que nos cautivó, en gran medida, por ser esencialmente bueno.

Así, pues, en la vida del doctor MARISCAL se encuentran varios aspectos referentes a su labor. En todos ellos, como hombre de gran talento, dejó la huella del buen recuerdo. Se le ha considerado como médico, como historiador, como filósofo y como humanista. Nosotros creemos que fué una sola cosa: médico; porque las distintas facetas que sus biógrafos puedan considerar, tienen, todas ellas, el mismo fondo de encendido amor por la Medicina. Estaba formado, es cierto, en la escuela de los humanistas; sentía el arte y la poesía; le atraía la obra de los antepasados; gustaba de adentrarse en la honda meditación que conduce al sentido filosófico; pero, repetimos, de todo lo que supo y de todo lo que sintió, hizo entrega absoluta a la Medicina, pues hasta en su ansia de inmanencia, angustia inseparable del médico, porque a diario tiene ocasión de recordar su ocaso y a la que MARAÑÓN atribuye la frecuente pasión artística de nosotros, los médicos, que nos acercamos a la Belleza como única fuente de perennidad; hasta en este noble aspecto de su vida, MARISCAL mide sus fuerzas, compulsiva-

sus aptitudes y hace lo que puede por la Medicina patria, diciendo, al comienzo de una de sus obras, con toda sencillez: «No a todos es dable hacer grandes cosas en este mundo, y aquel que no se resigna a que su nombre quede formando parte del montón del anónimo de los humanos, aquel que desee ser útil de un modo u otro a su Patria, tiene siempre un medio a su disposición: narrar las proezas, los rasgos de heroísmo o de talento de sus compatriotas, y de este modo lo que no pueda valer por sí propio, lo valdrá por aquellos cuyos grandes hechos ponga especial cuidado en recordar». Y nuestro antecesor en la Academia, humildemente, investiga, narra y da vigor a la obra ingente de los españoles que fueron hitos en la medicina española del pasado.

Convendremos, finalmente, en que no es frecuente el hallazgo de tantas excelentes cualidades como dieron relieve a la vida larga y gloriosa de nuestro anterior secretario perpetuo de la Real Academia de Medicina, de perdurable memoria para todos.

## LOS FUNDAMENTOS DE LA INMUNIZACIÓN ACTIVA CONTRA LA DIFTERIA

Hemos asistido a cuatro períodos trascendentales de la terapéutica antiinfecciosa: el primero, integrado por la sueroterapia y la vacunoterapia; el segundo, por la quimioterapia de EHRLICH; el tercero, por la terapia bacteriostática, y el cuarto, constituido por la reciente adquisición de los antibióticos.

Podríamos habernos entregado a esa sensación, algo depresiva y algo impregnada de nostalgia, que nos amenaza cuando vemos zozobrar ideas y recursos otrora triunfantes; sobre todo cuando éstos casi los hemos visto nacer y llegamos a creer que ellos, sólo por virtud del perfeccionamiento, iban a resolver todos los problemas que erizaban el estudio de la terapia de las infecciones. Hemos vivido el auge de la sueroterapia y de los remedios, en general, basados en fenómenos de inmunidad, y después, cuando el acervo de los fármacos se enriqueció con las conquistas de DOMAGK y toda la pléyade de continuadores, y más tarde, con las de FLEMMING, WAKSMAN y los que han proseguido sus pasos, podría haberse sumado, al natural movimiento admirativo, ese sentimiento de que hablábamos antes, del espíritu en suspenso al enfrentarse con lo que periclitaba. Pero esta actitud, nacida del sentimiento, hemos de reconocer que hubiera sido inadecuada, porque ya ha transcurrido el cuarto de siglo de las primigenias adquisiciones inmunológicas, plazo que exigió PASTEUR a una idea para que no se enmoheciera, y porque, además, lo útil, lo verdaderamente útil de la terapia inmunizante, sigue en pie. En efecto, ¿podía ningún médico ufanarse de emplear el suero antiestreptocócico seguro de que actuaba con eficacia? ¿Acaso la melitococia se vencía con el suero específico? ¿Era, por ventura, satisfactorio el tanto por ciento de sanados con el suero obtenido mediante el diplococo de WEICHELBAUM? ¿No estábamos, ciertamente, defraudados de la acción de la sueroterapia neumocócica que obligaba al engorroso diagnóstico de la variedad de germen para obrar con preparaciones monovalentes y con el máximo de especificidad de tipo, crean-

do un recurso ciertamente complicado? Por el contrario, la suero-terapia antidiftérica y la misma antitetánica, se impusieron y continúan siendo de una utilidad indiscutible. Útil es también la suero-terapia antigangrenosa y la anticarbuncosa, y la colaboración que prestan, a estos medios séricos, los modernos antibióticos, no merma, todavía, la eficacia de aquellos productos; y en la inmunoterapia activa, ni los bacteriostáticos ni los antibióticos, han logrado otra cosa que actuar en los períodos agudos; pero allí donde la vacunoterapia se acreditó, hoy, a pesar de toda la legión de fármacos ajena a ella, sigue impuesta por derecho propio como medicación de fondo.

Ocurrió con la inmunoterapia en sus años de boga, lo mismo que estamos presenciando con los bacteriostáticos y antibióticos. Todo nuevo remedio tiene su brote eruptivo en forma de una sugestión intensa y extensa. De no ser así no tendría explicación que cuando aparece un fármaco, su éxito sea excelente y sólo con el transcurso de la experiencia se vea empañado el brillo deslumbrante que tuvo al nacer. Así, tras de la complacencia con que fueron recibidos bacteriostáticos y antibióticos, han surgido observaciones que obligan al empleo racional dentro de los límites de una precisa indicación. Ha sido un escollo de gran importancia el hecho de la resistencia que adquieren ciertas bacterias originariamente atacables, no ya en perjuicio del paciente, sino de la colectividad ulteriormente atacada por los gérmenes de tales enfermos; gérmenes que llevarían, como herencia, una virtud para su defensa propia que es nefasta para la especie humana, a la que hemos de defender. Es sabido que en Inglaterra se observó un aumento del 24 por 100 de la penicilinoresistencia del estafilococo, que BARBER y su colaborador no dudan en atribuir al extenso empleo del antibiótico. Parecido fenómeno se observa con la infección neisseriana y con algunos otros procesos infecciosos.

Han surgido, además, otros problemas importantes a este respecto. Se ha visto que, a veces, el germen patógeno no es que sea resistente, sino que medra en presencia de la estreptomycin, lo que ocurre con determinadas cepas de meningococos, estafilococos, b. de FRIEDLANDER y otros. También parece probado que la antibiótico-resistencia pueda conducir a la resistencia bacteriostática.

Por otra parte, se han publicado casos, por APPELBAUM y LEFF, de infecciones originadas por agentes de la flora intestinal, como el *aerógenes* y el *coli*, como consecuencia de un tratamiento peni-

cilínico de la neumonía y casos descritos por ELKELES, de meningitis colibacilares surgidas después del tratamiento quimioterápico de infecciones meníngeas, ocasionadas primitivamente por el PFEIFFER.

Es, finalmente, digno de tenerse en cuenta, que si bien la acción sinérgica de ciertos antibióticos y bacteriostáticos, tiene indicaciones precisas, no pueden éstas generalizarse caprichosamente, ya que alguna de tales asociaciones puede ser de efectos antagónicos. Por todo lo expuesto, se advierte que los recursos actuales antiinfecciosos, trascendentales y admirables, no constituyen medios aplicables en todos los casos, sin tener en cuenta pormenores farmacológicos, cuyo desconocimiento puede invalidar la eficacia o desvirtuar los fines curativos, convirtiéndolos, a veces, en factores contraproducentes; precisando, como en toda cuestión médica, huir de la rigidez formularia y adentrarse en lo que tiene nuestra ciencia de intrincado y difícil.

Nuestra atención se ha dirigido al sector inmunológico de la farmacología, que ha sido el objeto de nuestras actividades en los años risueños de los primeros pasos en el laboratorio, para elegir el tema de nuestro discurso y, concretamente, a la materia que dió motivo a nuestro maestro, LLORENTE, para entregarse a su obra de apostolado: la difteria; pero no desde el punto de vista que él la trató; la inmunización pasiva, única fase conocida a fondo en sus días, sino en el aspecto profiláctico por la inmunización activa, metodizada por BEHRING en 1913.

No nos proponemos hacer un resumen del asunto desde todos los puntos de vista. Creemos de más interés ocuparnos en la parte fundamental del tema, cuyo conocimiento aclara muchos extremos oscuros en la práctica, procurando basarnos en la propia experiencia biológica y clínica, ya que la aportación de la escuela llorentiana al estudio de la vacunación antidiftérica ha tenido, con la prioridad en los distintos pormenores de su complejo contenido, una densidad de considerable significación.

#### LOS HECHOS ORIGINARIOS DE LA IN- MUNIZACION ACTIVA ANTIDIFTERICA

Si cada país hiciera justicia a los investigadores foráneos, sería superfluo, muchas veces, insistir en nombrar a los descubridores destacados; mas como no siempre se procede en el sentido indi-

cado, hemos de reiterar citas de figuras cumbres que estamos en el deber de no entregarlas al olvido.

La figura de LOEFFLER es universal, porque dió el nombre al bacilo de la difteria; las de BEHRING y KITASATO están más cons- treñidas al círculo de los especializados, y, sin embargo, la apor- tación de ambos representa la piedra fundamental de la inmuni- zación antidiftérica, tanto pasiva como activa. En efecto, BEHRING y KITASATO (1890) descubrieron la antitoxina diftérica, y BE- HRING (1913) metodizó el empleo de la mezcla de toxina y anti- toxina, base de la vacunación antidiftérica. Veintiún años antes, en colaboración con WERNICKE, había empleado la misma asocia- ción para inmunizar a los animales. Después de 1913, la escuela americana, presidida por el entusiasmo de PARK y ZINGHER, di- fundió la vacunación mediante este recurso. Las mezclas que se emplearon fueron subneutras (vacunas de BEHRING, PARK y ZIN- GHER), débilmente antitóxicas (vacunas de BLUM y BIEBER), y acen- tuadamente antitóxicas (vacunas de LOEWENSTEIN, RANAULT y P. LEVY). Estas vacunas viraban la reacción de SCHICK, de positiva a negativa, en el 80 al 90 por 100 de los casos y en plazos oscilantes entre uno y seis meses.

*La era anatoxínica.*—Hace veintisiete años, exactamente el 10 de diciembre de 1923, Roux comunicó, en nombre de RAMON, a la Academia de Ciencias de París, la obtención de un producto, procedente de la toxina diftérica, como resultado de someter ésta a la acción de cierta cantidad de formaldehído y de determinada temperatura, y que tenía estas propiedades:

- a) Aptitud floculante en presencia de la antitoxina especí- fica.
- b) Pérdida de la acción tóxica.
- c) Propiedad inmunizante para la intoxicación diftérica, de- mostrable en los animales de experimentación.

Existen precedentes de estos hallazgos: modificación por el calor (65°-70°) de la toxina, que fué el procedimiento empleado por KARL FRAENKEL, en 1890, para inmunizar a los animales; ac- ción atenuadora de ciertos cuerpos químicos sobre las toxinas dif- térica y tetánica, método que en 1907 utilizó ANDERSON, sirvién- dose del formol, que agregaba a dichas toxinas, en proporción del tres al cinco por ciento y que las hacía inocuas para el caballo, y método que también emplearon GLENNY y SÜDMERSEN en 1921, en ensayos inmunizantes en el cobayo, así como GLENNY y HOP- KINS en 1923, para utilizar la toxina, modificada por este procedi-

miento, asociada a la toxina activa, pensando todavía en la nece- sidad de no prescindir de la toxina genuina; modificación de la toxina tetánica por el formol, utilizada por LOEWENSTEIN, EISLER y SILVERSTEIN, en 1921; finalmente, se conocía la acción modifica- dora del iodo (BEHRING, recurrió al tricloruro de iodo, y ROUX y MARTIN, al líquido de GRAM), cuyo medio se empleaba para iniciar la inmunización de los caballos, con objeto de obtener el suero an- tidiftérico.

Todo esto lo reconoce RAMON, quien recuerda, además, las apor- taciones de SALKOWKI (1890), de GLENNY (1904) y de LOEWENSTEIN (1904); pero el ilustre veterinario francés hace hincapié en que todos los intentos que precedieron a sus trabajos no permitieron la obtención de un antígeno, verdaderamente inocuo, utilizable en la especie humana. Y esto es cierto, como lo es que tales in- tentos no constituyeron una adquisición sistematizada y firme, y que fuera universalmente aceptada, como lo ha sido la ana- toxina. Prueba de todo esto es que los trabajos anteriores a RA- MON no habían conducido a nada práctico y que, en virtud de di- chos trabajos, se impuso el producto inmunizante de referencia, tanto para inmunizar a los animales donantes de suero como para inmunizar a los humanos, permitiendo que la vacunación anti- diftérica entrara en un período de prosperidad. Porque las mez- clas eran esto: mezclas, e importaba seriamente operar con cuer- pos que constituyeran combinaciones, ya que la reversibilidad de las primeras vacunas originó fenómenos graves de intoxi- cación.

Es, pues, de justicia asociar el nombre de RAMON al verdade- ro auge de la inmunización antidiftérica activa y proclamar que su anatoxina es hoy la materia prima, el substrato de la vacuna contra la difteria, obtenida en todos los laboratorios del mundo.

#### ¿ANATOXINA O TOXOIDE?

Clama RAMON contra el empleo del vocablo «toxoides» por par- te de Alemania y de los países anglosajones, en sustitución de su neologismo «anatoxina». En rigor, EHRLICH denominó toxoide a la toxina modificada, que no constituye una entidad verdadera. El toxoide de EHRLICH es una toxina degenerada cuyo grupo to- xóforo está modificado y no actúa, aun cuando el aptóforo permanezca en condiciones de neutralizar la antitoxina. Pero el toxoi-



de de EHRLICH es inactivo inmunológicamente y, por tanto, no despierta la antitoxinogénesis. La anatoxina, por lo contrario, inmuniza.

RAMÓN está en lo cierto desde el punto de vista puramente científico. Sin embargo, en la práctica la acepción pura del vocablo toxoide apenas cuenta, y, en cambio, la palabra «anatoxina», de indiscutible propiedad lingüística, se presta a confusión con el vocablo «antitoxina»; y es innegable que siempre debe darse la preferencia a lo que redunde en beneficio de la claridad. Harto sobrecargada está nuestra ciencia de palabras que se prestan a la confusión; por esto hemos, por fuerza, de inclinarnos a aceptar los vocablos que imponga la mayoría. Y de esto que decimos, todos tenemos experiencia. Por ejemplo, en el capítulo de la hipersensibilidad no estaría de más una revisión seguida de una poda, sin piedad, en el intrincado ramaje que oscurece a los ojos del principiante una de las partes más interesantes de la patología.

Un mérito indiscutible de RAMÓN es el de haber sistematizado, dotándole de sabor práctico, el fenómeno de la floculación, cuyos antecedentes arrancan de los trabajos de KRAUS, acerca de la precipitación de los filtrados de cultivos bacterianos puestos en contacto con los antisueros específicos; de las observaciones de DANYSZ (1902) sobre la ricina y el suero antirricínico; de los estudios de CALMETTE y MASSOL (1909) referentes al suero antiponzoñoso y de las aportaciones de NICOLLE, DEBAINS y CÉSARI (1919) sobre los sueros antidiftérico y antitetánico. Hasta RAMÓN, no se sacó de estos hallazgos el partido que después ha sido posible obtener, poniendo a disposición de los serólogos un procedimiento rápido, fácil y seguro para medir las toxinas, las anatoxinas y las antitoxinas, basado en la apreciación de la «floculación inicial» como factor determinante de la exacta neutralización de los factores antagónicos que intervienen en esta reacción de antígeno-anticuerpo.

#### LA ANATOXINA SIMPLE EN LA CLÍNICA.

##### EL VALOR DE LOS ANTÍGENOS

Los primeros trabajos clínicos se publicaron por MARTIN (1924), DARRÉ, LOISEAU y LAFFAILLE (1924) y ROUBINOVITCH y ZOELLER (1924). Después fueron legión los que, ganados por la inocuidad del producto, emplearon la anatoxina, destacándose PARK y ZING-

HER, de Nueva York, tan versados en el método de las mezclas; y por doquier (Bélgica, Alemania, Suiza, etc.), los inmunólogos aceptaron el substrato inmunizante de RAMÓN.

En un principio se empleó la anatoxina inyectando, con ocho días de intervalo, dos dosis: una de medio centímetro cúbico y otra de uno. La inmunidad se instalaba en menos tiempo que empleando el procedimiento de las mezclas; a veces, con una sola inyección de medio centímetro cúbico. En otros sujetos era necesario administrar dos inyecciones o más para conseguir la inmunidad. Casi todos los autores coincidían en que tres inyecciones, *debidamente espaciadas*, inmunizaban en un plazo de una a seis semanas a muy cerca del 100 por 100 de los vacunados.

La duración de los intervalos se modificó pronto, en el sentido de hacerlos amplios. Dijo ZOELLER que dos inyecciones muy próximas rendían poco más que una sola, debiéndolas separar por períodos de tres semanas. Hagamos constar que por aquel entonces se empleaban antígenos de muy escaso poder floculante (10 a 12 unidades).

#### PRIMERA APORTACIÓN ESPAÑOLA A LA OBTENCIÓN Y EMPLEO, EN LA ESPECIE HUMANA, DE LA ANTITOXINA DE RAMÓN

En el año 1926, dimos a conocer, desde la Academia Médico-Quirúrgica, nuestros estudios acerca de la anatoxina diftérica, cuyo producto fuimos los primeros en obtener en nuestra patria, teniendo también la prioridad en aplicarle para la obtención del suero específico y para la profilaxia activa infantil. A este último respecto, operamos sólo con receptibles y en número de 112. Les administramos tres inyecciones de una anatoxina con 17 unidades floculantes: 1.<sup>a</sup>, de 0,5 c. c.; 2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup>, de 1 c. c. Administramos, por tanto, 42,5 unidades floculantes. Los intervalos fueron de dieciocho días entre la primera y la segunda y de veintiuno entre la segunda y la tercera. A los dos meses de la tercera inyección, obtuvimos los siguientes resultados: niños de cinco a once años, 100 por 100 de reacciones de Schick negativas; niños de once a quince, 78,94 por 100; niños de cinco a dieciséis años, 96,84 por 100.

ULTERIORES APORTACIONES DE NUESTRA  
ESCUELA AL ESTUDIO DE LA APLICACIÓN  
DE LA VACUNA DE RAMON

En el año 1928, nuestro colaborador MORENO DE VEGA, corresponsal de esta Academia, os trajo una comunicación, fruto de la experiencia de 800 vacunados. Se dedujo de dicho estudio, realizado durante un período de dos años, que en seis a ocho semanas era factible convertir en schick-negativos al 98 por 100 de los individuos schick-positivos, mediante tres inyecciones (una de medio centímetro cúbico y dos de 1 c. c., separadas por plazos de quince a dieciocho días), siendo así que con el procedimiento de las mezclas se conseguía del 80 al 90 por 100 de virajes de la reacción de Schick mediante tres inyecciones también, pero necesi-tándose plazos de uno a seis meses. La anatoxina empleada contenía 20-25 u. f. por c. c.

RINOVACUNACIÓN ANTIDIFTÉRICA

A raíz de propugnar RAMON y ZOELLER la rinovacunación anti-diftérica, nos ocupamos en su estudio, y en abril de 1928 presenté nuestro colaborador a esta Academia los resultados obtenidos.

Este procedimiento obraría por el mismo mecanismo que interviene en la génesis de la inmunización oculta contra la difte-ria, puesto que a nivel de la rino-faringe y de la faringe oral es donde se encuentra, con frecuencia, el bacilo diftérico, siendo tam-bién positivo este hallazgo en la rino-faringe de los caballos por-tadores de antitoxina natural en su sangre.

Empleamos en aquellos trabajos anatoxina sin concentrar, de 20 a 25 unidades por c. c., mediante instilaciones cotidianas (cua-tro gotas en cada fosa nasal) durante dos períodos de ocho días, con un intervalo de la misma duración. Al término de una se-mana de la última instilación, practicamos la reacción de Schick, obteniendo, en el 90 por 100 de los casos, una gran atenuación de la prueba, pero no su anulación completa. Sin embargo, insistiend-o con una tercera serie de aplicaciones, conseguimos el mismo tanto por ciento de virajes que con la anatoxina inyectada y en un plazo de cuarenta y ocho días. Un aplazamiento de la práctica de la reacción de Schick tras de las dos primeras series de insti-

laciones, hubiera mejorado nuestra estadística, pero nuestras ideas eran entonces distintas a las que hoy presiden nuestra conducta.

Este procedimiento es engorroso y le consideramos, en aquel tiempo, como de excepción y para ser empleado cuando por todos los medios había que evitar todo fenómeno de reacción de los va-cunados.

PODER FLOCULANTE DE LOS ANTÍGENOS

Cuando se descubrió la anatoxina, los procedimientos que em-pleábamos para obtener las toxinas sólo nos permitían conseguir antígenos, por lo general, con 12 a 17 unidades. Con posterioridad se consiguieron anatoxinas con 20, 30, 40 y más unidades; pero los primeros resultados se obtuvieron con vacunas dotadas de un bajo contenido de unidades floculantes, y con esta pobreza antigénica se acreditó el remedio vacunante de RAMON, tanto en Francia como fuera de Francia; nuestros primeros trabajos, que se vieron coronados por resultados excelentes en cuanto a los efec-tos que pudiéramos llamar inmediatos, se llevaron a cabo con anti-genos de escasa dotación floculante.

Ha acontecido, con éste, como con tantos otros fármacos con los que se ha seguido una trayectoria ascendente vertiginosa, in-crementando, a veces con exageración, la riqueza de unidades o de substrato activo. Se fijó, no obstante, por RAMON, la dosis total de 90 unidades como suma de todas las inyecciones aplicadas. Pero el inmunólogo sabe bien que unos sujetos necesitan poco antígeno, y otros mucho; del mismo modo que unos organismos requieren más tiempo que otros para inmunizarse; y en virtud de esto, hay que adoptar un criterio que convenga a los indivi-duos más refractarios. Por esto, siempre hemos creído de suma utilidad recordar algunos hechos biológicos que, refiriéndose a la patogenia de la difteria, atañen de cerca a la inmunización activa contra este proceso.

HECHOS DE LA PATOGENIA DE LA DIFTERIA

RELACIONADOS CON LA INMUNIZACIÓN

ACTIVA CONTRA DICHA ENFERMEDAD

Cada infección tiene su fisonomía. La difteria, mejor estudia-da que otras enfermedades infecciosas, ofrece aspectos que no per-miten aseveraciones radicales. En rigor, en mayor o menor gra-

do, esto es común a todo proceso patológico que se analiza a conciencia. Se ha dicho que el sarampión, a pesar de desconocerse el agente causal, nos ofrece particularidades más en armonía con la generalización, conduciendo a principios casi matemáticos, porque su período de incubación es preciso; la inmunidad que presta, firme; y su prevención es positiva, sirviéndose del suero de convalecientes, de la globulina placentaria o de la globulina gamma. Nada de esto acontecería con la difteria, no obstante conocerse su agente causal, el veneno que explica lo más significativo de su acción y el anticuerpo neutralizante de tal veneno. El índice de contagiosidad de la difteria (1-10 por 100) es pequeño con relación al del sarampión (95 por 100). La difteria es una infección facultativa, y esto es ya un anticipo de la oscuridad que, forzosamente, ha de encontrarse en su estudio, siendo así que el bacilo de LOEFFLER se encuentra, como huésped, en muchos sujetos que no padecen la enfermedad. Pero es innegable, asimismo, que la exactitud de muchos aspectos del sarampión dejaría de existir si conociéramos su agente causal y demostraríamos su presencia de un modo satisfactorio.

La dificultad para inmunizarse contra la difteria no puede sorprendernos desde el punto y hora que la enfermedad se puede padecer más de una vez y más de dos. Proceso infeccioso que no despierta una inmunidad firme, está condenado a que su remedio profiláctico activo actúe de modo que exija una reiteración y una vigilancia que compliquen la función sanitaria.

De los escépticos en materia médica debemos desconfiar, pero no tanto que no tomemos en consideración sus argumentos. FRIEDBERGER, cuyo espíritu crítico es tan agudo, ha esgrimido numerosos hechos en contra de las ideas fundamentales que teníamos como sillares del capítulo de la inmunización antidiftérica, en sus dos aspectos: activo y pasivo. No hemos de seguirle en todo, ni es éste el lugar de entrar a fondo en la discusión sobre lo que dijo, en 1931, el director del Instituto de Higiene y Sanidad de Berlín. Ahora bien, la invocación que hizo del proceso de maduración fisiológica, estudiado por HIRZFELD, y la mención de sujetos schick-negativos en Groenlandia y oeste de Africa, poniendo en evidencia la existencia de antitoxina en individuos residentes en lugares vírgenes de todo contacto con el bacilo de LOEFFLER, no cabe duda que obliga a meditar sobre la licitud de generalizar la significación del contacto, más o menos circunstancial, con el antígeno diftérico, en cuanto al origen de la inmunización por

infecciones ocultas. No obstante, si es cierto que por virtud de la maduración fisiológica, aparecen hemolisinas anticarnero en el hombre sin previa impregnación por el antígeno específico, no podemos negar tampoco la posible exaltación de un fenómeno fisiológico, ni menos que no siendo constante la presencia de suficiente proporción de antitoxina como consecuencia de la maduración, ya que tenemos buena prueba de ello en el estudio de la difterino-reacción en el adulto, carezca de sentido la importancia que concedemos a la antitoxina circulante o actual y a la aptitud generadora de ella.

En el conflicto entablado entre agente causal y organismo parasitado, se considera, lógicamente, que la enfermedad depende de cualidades particulares de uno y otro. Hay, pues, que considerar el agente causal y la disposición del parasitado. El primero, muy estudiado, ofrece muchos puntos oscuros todavía. Influye la virulencia, la capacidad toxigénica y también la cantidad de gérmenes. Todo esto es muy conocido. También lo es que la capacidad toxigénica no es uniforme en el tiempo. Cuando observamos que cepas bien catalogadas, puestas en idénticas condiciones de cultivo líquido para producir el antígeno inmunizante, ofrecen fluctuaciones toxigenéticas en virtud de una mutación bacteriana, y cuando la experiencia acusa a la fase O de ser mala formadora (trabajos de D'ANTONA), en contraposición con lo que suele acontecer con otros gérmenes, cuyas fases R son las degeneradas, no podemos por menos de tener que aceptar oscilaciones patógenas del agente causal en el organismo humano que nos son totalmente desconocidas y cuyo conocimiento nos haría transparentes muchos hechos inexplicables. La disposición del sujeto ofrece hechos no menos curiosos. Fundamentalmente la disposición estaría vinculada a la antitoxina. Como es el anticuerpo conocido y valorable en la difteria, a él se le han atribuido todas las virtudes taumatúrgicas; y por creerlo así ciegamente, se han manifestado los detractores negándole toda significación. Seguramente intervienen otros anticuerpos, aún agazapados en el misterio. Si una cierta porción de antitoxina, capaz de hacer negativa la reacción de SCHICK, puede coincidir, aunque no sea un hecho frecuente, con una *afección*, y, a veces, con una reacción positiva, se aprecia un estado refractario, hay que admitir la existencia de otros anticuerpos desconocidos o una actitud especial del organismo. El famoso factor X encubriría seguramente muchos factores, bajo su aparente singularidad.

Es muy oscuro todo lo que afecta a la antigenicidad de los gérmenes; y son tantos los hechos aislados referentes a los factores que influyen sobre aquélla, que es atrevido tratar de sentar bases firmes. Por ejemplo, FROBISHER y ELAINE L. UPDYKE, de Baltimor, en el año 1947 (*Jour. Bact.*), observaron que la inyección al conejo de bacilos diftéricos *avirulentos* y *vivos*, cultivados en un medio preparado con carne fresca de cerdo, protege, parcial o totalmente, contra los bacilos *virulentos* y *vivos*; pero si se prescinde del medio de cultivo expresado, la protección no se verifica.

Hemos recordado algunos extremos referentes al germen en el proceso de la inmunización. El otro factor, el *terreno*, da materia para aportar datos innumerables, puesto que está integrado por la *predisposición* y la *herencia*.

Se ha intentado la biometría de la inmunidad diftérica. Esto afecta a la reacción de Schick, que su autor dió a conocer en 1910, a las pruebas similares dérmicas ulteriormente propuestas y a la medición directa de la antitoxina circulante.

La inyección intradérmica de 1/50 de mm., seguida de reacción local, sería signo de indefensión, y la falta de reacción local, signo de defensa. Este criterio dogmático se lee todavía en obras meritísimas de patología, pero no puede sostenerse. La frontera entre uno y otro signo de la reacción de Schick, que estaría representado por 1/30 (= 0,033) de unidad antitóxica, según quedó sentado en un principio, no se acepta desde BEHRING hasta los inmunólogos de nuestros días. BEHRING fijó el límite en cifras oscilantes entre 0,01 y 0,05, y KLEINSCHMIDT y VIREECK en 0,05, como índice de protección contra las infecciones de actividad media. La dosis tóxica fué elevada por ZINGHER a 1/40 de mm.

Pronto se vió que había schick-negativos que enfermaban, y se invocó la virulencia del germen o su filiación (*c. gravis*), pero tales casos eran raros y en su mayoría evolucionaban favorablemente. Otras observaciones demostraban negatividad de la r de Schick con menos de 1/30 de u. (MEERSSEMAN y RENARD) y a veces con menos de 1/100 (RÖMER y LEVY). En cambio, se observó que el signo positivo podía coincidir con 1/10-1/5 de u. Debe tenerse en cuenta la diferencia en los resultados según la técnica que se emplee (RÖMER o JENSEN), así como según las aptitudes especiales de los animales de experimentación (cobayos y conejos). No puede tampoco olvidarse la idiosincrasia dérmica capaz de falsear los resultados de las intradermorreacciones;

en unos casos, por exceso de susceptibilidad, tan exquisita a veces, que es posible que se produzcan eritemas persistentes y hasta pápulas de más de un centímetro de diámetro, simplemente por el agua destilada o la solución salina (trabajos de KREIS y RENAUULT); en otros casos, por hiposensibilidad, como acontece en recién nacidos y sujetos debilitados que dan pruebas de schick-negativas aun careciendo de la cantidad de antitoxina requerida habitualmente para arrojar este resultado. No hemos, sin embargo, de insistir sobre este punto aquí, puesto que le abordaremos más adelante.

De vez en vez, se insiste en la inmunización de mecanismo antibacteriano. Lo hizo WASSERMANN, y nuestro MURILLO, en sus experiencias demostrativas de lo que él denominó *plasmonecrosina*, marcó un camino que no fué seguido por los biólogos de entonces. Hace pocos años, O'MEARA ha publicado trabajos que recuerdan los de nuestro compatriota. Para O'MEARA la toxicidad diftérica máxima estaría integrada por la suma de la exotoxina y de un factor endobacteriano. La primera, genérica, evidenciable en los cultivos líquidos de la cepa W-8; el segundo, específico, obtenido de las cepas de *b. gravis*. Además, O'MEARA triunfa en unos cuantos casos de formas malignas de difteria con el empleo de un suero antitóxico y antibacteriano obtenido del caballo inmunizado con toxina W-8 y cuerpos bacterianos de cepas de *b. gravis*.

Estas cuestiones nos interesan desde el punto de vista de la inmunización activa.

Aun cuando SORDELLI y sus colaboradores han demostrado, experimentalmente, que «los sueros antimicrobianos tienen una actividad particular que hace a la antitoxina más efectiva contra la infección experimental», deduciendo que la inmunidad puede ser *antitóxica* y *antimicrobiana*, experimentalmente se ha fracasado siempre en el intento de crear el estado refractario con el empleo de los antígenos microbianos. Fracasaron DEBRÉ, RAMON y THIROLOIX (1931), y en 1944 tampoco consiguieron resultados concluyentes ORSKOW, KRAG ANDERSEN y POULSEN. E, igualmente, las muy recientes aportaciones de INGA SCHEIBEL han venido en apoyo del éxito negativo de las vacunas microbianas (*The British Journal of Experimental Pathology*, V-XXXI, p. 442, 1950). Los trabajos de SCHEIBEL, del Instituto Sueroterápico del Estado, de Copenhague, se refieren a la apreciación experimental del mecanismo puramente antitóxico, por una parte; por otra, de la génesis antimicrobiana, y

por otra, finalmente, del mecanismo mixto. Ha empleado un toxoide diftérico, muy purificado, de 50 u. f., adsorbido por un miligramo de alúmina; una vacuna de *C. gravis* obtenida de gérmenes cultivados en agar-ascitis (cuarenta y ocho horas de incubación) con sulfato ferroso, para reducir al mínimo la producción de toxina; y un filtrado de proteína soluble microbiana, no tóxica y adicionada de alúmina (1 mgr. por c. c.). La técnica de infectar los animales (cobayos) consistió en aplicarles a la piel del abdomen, rasurada y suavemente escarificada, un cultivo virulento, cubriendo la región con una gasa humedecida con solución salina, sujetándola con un apósito. Se produce así una típica membrana diftérica, con acentuado edema. Los animales mueren en dos a cinco días con signos viscerales de intoxicación, sin observarse bacilos en los órganos.

SCHIEBEL dispuso cuatro grupos de cobayos. Al primero le inmunizó mediante dos inyecciones de 0,2 de toxoide aluminico, con siete días de intervalo. Al segundo, con la misma vacuna y con una suspensión microbiana de *C. gravis*; ésta en ocho inyecciones intraperitoneales con tres a cuatro días de intervalo, utilizando concentraciones oscilantes entre doce y cien millones. Al tercero, con vacuna microbiana solamente, y al cuarto, con proteína bacteriana soluble. La vacuna estaba constituida por el *C. gravis*, siendo este mismo germen el empleado como agente infectante. El resultado de estas pruebas fué concluyente: los animales inyectados con toxoide o con toxoide y vacuna asociados, quedaron protegidos, y los inyectados con vacuna microbiana o con proteína bacteriana, quedaron indefensos.

Parece que en la predisposición la antitoxina es primordial. Por qué unos organismos se inmunizan mejor que otros; por qué unos enferman y otros no, dada la ubicuidad del bacilo diftérico; por qué unos padecen una enfermedad inaparente y se inmunizan y otros enferman repetidas veces, no lo sabemos a ciencia cierta. La herencia, la maduración fisiológica, en la actualidad muy tenidas en cuenta, vienen a hacernos comprender la razón que asistía a ROSENBACH, en 1891, cuando invocaba ya la predisposición como causa que hiciera ver claro en aquel dispar comportamiento de los animales de laboratorio y de los humanos, ante las experiencias de KOCH; los primeros, infectándose en su totalidad; los segundos, en las epidemias, afectándose en un número restringido.

Atengámonos sólo al factor antitoxina. Puede haber sujetos do-

tados de antitoxina y sujetos carentes de ella, y todo como dependiente de la constitución del sujeto. Puede haber individuos que producen rápida y abundantemente el anticuerpo e individuos que le generan despacio y escasamente; es decir, existen buenos y malos formadores de antitoxina. Finalmente, pueden existir sujetos de aptitud intermedia. HAMBURGER denomina *euergicos* a los buenos formadores; *disérgicos*, a los malos formadores, y *mesérgicos*, a los de capacidad intermedia entre los anteriores. Por otra parte, la capacidad formadora puede ser *constante e inconstante*; en el primer caso tendremos la *isofilia* (antitoxino-estables de GRÖER); en el segundo, la *poiquilofilia* (antitoxino-lábiles de GRÖER). Ambas cualidades pueden darse en los tres tipos antes indicados.

Cuando la patogenia de la difteria se creía que estribaba en la invasión de las mucosas por el germen, el cual, sin pasar al endocosmos, segregaba la toxina, cuya absorción creaba el verdadero conflicto, aparte el factor mecánico obstructivo de las vías aéreas superiores por la pseudomembrana, se veía muy claro que se aceptara exclusivamente la teoría unicista; es decir, se comprendía la significación de la toxina como único elemento patógeno. Hoy, sin dejar de reconocer el primordial papel de dicho factor, la demostración del paso del germen al endocosmos, el hallazgo del bacilo diftérico en órganos y tejidos, induciendo a presumir la posible producción de una bacteriemia previa, cuando menos en las formas malignas (*b. gravis*), no se ve con repugnancia la existencia de un dualismo en la agresión (toxina y germen) y la necesidad de pensar en una actuación conjunta, ejercida por los dos tipos de anticuerpos (exo y endotoxina).

Podemos aceptar un cierto número de hechos atinentes a la patogenia de la difteria que se dan con suficiente constancia para admitirlos como evidentes y a los que nosotros atribuimos una importancia capital, para comprender las vicisitudes de la inmunización activa. Los expondremos en pocas palabras:

a) En general, la presencia de antitoxina hemática protege contra la enfermedad.

b) Puede existir la enfermedad con cierta cantidad de antitoxina hemática.

c) La antitoxinemia del recién nacido decrece y termina por desaparecer prácticamente, surgiendo y elevándose más tarde.

d) La inmunidad no es corriente que se logre por una afección florida y patente, sino por infecciones latentes o inaparentes.

e) Los sujetos schick-positivos abundan más en las clases bien acomodadas. En esto interviene el menor número de ocasiones de experimentar impregnaciones por contacto.

f) Con el progreso de la edad progresa también la antitoxinemia, y con ello la protección. El mecanismo puede radicar solamente en la maduración fisiológica y también en este factor asociado al estímulo del parasitismo inactivo.

g) La diversidad de las consecuencias de la infección resalta bien en las observaciones hechas en grupos de niños que han estado en contacto con un portador, resultando de dicho contacto un cierto número de portadores y otro cierto número de no portadores, singularizándose algunos de los primeros que, aun siendo schick-positivos, no enferman.

h) La diversidad de las consecuencias de la infección espontánea se observa también en la infección provocada. Recordemos la experiencia de HAMBURGER y HADVOGLS, quienes embadurnaron la faringe de un grupo de niños anormales con una suspensión de bacilos patógenos. En unos niños persistieron los bacilos en la mucosa faríngea; en otros, desaparecieron en breve plazo. Uno enfermó. Este niño era schick-positivo y la dosificación de la antitoxinemia arrojó una cifra insignificante. Cierta número de los que se habían hecho portadores no enfermaron, a pesar de estar prácticamente desprovistos de antitoxina sanguínea, según revelaron la reacción de Schick y la determinación de las unidades antitóxicas del suero sanguíneo.

Estas observaciones dan relieve a la existencia de factores todavía no demostrados, bien sea un anticuerpo antimicrobiano o cierto grado de inmunidad celular. De aquí la invocación del llamado factor X antes citado.

Es innegable que, así como existe un estado de defensa de las mucosas, puede existir una aptitud defensiva de los tejidos más profundos o alergia celular, que pudiera basarse en la aptitud de pronta producción de antitoxina; alergia celular que podría surgir tanto en las mucosas como en los sectores tisulares más profundos y creando la antitoxina en las cantidades precisas para resistir al ataque, pudiendo, una vez vencida la agresión, quedar los organismos correspondientes sin antitoxina para que sea negativa la prueba de Schick y para poner de manifiesto una cantidad de dicho anticuerpo en la sangre, con significación neta y fatalmente defensiva.

Es positivo que la alteración de las mucosas predispone a la

difteria. Todos los clínicos saben lo frecuente que es observar dicha afección después de unas anginas banales, de una intervención amigdalina, de una infección sarampionosa, etc. Las suposiciones anteriormente expuestas se basan, por tanto, en realidades clínicas indiscutibles.

i) Los bacilos diftéricos pueden permanecer en las mucosas largo tiempo después de la infección y de la afección, del mismo modo que pueden desaparecer con rapidez, y esto independientemente del contenido de antitoxina hemática y del signo de la reacción de Schick, pudiendo observarse tan dispar comportamiento tanto en los sujetos inmunizados activamente como en los que lo son de un modo pasivo.

j) Carecemos de medios de garantía para descubrir anticuerpos bactericidas. Por otra parte, la determinación del poder opsónico y la reacción aglutinante no nos dan resultados satisfactorios. Pero no debemos olvidar que el hecho de no demostrar un anticuerpo no es siempre debido a su ausencia, sino a impotencia de nuestros recursos técnicos.

k) Hay factores inespecíficos capaces de influir en los descensos antitoxinémicos y de obrar, por el mecanismo que sea, como productores de indefensión. A este respecto son bien conocidas las recrudescencias de la enfermedad en otoño.

#### LAS SUSTANCIAS ESTIMULANTES DE LA

#### INMUNIZACIÓN ACTIVA. DEMOSTRACIÓN

#### BIOMÉTRICA DE SU EFICACIA POR LA

#### APORTACIÓN DE PRIGGE

Hay que conceder a RAMON la primacía de este recurso inmunológico. Fué en el año 1925 cuando publicó sus observaciones acerca del incremento antitoxínico de los caballos donantes de suero antidiftérico, como consecuencia de la formación de los abscesos de origen infectivo en el lugar de alguna de las inyecciones de antígeno que les habían sido administradas. De esta observación dedujo la posible eficacia de situar en los lugares de las inyecciones una sustancia inerte capaz de provocar flogosis, y encontró en la tapioca la sustancia de elección. En 1926, GLENNY recurrió al alumbre con el mismo objeto. Después, SCHMIDT (1931) empleó el hidrato aluminico asociado con toxoide purificado.

Recientemente, Holt se sirve del fosfato aluminico. Desde el punto de vista experimental, son numerosos los productos ensayados con los mismos fines (cloruro cálcico, lecitina, coleslerina, lanolina, benjuí, carbón animal, bilis, aceite, saponina, tanino, etc.), pero en la clínica sólo han hecho fortuna el alumbre, el hidrato aluminico y el fosfato aluminico.

La elevación del poder antitoxinogenético de los antígenos asociados a las sustancias estimulantes, es factible apreciarla con los métodos usuales, pero, a nuestro entender, la biometría del fenómeno se ha perfeccionado con el método de PRIGGE, que dimos a conocer en España en el año 1943. Este método, como es bien sabido, tiene por objeto medir la actividad de las vacunas antidiftéricas y antitetánicas y está basado en el empleo de muchedumbre de animales, utilizando un módulo que se prepara en Francfort y que sirve para unificar las mediciones.

Medir las unidades floculantes supone formarnos idea de la actividad de una anatoxina (1). Una anatoxina con 50 unidades, por ejemplo, es de mejor calidad, naturalmente, que otra de 20. Esto es axiomático. Sin embargo, está bien probado que el poder inmunizante de un toxoide no guarda una relación directa y estrecha con el poder floculante estricto. Dicho poder, estudiado en unión de la celeridad de operarse la floculación, lo que significa una apreciación de la avidéz, tiene importancia, pero se conoce imperfectamente la relación entre la avidéz y la aptitud inmunizante. La dosificación de la antitoxina en los inmunizados, aparte de sus dificultades técnicas, no es una prueba de confianza, porque la antitoxina circulante (inmunidad humoral) no nos asegura siempre en sus cifras aceptadas como óptimas, un estado de defensa firme, como lo prueba el que con débiles títulos antitóxicos ciertos animales resisten a las dosis de prueba y con títulos cuatro, diez, quince o más veces mayores no resisten a las referidas dosis. SEEMÜLLER (*Rev. Suisse Path. et Bact.*, 6, 335, 1943; 7, 468, 1944; 8, 503, 1945) ha sugerido la idea de medir el valor inmunizante del toxoide basándose en el fenómeno descrito por él. Recordemos en lo que consiste dicho fenómeno. Si a un conejo se le inyectan hematíes de cobayo y anatoxina diftérica, su suero genera antitoxina diftérica y hemoaglutininas y lisinas anti-cobayo. Si el expresado suero del conejo se inyecta al cobayo, este animal muere en pocos días, observándose en la autopsia tumefacción del bazo y hemoglobinuria.

(1) Recordemos que la unidad floculante está representada por el substrato antigénico que neutraliza a una unidad antitóxica.

Si al suero del conejo se agrega toxina diftérica y la mezcla se inyecta al cobayo, según la proporción de toxina que se agregue, se observan distintos resultados:

- a) Muerte del animal con signos de intoxicación diftérica.
- b) Sobrevivencia del animal sin síntomas patológicos.
- c) Muerte del animal con signos de acción hemolítica.

En el primer caso, se ha neutralizado la acción hemolítica y ha quedado un resto de toxina; en el segundo, se ha neutralizado la acción hemolítica y no ha quedado resto de toxina; en el tercero no se ha neutralizado del todo la acción hemolítica. En suma, la toxina neutraliza al anticuerpo hemático anticobayo. Lo mismo acontece con la anatoxina e igualmente se comportan otros animales que no sean el cobayo (rata, ratón, etc.). Se trata de un antígeno del grupo FORSSMAN. El profesor REGAMEY, de Berna, ha ensayado la apreciación del poder inmunizante del toxoide diftérico recurriendo al fenómeno de SEEMÜLLER (*Rev. d'Immunologie* 10, 282-1946), deduciendo de sus trabajos que la celeridad floculante, a igualdad de u. f., informa de la actividad muy en armonía con el índice de protección y con la concentración de hemoantitoxina; y, en cambio, el poder floculante escueto no permite establecer un criterio aceptable sobre las propiedades antigénicas *in vivo*. Por otra parte, REGAMEY ha observado que el poder fijador de la anatoxina diftérica sobre la hemoaglutinina (fenómeno de SEEMÜLLER) guarda una cierta relación con la velocidad de floculación de la anatoxina diftérica, pero, sin embargo, con la técnica empleada por este autor, da, según frase suya, una imagen muy imperfecta del poder inmunizante del antígeno.

El poder inmunizante de un toxoide expresado en unidades inmunizantes, equivale a la raíz cuadrada de las unidades floculantes multiplicada por una constante; y esta constante está integrada por factores físico-químicos inespecíficos y, entre otros, la sustancia estimulante que asociemos al antígeno.

La unidad de PRIGGE está constituida por la actividad de una determinada cantidad (1,9 mgrs.) de una anatoxina desecada, reducida a polvo, estable y conservada en el vacío, en la oscuridad y a -3° en ampollas cerradas a la lámpara.

En la práctica se procede averiguando la dosis de la vacuna que se va a valorar, que tenga el mismo efecto que una dosis elegida del patrón. Así, una vacuna que a la dosis de 0,02 proteja al mismo tanto por ciento de animales que una unidad *standard*, tendrá:  $1 : 0,02 = 50$  unidades inmunizantes por centímetro cúbico,

y si protege lo mismo que 0,5 de unidad, tendrá 25 unidades y los múltiplos de 0,02 tendrán la misma actividad que los múltiplos de 1 ó de 5. Lógicamente, si una vacuna tiene 10 unidades inmunizantes, 0,1 de tal vacuna gozará de la misma acción que 10 c. c. del *standard*; pero esto, como es obvio, no quiere decir que 0,1 equivalga a 100 veces el poder inmunizante de 0,1 del *standard*, ya que de admitir esto tendríamos que aceptar que, si por ejemplo, 2 c. c. del *standard* protegen al 65 por 100, las vacunas de 30 unidades protegerían, a igualdad de volumen, como 30 veces el *standard* o sea una protección del 1950 por 100, lo que constituye un absurdo.

El valor floculante nos informa de la proporción de substrato antigénico, pero en modo alguno de su actividad, de la misma manera que un kilogramo de agua fría y un kilogramo de agua caliente, con idéntica cantidad de substrato poseen muy distinto contenido energético, como aduce PRIGGE.

Hay, sin duda, una estrecha relación entre el poder floculante y el inmunizante. Prescindiendo en la igualdad  $U. I. = K \sqrt{U. F.}$ , de la constante K, quiere decirse que las unidades inmunizantes de anatoxinas con 100, 64, 49, 25 y 16 unidades floculantes, tendrían el poder inmunizante expresado por las cifras 10, 8, 7, 5 y 4, respectivamente. Pero la constante K, factor en el que intervienen numerosas variantes de naturaleza físicoquímica y que, en la práctica, hoy por hoy, es imposible modelar a nuestro antojo, hace inexcusable la valoración biológica en el cobayo. De modo que no podemos precisar las unidades inmunizantes por el mero conocimiento de las floculantes, porque los factores de la constante citada, actúan, inopinadamente, aumentando o disminuyendo el valor del segundo miembro de la igualdad. El pH, las sales, etc., intervienen en uno u otro sentido.

Ejemplos:

$$U. I. = 0,5 \sqrt{100} = 5$$

$$U. I. = 5 \sqrt{100} = 50$$

$$U. I. = 2 \sqrt{49} = 14$$

$$U. I. = 0,2 \sqrt{49} = 1,4$$

La eficacia de las sustancias estimulantes aluminicas, se aprecia muy bien por el método de PRIGGE, que nos ha revelado, con precisión, la cuantía defensiva de las vacunas de alto potencial, en los cobayos. Un toxoide con 20 a 40 unidades floculantes, suele contener de 1 a 2 unidades PRIGGE; y si se acrece el contenido de substrato a 50 o más unidades floculantes, a lo sumo se alcanzan

las 3 unidades PRIGGE. La adición de alumbre o de hidrato aluminico, que intervienen en la constante K como factores, eleva el potencial en gran medida. Ejemplos:

VACUNAS		U. FLOCULANTES POR C. C.	ESTIMULANTE %	UNIDADES PRIGGE
Toxoide	bruto	30	0	2
»	»	25	0	1
»	»	28	0	2
»	»	50	0	3
»	purificado	30	(SO <sub>4</sub> ), AIK, 0,95	95
»	»	85	(OH), Al 0,15	200
»	»	80	» 0,25	200
»	»	80	» 0,25	300
»	»	10	» 0,05	0,07

Se ve, con nitidez, la influencia del estimulante y las diferencias marcadísimas que pueden existir entre preparaciones con idénticas cantidades de substrato y coloide, pero pertenecientes a lotes distintos.

HOLT (1947) emplea el fosfato aluminico y con esta nueva sustancia estimulante, ha trabajado también CARLINFANTI (1949).

Hemos de hacer algún hincapié respecto de dichos trabajos en algunos aspectos de las condiciones físicoquímicas de los antígenos que se asocian a las sustancias aluminicas, y que vienen en apoyo de la susceptibilidad, por parte de la constante, para las influencias aparentemente más nimias. Dicha asociación es de una eficacia evidente, pero los estudios recientes prueban que no todo reside, en cuanto a la eficiencia del recurso, en la simple asociación. La respuesta antitoxínica experimental, a igualdad de substrato floculante, no es sólo mayor por el aditamento del fosfato aluminico, acusando diferencias de la respuesta entre las preparaciones sin fosfato y con él, que guardan una relación de 1 a 125, por ejemplo, sino que se registran diferencias marcadísimas entre los antígenos con idéntico substrato e idéntica cantidad del estimulante, simplemente por diferencias del pH: unas preparaciones con pH=5,5 y otras con pH=7,3; en las primeras, logrando una adsorción completa, y, en las segundas, parcial (adsorción del 10 por 100). Además se ha ensayado una preparación con el mismo contenido de substrato y sustancia estimulante, sometida al lavado del precipitado, resultando que la mayor eficiencia corresponde a las preparaciones con substrato completamente adsorbido, siguiendo, en orden decreciente, las preparaciones con substrato parcialmente adsorbido, las



de precipitados lavados después de la adsorción, las constituidas por precipitados lavados con administración de una parte, no adsorbida, en otro lugar del organismo y, en último lugar, los substratos de anatoxina bruta.

Hay una diferencia ostensible entre el poder inmunizante de la anatoxina bruta y de la anatoxina purificada. Sobre esto hemos llamado la atención en 1944, ocupándonos en el estudio de las vacunas antitetánicas. Observamos que las anatoxinas brutas inmunizaban mejor que las purificadas, exigiendo éstas la sustancia estimulante. Obtuvimos tres preparaciones: una con toxoide purificado (1 c. c. = 40.000 m. m. de la toxina originaria) con el 0,42 por 100 de alúmina en estado coloide; otra, con el toxoide bruto que sirvió para obtener el toxoide purificado de la preparación anterior (1 c. c. = 10.000 m. m. de la toxina originaria); y otra, constituida por el toxoide purificado de la preparación primera (1 c. c. = 40.000 m. m. de la toxina originaria). Las tres vacunas se emplearon a las mismas dosis, probando su poder defensivo para el cobayo. Los índices de protección fueron, respectivamente, de 85,7 por 100; 50 por 100 y 10 por 100. Este peor comportamiento de las anatoxinas purificadas empleadas sin sustancia coadyuvante, lo atribuímos a la mayor rapidez con que se verifica la absorción, difusión y eliminación, en virtud del aminoramiento de la magnitud micelar. Por tanto, la purificación será un recurso excelente para eludir, en lo posible, lo ajeno a la parte noble del substrato y para proporcionarnos una mayor concentración de aquélla, pero exigirá, siempre, la absorción con la sustancia estimulante.

El mecanismo de acción de las sustancias coadyuvantes, ofrece algunos aspectos todavía no bien dilucidados. En un principio, prevaleció el criterio de RAMON. La retención del antígeno en el lugar de la inyección, sería la causa primordial de la eficacia de dichas sustancias estimulantes, las cuales no neutralizarían el antígeno cuando éste fuera tóxico o infeccioso (recordamos la posibilidad de hacer tolerables ciertas toxinas y ciertos gérmenes englobados en lanolina, suscitando, ulteriormente, la inmunidad). Tampoco es patente una exaltación de la actividad, por acrecentamiento del poder floculante, cuando se trata de las anatoxinas; es decir, que no se modifica el valor intrínseco de los antígenos. En cambio, es evidente la producción de fenómenos inflamatorios, como consecuencia de una acción irritante tisular, y la absorción fraccionada. También GLENNY invocó el mecanismo de la absorción gradual en sus experiencias con la anatoxina precipitada por el alumbre. Pero

éste no sería el único mecanismo, puesto que las inyecciones fraccionadas de toxina tetánica, simulando la absorción lenta, conducen, cuando se practican en múltiples zonas del organismo, a la muerte del animal; siendo así que las mismas inyecciones, repetidas y administradas en un solo lugar, no provocan ningún signo de intoxicación tetánica, interviniendo aquí los fenómenos reaccionales, particularmente intensos, que se producen en la puerta de entrada única (RAMON). Así, también, la inmunización por medio de pequeñas dosis de anatoxina tetánica en un solo lugar, aboca a la inmunidad, que es superior a la conseguida con inyecciones practicadas, con el mismo ritmo, en múltiples lugares; con lo cual se demuestra que la absorción lenta no es el único factor, sino que interviene, con mucho, la reacción inflamatoria, merced a la cual el organismo concentra los medios no específicos de resistencia (fagocitosis, intervención de elementos celulares y extracelulares, etcétera) que mejoran la producción de la antitoxina específica.

GLENNY, BUTTLE y STEVENS (1931), comprobaron que la anatoxina simple puede encontrarse en la sangre y los tejidos, sólo durante un plazo de cuarenta y ocho horas, habiéndose eliminado el 85 por 100 a las veinticuatro horas. Por lo contrario, HARRISON (1935) y FARAGÓ (1935) comprobaron la retención del antígeno en el lugar de la inyección durante varias semanas, sirviéndose de la asociación a las sustancias estimulantes. La experiencia de FARAGÓ, fué muy convincente. Inyectó a un cobayo el antígeno precipitado por el alumbre y al cabo de treinta y ocho días trasplantó el depósito formado en el lugar de la inyección, a otro cobayo y demostró que se producía la inmunidad en el segundo animal. HARRISON, adujo que el depósito del precipitado aluminico, conserva sus propiedades antigénicas en los tejidos, cuando menos, durante siete semanas.

En 1947 y 1949, se han dado a conocer, en Inglaterra, unos trabajos de HOLT, que tienen gran trascendencia. En primer lugar, HOLT observa que su antígeno, constituido por toxoide purificado absorbido por el fosfato aluminico, durante las primeras semanas siguientes a su obtención, y en las que se acrece su antigenicidad, es difícil eluirle por la acción de los álcalis o del suero; fenómeno al que CARLINFANTI atribuye el incremento del poder antigénico, como parece desprenderse de las experiencias citadas, con anatoxinas completamente absorbidas por el compuesto aluminico. Además, HOLT, inyectó su antígeno a los cobayos, bajo la piel, extirpándoles el nódulo; siete a ocho días después de la inyección, a unos animales, y al término de catorce días, a otros. En general,

se observa que, como respuesta primaria, los animales ostentan una elevación máxima de antitoxina a los veinticinco días; y cuando el nódulo se extirpa antes de los diez días subsiguientes a la inyección, el ascenso de los veinticinco días, no se produce, pero la cifra de antitoxina circulante, a los tres meses de la inyección, es la misma, ya se extirpen los nódulos a los siete días, a las seis semanas o bien no se extirpen. Esta observación tiene valor respecto de la antitoxinemia actual, experimentalmente establecida, pero no nos aclara si la memoria inmunizante no será más firme en el caso de la no extirpación, afianzando el estado euérgico o de reactividad adquirida. HOLT, hace otras deducciones del estudio histológico de los nódulos. Los cortes de la región inyectada, acusen infiltración leucocítica, muy ostensible a las veinticuatro horas, apreciándose, en los granulocitos, partículas del coadyuvante aluminico, que son vectoras de la anatoxina, rodeándose, después, el depósito que está infiltrado por leucocitos, de una cápsula fibrosa con granulocitos en cariorrexis; la encapsulación se opera en siete a diez días. Pues bien, cuando el nódulo, extirpado siete a diez días después de la inyección, se consigue disecarle intacto y se trasplanta depositándole bajo la piel, a un animal sensibilizado, la respuesta secundaria del segundo animal, es poco evidente. Sin embargo, cuando la trasplatación se verifica con un nódulo no íntegro o macerado, la respuesta secundaria, es franca. HOLT, en vista de que es sensiblemente igual la respuesta antitoxínica a la larga (nivel final de la curva) en los animales cuyo nódulo es extirpado a los siete o diez días y en los que no se verifica la extirpación y atendiendo a que la encapsulación fibrosa se produce en el mismo plazo de siete a ocho días, niega que la respuesta secundaria (dentro de la inyección única de «depósito» de la experiencia) y que la lenta absorción del antígeno, sean la causa del alto poder de la anatoxina *absorbida*, cuando se emplea como estímulo primario. Aduce, además, que empleando la vacuna bajo la piel, en unos niños, y en el seno del músculo, en otros, y en ambos casos con producción de nódulo, se hace más fácil el cambio de signo, de positivo a negativo, de la reacción de SCHICK, en aquellos que reciben la inyección en el músculo; explicando el fenómeno por el retardo en la producción de la cápsula o por su falta de producción, como consecuencia de las contracciones del músculo. Para HOLT, las vacunas aluminicas se comportan mejor porque las partículas minerales conllevan el antígeno y el complejo anatoxina-sustancia mineral, en forma de inclusiones en los granulocitos,

emigra del foco y alcanza más fácilmente las células generadoras de la antitoxina. Según HOLT, pues, el mecanismo de las vacunas antidiftéricas llamadas de «depósito» o «precipitadas» es muy otro que el que se suponía. Por otra parte, HOLT, sostiene que las células productoras de antitoxina, que es una globulina modificada, se modifican, también, con un carácter hereditario, puesto que el nivel antitóxico circulante es, cuando menos, de dos años en el conejo de Indias y de cinco en el caballo; período de tiempo muy superior a la vida de dichas células, y, por otra parte, porque la vida media de una molécula de globulina es de quince días, aproximadamente (trabajos de SCHOENHEIMER, RATNER, RITTENBURG y HEIDELBERGER).

RESPUESTAS ANTITOXINÉMICAS A LOS  
ESTÍMULOS PRIMARIO Y SECUNDARIO

Debemos recordar que GLENNY y SÜDMERSEN, en 1921, erigieron ciertas leyes sobre la respuesta antitoxínica de los organismos a las inyecciones de antígeno diftérico. Las podemos resumir así:

1.ª La inyección de antígeno diftérico a un organismo que carece de antitoxina; es decir, lo que pudiéramos llamar «organismo nuevo», produce cierto grado de inmunidad al término de veintidós días, con un efecto máximo al cabo de tres a ocho semanas.

2.ª La misma inyección de antígeno practicada a un organismo impregnado anteriormente con el mismo antígeno, produce respuesta a los cuatro días, con un efecto máximo al décimo día.

Estas dos leyes dan a entender que el estímulo secundario es más eficaz que el primario, porque, además, las cifras resultantes del segundo estímulo, son grandes, aun con una mínima cantidad de antígeno, la cual, en inyección primaria, no origina una elevación apreciable (GLENNY y ALLEN, 1922).

3.ª El período de latencia, o sea el tiempo que transcurre entre el primer estímulo y la respuesta inmunizante, está en razón inversa de la magnitud de la dosis, en cuanto al estímulo primario; es decir, que cuanto mayor es la dosis, más corto es el período de latencia; y si el estímulo secundario se provoca poco después del primario, la respuesta es de mucha menor cuantía que cuando se suscita una vez pasado un período mayor de tiempo.

En los últimos años (1947-1949), BARR y GLENNY, han insistido sobre estos puntos, deduciendo que es fundamental que la dosis

primaria sea de cierta magnitud, siendo de menor importancia la magnitud del estímulo secundario. No obstante, si la inmunidad lograda por el primer estímulo, es mediocre, la respuesta secundaria mejora con el aumento de la dosis reactivante; siendo fundamental, también, una amplia separación entre los dos estímulos; separación que lograría los efectos óptimos cuando el intervalo llegara a los seis meses.

Está demostrado, por otra parte, que un primer estímulo de magnitud eficiente, puede sustituirse por una serie de pequeños estímulos, que por sí solos serían ineficaces; lo que, según BARR y GLENNY, constituye el mecanismo de la inmunización natural. Finalmente, refiriéndonos a las aportaciones de dichos autores, citaremos que en sus experiencias en los animales, han encontrado dos formas de respuesta antitoxinémica: *inmediata o rápida*, durante los diez días siguientes al estímulo secundario, y respuesta *retardada*, que se presenta después de un descenso antitoxínico de unos dos meses tras de la respuesta inmediata y que dura varios meses.

Recientemente, HOLT (*Brit. J. Exp. Path.*, 1950), sirviéndose de un toxoide purificado y adsorbido por el fosfato aluminico, y del cobayo como animal de experimentación, ha comenzado unos estudios, muy interesantes, sobre la respuesta secundaria. En primer lugar, el toxoide simple administrado al cobayo como primera inyección («animal nuevo») genera, tras catorce días de latencia, una elevación antitoxínica que alcanza el máximo once a catorce días después; o sea, a los veinticinco o veintiocho días de dicha inyección, permaneciendo invariable durante unos tres meses, sin que la curva ostente cifra en «salto» o «cúspide». Pero si al cobayo se le inyecta, en vez del toxoide simple, un toxoide purificado adsorbido por el gel aluminico (fosfato de aluminio) y en determinada cantidad, se produce el nódulo y la curva acusa una elevación en «cúspide», siendo posible evitar este brusco ascenso, extirpando dicho nódulo con oportunidad. Por consiguiente, la aparición del valor en «cúspide» obtenida por la inyección de toxoide adsorbido, representa una respuesta secundaria que se suma a la primaria. He aquí lo que atestiguan las gráficas:

Respuesta <i>máxima</i> ante una inyección de toxoide purificado y absorbido por el fosfato aluminico.	}	Con 3 mgrs. de PO,Al	(1,75 u.a. por c. c.)
		28 días	
	}	Con 0,037 mgrs. de PO,Al	(0,2 u.a. por c. c.)
		28 días	
Respuesta <i>máxima</i> a un segundo estímulo ... .. .	}	Con 3 mgrs. de PO,Al	(5,00 u.a. por c. c.)
		14 días	
		Con 0,037 mgrs. de PO,Al	(4,00 u.a. por c. c.)
		14 días	

En ambas respuestas hay en la gráfica una elevación «en cúspide», con valores inferiores una semana antes y otra después. La diferencia entre las cuatro curvas, aparte la indiscutible eficiencia de la mayor representación de sustancia estimulante, radica en la celeridad con que se presenta la «cúspide» como consecuencia de la reinyección.

Es innegable que una inyección de antígeno al animal «nuevo», crea en él un estado fisiológico, también «nuevo», en virtud del cual, como HOLT sustenta, cierto número de células globulino-productoras, a consecuencia de la inyección, experimenta un cambio, produciendo, dichas células, globulina anormal o antitoxina, en vez de la globulina normal, aun cuando muchas células globulino-productoras no experimenten tal cambio; y, por otra parte, se establece un título uniforme de antitoxina circulante como resultado de la producción uniforme de antitoxina.

Veamos ahora la situación del organismo del animal tras una segunda inyección, debidamente diferida, de toxoide. En este caso, dice HOLT, las alteraciones en los títulos antitoxínicos del suero, parecen la resultante de tres factores:

- 1.º La línea base o nivel de antitoxina circulante antes del segundo estímulo.
- 2.º La respuesta secundaria pura o valor «en cúspide», y
- 3.º La influencia del segundo estímulo sobre la línea base.

Hay ciertos tipos de curva de respuesta secundaria, sin embargo, que corrientemente tienen una elevación del nivel restante, desproporcionadamente mayor que el que resultaría de la misma

dosís empleada como estímulo primario. Esta elevación es difícil separarla del efecto total en el primer período de la respuesta (siendo desconocidos los valores intermedios) aunque el resultado final es evidenciable por la elevada línea base de antitoxina circulante. Recientes experimentos han hecho posible deducir el carácter del efecto de la segunda respuesta pura. Para calcular la cuantía de la segunda respuesta, Holt resta, de la respuesta total siguiente a la segunda inyección, el nivel inicial, más el título antitoxínico atribuible a la segunda inyección, si hubiera actuado como estímulo primario con los intervalos adecuados. Observando los valores que se obtienen de las diferencias indicadas, se comprueba que la declinación de los títulos (anotados en los ejes de ordenadas de una escala de cifras de antitoxina en expresión logarítmica) coinciden con los logaritmos teóricamente establecidos. La declinación antitoxínica, por tanto, en tal caso, es sensiblemente logarítmica, pudiendo obtenerse una constante matemática deducida de la siguiente ecuación:  $\log. T_m - \log. t_2 = K. t$ , en la que  $T_m$  representa el título máximo diferencial,  $T_2$  un título intermedio y  $t$  el tiempo, en días, del título máximo. Dicha constante es 0,0238. Operando del mismo modo, pero con cifras diferenciales entre títulos de sueros de animales a los que se les extirpa el nódulo o «depósito» de vacuna; a unos, a los siete días y a otros, a los catorce, se obtienen «cúspides» a las cuatro semanas; mayores en los animales que conllevan los nódulos durante más días (relación de 2,5 : 0,75); declinación, igualmente, logarítmica y constante de 0,0295. El tanto por ciento de pérdida diaria de antitoxina es de 6 en los reinyectados con vacuna de «depósito» y de 7 en los inyectados con la misma vacuna y que son objeto de la extirpación de los nódulos.

La más prolongada permanencia de los nódulos, supone como un segundo estímulo, infiriéndose la importancia práctica de dichos «depósitos» mantenidos durante un determinado espacio de tiempo.

Hemos visto, pues, que la experimentación en el cobayo nos atestigua que después de un segundo estímulo, el máximo de antitoxinemia decrece en escala logarítmica, particularidad que acontece, también, en el ascenso hasta alcanzar la cifra máxima, según los trabajos de BURNET, FREEMAN, JACKSON y LUSH (1941). Por lo demás, es, asimismo, logarítmico el descenso del título de los anticuerpos en la inmunidad homóloga pasiva (GLENNY y HOPKINS, 1923) y en la inmunidad pasiva de origen materno, en los niños (BARR y GLENNY, 1949).

*De la fase negativa.*—Cuando estaba en su auge el empleo de

las vacunas microbianas, prevaleciendo las ideas de WRICHT, se vió que después de la aplicación parenteral de aquéllas, descendía el índice opsónico. Este concepto de «fase negativa» se tenía desde 1897, ya que SALOMONSEN y MADSEN, observaron que durante la inmunización antidiftérica de los caballos, se producía una depresión de antitoxina hemática durante las primeras veinticuatro o cuarenta y ocho horas siguientes a la inyección de la toxina, produciéndose después, desde luego, una elevación.

Este fenómeno se verifica y se admite por todos los biólogos. El toxoide diftérico, no constituye, a este respecto, una excepción. SIEGL (1930) comprobó que en los niños de pecho, una inyección de cuatro décimas de c. c. de anatoxina, deprimía, durante una semana, la antitoxinemia, hasta en una mitad de su valor primitivo; pero no siempre. En todos los casos, la elevación ulterior, era un hecho.

Inyectando al perro hemáticos de rata, como aquel animal posee una hemolisina específica, se opera un descenso de dicho anticuerpo, durante dos o tres días, operándose, después, un aumento franco. No se discute, pues, la existencia de este fenómeno. Tal es el caso del organismo humano respecto de la antitoxina diftérica. Por tanto, las observaciones de SIEGL, tenían que ser aceptadas, cuando menos, en principio. MADSEN y JENSEN (1943) observaron, en el conejo, depresiones de alguna cuantía inyectándole toxina diftérica. El animal necesitaba tres días para recuperar la curva inicial. FARAGÓ y PUSZTAL, objetan que aquellos autores operaron con cantidades elevadas de veneno.

La pequeña dosis de toxina que significa la prueba de SCHICK, no les permitió a BAAR y BENEDICT (1930) confirmar la depresión antitóxica de la sangre.

Nosotros, estudiando la reactividad adquirida antidiftérica en la especie humana, era frecuente que hacia el octavo día de la inyección reactivante, comprobáramos una respuesta franca. Haciendo lo propio con los vacunados con toxoide tetánico precipitado (hidrato aluminico), vimos que hacia el sexto día de la dosis reactivante, la respuesta era ya evidente, y, con posterioridad, más acentuada. Pero en estas experiencias nuestras falta la dosificación de antitoxina, precisamente, entre el día de la inyección reforzativa y el cuarto, sexto u octavo días subsiguientes a aquella.

En 1943, hicimos una experiencia con toxoide diftérico precipitado por el hidrato aluminico, recurriendo al cobayo. Empleamos seis animales a los que se les inyectó 1 c. c. de toxoide diftérico con

80 u. f. y 0,25 por 100 de gel. Transcurridos veinte días, se les extrajo sangre a todos los animales y en la mezcla de todas las muestras, se determinó el contenido antitóxico, que fué de 0,08 u. Se les inyectó 0,5 más de vacuna. Al siguiente día, la cifra de antitoxina era de 0,05; al tercer día, de 0,08; al cuarto, de 0,1; al quinto, de 0,5, y al décimo, de 1.00 u. Se repitió la experiencia en un grupo de tres animales, pero haciendo tomas más frecuentes durante las primeras doce horas. A los veinte días de la primera inyección, la antitoxinemia era de 0,06. Se les inyectó una segunda dosis de 1 c. c. y se les extrajo sangre a las dos horas de esta segunda inyección, a las ocho horas, a las veinticuatro horas y a las cuarenta y ocho. Las cifras respectivas, fueron: 0,02 (depresión); 0,06 (nivelación); 0,06 y 0,1 (elevación sobre el nivel primitivo, antes de la reinyección). De estas experiencias, sacamos dos conclusiones:

- a) La fase negativa, biológicamente, es un hecho positivo; y
- b) La depresión, en este caso, era pequeña por tratarse de un toxoide precipitado, cuya absorción es muy lenta.

En 1949, FARAGÓ y PUSZTAL, en unas experiencias verificadas en el conejo, han comprobado extremos que están en armonía con nuestras experiencias inéditas. Han empleado una vacuna asociada triantigénica (diftérica-tetánica-pertussis) dotada de coadyuvante aluminico (a). También han empleado la misma vacuna sin estimulante (b), un toxoide diftérico con estimulante (c), un toxoide purificado, sin estimulante (d), un toxoide tetánico con estimulante (e) y un toxoide tetánico purificado sin estimulante (f). Pues bien; la fase negativa es ostensible en (a) durante las seis a ocho primeras horas, respecto de la antitoxina tetánica que desciende a 0,001 a partir de la cifra inicial de 0,005; y durante las dos primeras horas para la antitoxina diftérica, que pasa de 0,03 a 0,005. La fase negativa en (b) aparece durante las tres primeras horas, en cuanto a la antitoxina tetánica (pasa de 0,002 a 0,001) y durante las cinco primeras horas por lo que atañe a la diftérica (de 0,03 a 0,005); en (c), durante las dos primeras horas (de 0,1 a 0,01); en (d), durante seis horas y con acentuada depresión (de 0,01 a 0,005); en (e), durante dieciocho horas (de 0,01 a 0,001); y en (f), finalmente, durante doce horas. Las depresiones son transitorias; a las seis horas, la curva comienza a rehacerse; a las veinticuatro, alcanza la cifra inicial y a continuación, sigue ascendiendo, remontándose, por lo general, sobre las cifras subsiguientes a la inyección primera o preparante. Hemos de hacer notar, que con el empleo de to-

xoide diftérico purificado, sin intervención del estimulante aluminico, la depresión es más honda, y por lo que respecta al toxoide tetánico, la respuesta en exceso, más pronta y cumplida.

Hasta aquí, la biología. Del aspecto clínico se habló mucho y fueron numerosas las opiniones adversas a la vacunación antidiftérica, especialmente en zonas de epidemia o de exaltación endémica. LOEWENSTEIN, expuso cuantos datos pudo recoger para acreditar su método de las fricciones y desacreditar el de las inyecciones, recordando que LECLAINCHE, WOLLÉ VINCENT, DAYTER, SEFFERT, KAMER y otros, habían visto que la difteria se incrementaba por la inyección de T. A. Adujo también los trabajos de HAMBURGER y la estadística de SELIGMAN (1929), la cual daba a entender que la morbosidad en los no inyectados era inferior a la de los inyectados una sola vez; si bien era superior a la de los inyectados dos veces.

Tampoco se libró de las acusaciones el método de LOEWENSTEIN, al que señalaron, como causante de fase negativa, BASCH (1925) y ZIKOWSKI (1930).

Al argumento en contra de la fase negativa que representa la aportación de BAAR y BENEDIT (1930) con las inyecciones de la dosis de toxina requerida por la r. de SCHICK, hay que sumar muchas estadísticas demostrativas de la inexistencia, prácticamente, de un período de indefensión manifiesto por el empleo de la vacuna antidiftérica; por ejemplo, la de MOSER, del Sanatorio Marítimo de Berck, constituida por niños vacunados en trance de contaminación y las de RAMON, TIMBAL y NELIS (*Office International d'Hygien Publique*, 1933, XXV, fac. 8), demostrativas de que las epidemias seguían un ritmo que no permitía sospechar la hiper-receptibilidad diftérica por causa de la vacunación. Nuestro colaborador, ya citado, trajo a esta Academia, en 1934, una aportación demostrativa de no haber comprobado la fase negativa provocada por la vacunación antidiftérica, basada en experiencias que hicimos en la clínica, algunas de las cuales constituían verdaderas experiencias de laboratorio. En las historias clínicas, entonces presentadas, había casos de niños schick-positivos, que en el curso de la vacunación vivían en unión de convalecientes portadores; casos de portadores schick-positivos, resistentes al viraje de la difterino-reacción durante meses y algunos con gérmenes diftéricos en su garganta, de poder patógeno comprobado experimentalmente; un caso de un niño, hermano de un diftérico reciente, que tenía bacilos en fauces y se apreciaba en él enrojecimiento faríngeo y

tos ligeramente ronca. Este caso, que fué vigilado estrechamente (dos exámenes diarios) cedió en sus síntomas durante la aplicación de la anatoxina. Vimos otro caso de difteria nasal que por recaer en un inyectado un año antes, con producción de una intensísima y grave enfermedad de suero, tratamos, bajo vigilancia continua, con anatoxina.

En las historias citadas, que constituyeron dieciséis observaciones, concienzudamente llevadas por nosotros, en unión de nuestro colaborador, resaltaba que la fase negativa clínica estaba muy lejos de ser un hecho general. Había motivos para suponer que los casos de difteria, en los niños inyectados por primera vez, significaban, ni más ni menos, que sujetos indefensos o receptibles y que de todos modos hubieran padecido la enfermedad.

Biológicamente, desde luego, la fase negativa existe, pero la experimentación demuestra, cuando se afina en la dosificación de la antitoxina, que es efímera e intrascendente. Cuando se emplea el método de RÖMER, con escala de dosis de amplias diferencias, no se acusa; pero cuando se recurre al método de JENSEN, es factible descubrirla. En el primer caso, lo que se observa es cierta rigidez de la curva durante los cuatro primeros días hasta que se opera la elevación. No hay que olvidar que las vacunas precipitadas, o de depósito, por ceder con menor celeridad el antígeno, obran en el sentido de las experiencias de FARAGÓ, citadas. En efecto, las depresiones son más acentuadas cuando los toxoides, sean diftéricos o tetánicos, están purificados y no adsorbidos por la sustancia adsorbente que provoca la fijación en las llamadas vacunas «de depósito».

#### ANTITOXINEMIA DE LOS VACUNADOS

Con el empleo de la anatoxina bruta de unas quince a diecisiete unidades (tan pobres en substrato eran los antígenos de que disponíamos durante los primeros ensayos, en 1925-1928, y esto, tanto nosotros como el mismo RAMÓN), obtuvimos cifras de antitoxina en el suero sanguíneo, a los veinticinco o treinta días de la vacunación, con tres dosis, sumando un total de 45 unidades floculantes, que variaban según que los vacunados fueran o no espontáneamente schick positivos o schick negativos. En el primer caso obteníamos, por término medio, 1/10; más de 1/10 y menos de 1 unidad, y, en gran número de casos, menos de 1/10 de unidad. En el segundo caso, las cifras eran más elevadas, logrando cifras de

1 a 3 unidades. DEARÉ, después de la vacunación (no indica plazo del intervalo), relata los siguientes resultados de RAMÓN: 40,9 por 100 con un valor superior a la unidad; 49,2 por 100 con cifras superiores a 1/10; 5,7 por 100 con cifras superiores a 1/30 y 3,8 por 100 con cifras inferiores a 1/30 (éstos ostentando reacción de SCHICK positiva).

Cuando hemos hecho las determinaciones en niños o adultos sometidos a dos inyecciones de vacuna precipitada, constituida por un toxoide purificado y concentrado, sumando 80 unidades por c. c. absorbidas por un coloide aluminico (hidrato), o sea por una vacuna de las llamadas de «alto potencial», habiendo recibido los vacunados, con intervalo de uno o tres meses, 1 c. c. del preparado, las cifras antitoxinémicas determinadas a los dos meses de la vacunación, en los niños de cuatro a seis años, han oscilado entre una y cinco décimas de unidad, llegando a veces a 1 y 2 unidades.

Los valores antitoxinémicos han sido, en nuestros vacunados, sensiblemente iguales en el plazo indicado, en los schick negativos y en los schick positivos espontáneos. Parece paradójico que las cifras citadas respecto de la vacuna de «alto potencial» no sean muy superiores a las obtenidas con el toxoide bruto, de bajo poder inmunizante. En primer lugar, ahora empleamos métodos de más finura y, además, la antitoxina actual no lo es todo en la inmunización, sino que interviene, en alto grado, el estado defensivo, en potencia, del cual, el dato escueto de la antitoxinemia simple, no da idea.

Esta clase de determinaciones es eludida por todo el mundo, porque no es tarea fácil recoger casos. Ha de darse con familiares de los vacunados muy identificados con nuestros propósitos. Supone su realización, picaduras y extracciones de sangre, cada una de las cuales ocasiona protesta por parte de los niños y recelo por sus allegados.

Así se explica que en monografías, por lo demás meritorias, este asunto sea omitido o tratado muy a la ligera. Conocemos libros, relativamente recientes, que solamente basan sus apreciaciones del poder inmunizante de las vacunas en la práctica de la reacción de SCHICK. Nos complacemos en citar con elogio el trabajo de MEREJILLA y PEREDA, publicado en *Acta Pediátrica*, y cuyos resultados guardan una gran armonía con los nuestros.

Citaremos, también, las observaciones de REGAMEY (*Schweiz. med. Woch.*, 1948) referentes a sujetos clasificados por la reacción

de Reh. Los inicialmente Reh-positivos, inyectados con bitoxoide (tetánico-diftérico) daban un título medio de 0,968 u., mientras los Reh-negativos llegaban a 1,04 unidades.

Insistimos en concederle una extraordinaria importancia a la aptitud generadora de la antitoxina creada por la inmunización activa; es decir, a la «reactividad adquirida» o «aptitud en potencia» para producir antitoxina ante la agresión tóxica.

Ya DARRÉ, LOISEAU y LAFAILLE habían comprobado que en los schick negativos de alguna edad (doce, veintiséis y treinta y ocho años) en los que la inmunidad se había logrado plenamente, la inyección de 10 a 20 unidades floculantes de anatoxina, producía elevaciones antitoxinicas acentuadas. Si el sujeto gozaba, por ejemplo, de menos de 1/10 de unidad, era fácil conseguir a los ocho días de la inyección del antígeno, varias unidades (cuatro unidades), cifra que, ulteriormente, se acentuaba; otras veces, con dicha cifra inicial, se conseguían antitoxinemias de 15 unidades, que en el transcurso de los días llegaban a 30. Por oposición a estos resultados, cuando los individuos eran schick-positivos, aun cuando tuvieran la edad del grupo anteriormente citado, la respuesta era pobre, no alcanzando, a lo sumo, sino una décima o un quinto de unidad, y, casi siempre, menos de 1/10.

Desde la aparición del supuesto índice de protección (viraje de la r. de Schick) hasta un cierto período de tiempo subsiguiente, ha de existir una curva cuyo conocimiento, hemos de confesarlo, es muy imperfecto; porque, aparte lo difícil que es seguir la pista de los vacunados durante varios años, los resultados han de estar, siempre, enmascarados con el proceso normal de inmunización espontánea. En nuestra estadística de receptibilidad encontramos los siguientes porcentajes de schick-positivos:

Uno-cinco años	80 %
Cinco-seis años	55 %
Seis-diez años	49 %
Diez-quince años	38 %
Quince-veinte años	19 %
Más de veinte años	9 %

Por consiguiente, el índice de protección provocada tiene, forzosamente, que ser inferior al real por la adición de la protección espontánea; se verifique ésta por el mecanismo que sea.

Cuando se recurre a las inyecciones múltiples de anatoxina bruta y, periódicamente, se practica la r. de Schick, se observa que después de una pequeña cantidad de antígeno (cinco unidades

floculantes) se puede comprobar el viraje de la reacción de Schick entre dos semanas y un mes en el 30 al 35 por 100 de los sujetos, y a los dieciocho días de una segunda inyección de 10 unidades, en cerca del 80 por 100, y, finalmente, entre dieciocho y treinta días después de una tercera de otras 10 unidades, en alrededor del 98 por 100.

RAMÓN y sus colaboradores, DEBRÉ y MOZER, han hecho determinaciones de antitoxinemia entre uno y cuatro años después de la vacunación, y han obtenido las siguientes cifras:

Vacunados un año antes:

Más de 1 unidad en el	66,66 %
1/10	16,6 %
1/30	8,3 %
Menos de 1/30	8,3 %

Vacunados dos años antes:

Más de 1 unidad	33,33 %
1/10	55,5 %
1/30	5,55 %
Menos de 1/30	5,55 %

Vacunados tres años antes:

Más de 1 unidad	27,7 %
1/10	66,66 %
1/30	5,55 %

Vacunados cuatro años antes:

Más de 1 unidad	43,85 %
1/10	51,3 %
1/30	2,5 %
Menos de 1/30	2,5 %

Pero esta estadística es muy reducida: 105 casos, no más, son la suma de los cuatro grupos; muy poca cosa para establecer una generalización.

Las determinaciones propias y las de otros autores, referentes no al toxoide íntegro o bruto, sino al precipitado en forma de vacunas aluminicas de alto potencial, no se extienden a períodos superiores a los cinco o seis meses. En ellas se advierte un buen contenido antitóxico; en general, más uniforme que en los casos de RAMON, pero con un tanto por ciento menor de cifras superiores a una unidad. Nos acordamos a este respecto de la aseveración

de VAHLQUIST de que el nivel antitóxico natural es ahora bajo en muchas regiones del mundo.

Las diferencias entre nuestros ensayos de hace veinte años y los actuales, han de ser influidas por la diferencia de técnicas. Operábamos, entonces, y probablemente operaron los investigadores a que nos hemos referido, con el cobayo, cuya susceptibilidad dérmica a la toxina es mucho menos exquisita que la del conejo. Esto, amén de otros factores biológicos, y el criterio personal de la apreciación de lo objetivo de las pruebas, hace que la biometría se interprete, en nuestro caso, prescindiendo de un juicio muy severo.

El estado de «reactividad adquirida» o aptitud de generar, pronta y francamente, antitoxina ante las pequeñas penetraciones de toxina íntegra o transformada en vacuna, le exploramos hace años, sirviéndonos del cobayo como animal reactivo. Estudiamos la antitoxinemia de unos sujetos espontáneamente Schick-negativos y de otros provocadamente Schick-negativos. Se trataba de dos hermanas enfermeras de un servicio antidiftérico: una, Schick-negativa, y otra, Schick-positiva. A la primera, que tenía  $>1$  unidad y  $<2$  unidades, se le inyectaron cinco décimas de anatoxina de 17 unidades. A los dos días no había variado la antitoxina, pero a los ocho días tenía 3 unidades. A la otra, se le vacunó, y a los cinco meses tenía  $1/10$  de unidad. Se le inyectó, también, como a su hermana, medio c. c. de anatoxina de 17 unidades; a los dos días tenía más de  $1/10$  y menos de 1 u. y a los ocho días, 1 unidad.

A un grupo de cinco niños Schick-negativos espontáneos, se les inyectó medio c. c. de anatoxina de 17 unidades.

	U. ANTES DE LA ANATOXINA	U. A LOS 4 DÍAS DE LA ANATOXINA
1	1	$>3$ $<4$
1	$>1/10$	$>1/10$
	$<1$	$<1$
1	1	1
1	1	1
1	$>1/10$	
	$<1$	$>1/10$
		$<1$

En otros niños vacunados con anatoxina (3 inyecciones clásicas

de anatoxina bruta de 17 unidades), tratándose de sujetos Schick-positivos antes de vacunarlos, obtuvimos estas cifras:

	U. ANTES DE LA VACUNACIÓN	U. A LOS 5 MESES DE LA VACUNACIÓN	U. A LOS 4 DÍAS DE LA INYECCION REACTIVANTE
1	$<1/30$	$>1/10$	idem
1	idem	$<1$	idem
1	idem	idem	idem
1	idem	idem	idem
1	idem	idem	$>1$
			$<2$

La reiterada inmovilidad del contenido antitoxínico a los cuatro días de la inyección reactivante, contrasta con la elevación acentuada que se opera cuando se hace una determinación a los ocho días (casos de las enfermeras, citados). No es sólo que necesite el organismo un determinado período de incubación para reaccionar con las pruebas objetivas, es que hay que tener en cuenta, además, la neutralización parcial del anticuerpo por el antígeno. Por otra parte, el método seguido por nosotros suponía el ensayo de  $1/10$  de unidad, pasando de esta cifra a 1, 2, 3, etc. Es decir, que las fracciones intermedias no eran tenidas en cuenta, entonces, como ahora que empleamos métodos mucho más finos (JENSEN).

BIOMETRÍA DEL ESTADO RE-FRACTARIO A LA DIFTERIA

El inmunólogo está en el deber de determinar, con precisión, cuál es el índice biológico del estado refractario a la afección diftérica y cuál es el procedimiento clínico para descubrirlo, y, en todo caso, está obligado a declarar si es que no se está en posesión de un procedimiento hacedero para ser llevado a la práctica.

Medir la cuantía de la acción inmunizante frente a un remedio, no es tarea fácil en ningún caso, pero en el de la difteria, la labor está llena de dificultades. El clínico y, sobre todo, las autoridades sanitarias, cuyo cometido es singularmente difícil, dictaminan sobre los datos estadísticos que proporciona la observación de las



grandes masas y se atienen al comportamiento de éstas a través de los años. Sus juicios son, en definitiva, los que pesan; porque de nada sirve que los biólogos nos esforcemos en reducir a cifras el poder defensivo de un antígeno, si luego, los resultados en las colectividades, dicen otra cosa.

La biometría de los efectos de las vacunas comprende, a nuestro modo de ver, dos aspectos: uno, referente a lo *actual*; otro, atinente a lo *potencial*. El último se nos antoja el más interesante y, por desgracia, el menos estudiado.

Ante todo, dejemos sentado que nos referimos al factor anti-toxina; el más trascendente y, según algunos, el que verdaderamente cuenta. RAMON no duda, a pesar de las aportaciones basadas en otros mecanismos, en atribuir a la antitoxina el papel de máxima eficiencia. Para él, la acción antimicrobiana se verifica de un modo indirecto, por virtud de la misma antitoxina.

Sea como sea, lo positivo es que, hoy por hoy, no obstante las objeciones que se hacen a la difterino-reacción dérmica, universalmente se la acepta y en todos los trabajos publicados sobre la eficacia de cualquier producto inmunizante activo contra la difteria, se aducen los resultados obtenidos con la reacción de Schick, aun cuando de un modo simultáneo se den las cifras de antitoxinemia.

Todos los que nos dedicamos a estas materias, hemos observado que la cifra límite de antitoxina sanguínea coincidente con la reacción negativa y fijada en *tres centésimas* de unidad antitóxica, tiene sus excepciones. Utilizando el método de JENSEN, se observa que con esta cifra y, a veces, con cantidades algo mayores, como *cuatro centésimas*, la reacción de Schick es positiva, si bien no muy intensa, y, desde luego, constituyendo, tales casos, una minoría. No es posible desdeñar lo que puede haber de accidental en métodos de apreciación tan sumamente delicados, pero tampoco podemos echar en olvido que la técnica de JENSEN, por su mayor exactitud, no es en absoluto parangonable con la técnica de RÖMER, que nosotros empleamos, en 1926, con arreglo al proceder de DARRÉ, LOISEAU y LAFAILLE.

Esto por lo que se refiere al paralelismo entre la reacción de Schick y la antitoxinemia. Pero lo esencial no es esto; lo verdaderamente trascendente es la significación defensiva de la reacción de Schick negativa, extremo que con anterioridad hemos tratado al ocuparnos en los datos patogénicos que nosotros creemos de gran interés tener presentes al abordar el estudio de los fundamentos biológicos de la inmunización activa contra la difteria. A este res-

pecto, las cifras son algo desconcertantes: BEHRING, vimos que aceptaba cifras oscilantes entre 0,01 y 0,05; y otros autores cifras mayores. Por otra parte, se habían observado cifras de 0,1 y 0,2 con signo positivo de Schick. De aquí nació la idea de elevar el contenido de toxina para practicar la difterino-reacción. De este criterio participaron MEERSSEMANN y RENARD, que propusieron utilizar 1/20 de unidad (=0,05). Así también, CHESNEY, en Inglaterra, recurre, para la apreciación del grado de inmunidad de los vacunados, estableciendo comparación entre los tratados con anatoxina bruta y los vacunados con anatoxinas precipitadas, al empleo de dos, tres y hasta cuatro dosis Schick. Recordemos, por último, que ZINGHER, elevó la dosis Schick a 1/40 de unidad.

DEBRÉ, opina que todas las críticas erigidas contra la afirmación de SCHICK referentes a la significación del índice de protección de 1/30 de unidad por c. c., carecen de valor, aseverando que todas las experiencias de comprobación llevadas a cabo por él, RAMON y MOZER, experiencias minuciosas e irreprochables, confirman lo sustentado por SCHICK, sin otra excepción que los recién nacidos, hasta los tres meses, en cuyo período de la vida la r. de Schick no coincidiría con la concentración de unidades de la sangre. Para DEBRÉ, 1/30 de unidad sería signo de protección; bien entendido que esto no quiere decir que no se manifieste el cuadro clínico de la enfermedad, sino que ésta evoluciona como una forma benigna, aun cuando sea acentuado el poder patógeno del agente causal. Clama contra JENSEN, quien niega el valor de la prueba y sólo acepta el valor de los resultados positivos reveladores, en el 98 por 100 de los casos, de ausencia de antitoxina sanguínea y esgrime la existencia de falsas reacciones negativas en sujetos portadores, carentes de una proporción aceptable de anticuerpo y que están ayunos de poder defensivo, aduciendo casos de formas graves recayentes en dichos individuos.

Para JENSEN, no procede practicar la reacción de Schick para acordar la inmunización activa, porque, en los no vacunados, *el signo negativo no equivale, siempre, a un contenido antitóxico suficiente*. He aquí las pruebas aducidas por dicho investigador.

NÚMERO DE NIÑOS SCHICK-NEGATIVOS NO VACUNADOS	UNIDADES ANTITÓXICAS DEL SUERO SANGUÍNEO				
	> 0,03	< 0,03	< 0,01	< 0,005	< 0,0005
		> 0,01	> 0,005	> 0,0005	
29	14	7	2	2	4
%	48%	24%	7%	7%	14%

Sin embargo, en los vacunados los resultados son diferentes:

NÚMERO DE SCHICK- NEGATIVOS VACUNADOS	UNIDADES ANTITÓXICAS DEL SUERO SANGUÍNEO				
	> 0,03	< 0,03	< 0,01	< 0,005	< 0,0005
		> 0,01	> 0,005	> 0,0005	
179	120	43	7	8	1
%	67%	24%	4%	4,5%	0,5%

Tampoco coincide con el criterio clásico de la cifra inferior límite de 1/30 para la r. negativa, ANDREWES (1923), que la encuentra de este signo con 1/40 a 1/60. Además, DUDLEY, MAY y O'FLYNN, en 1934, ven reacciones negativas con menos de 0,01.

Vemos, pues, que respecto de la reacción de SCHICK se han hecho críticas en todos los sentidos; pero, repetimos, a pesar de las críticas adversas, no hay ni un solo trabajo sobre la inmunización activa contra la difteria que no cite la prueba ni que no la tome en consideración.

La sencillez de ejecución, por un lado, y, sobre todo, la coincidencia de sus resultados con lo que estableció su autor, en gran número de casos, explican la difusión de la prueba.

No es lícito discutir y menos negar que el viraje de la reacción de SCHICK, de positiva a negativa, carezca de valor apreciativo de un cierto grado de inmunidad, sobre todo si se emplea la dosis 1/40 de m. m. y, desde luego, si en los casos expresados recayentes en vacunados, se recurre a un múltiplo de dosis-piel; pero, sin embargo, es de desear un estudio más detenido acerca de la correspondencia de la protección y del contenido antitoxinémico y un nuevo límite tóxico por parte del antígeno, que estuviera comprobado con el método de JENSEN. Porque las observaciones dispares, se han multiplicado. Así se han observado formas graves de difteria

en Schick-negativos (casos de O'BRIEN, O'KOLL y PARISH, 1929, ROBINSON, D. T. y MARSHALL F. N. 1934). COHEN y colaboradores (1950), en 114 mujeres, encuentran 98 por 100 de reacciones de Schick-negativas coincidiendo con más de 0,01 y 77,4 por 100 de Schick-positivas con menos de 0,01. ARTON (Nueva York), en 1950, dice que la reacción de Schick negativa indica, en la mayoría de los casos, la existencia de 0,004 de unidad, por lo menos, sin que el signo negativo de la prueba quiera decir que los individuos, así catalogados, sean refractarios a una invasión masiva por bacilos virulentos. GREENBERG y ROBLIN, estudian el Schick, la antitoxinemia y la resistencia a la toxina, en cobayos inmunizados con toxoide y comprueban que la cifra de antitoxina sanguínea superior a 0,004, origina Schick-negativa, resistiendo los animales en el 93 por 100 de los casos a 13 m. m. La antitoxinemia inferior a 0,004 produce reacción positiva de Schick. VAHLQUIST y CURT HÖGSTEDT, de Estocolmo, opinan que las variaciones individuales entre la relación existente entre la dimensión de la reacción de Schick y la antitoxinemia, se explican, en parte, por la *inmunidad potencial*. Interpretan así varios tipos de reacción: la reacción negativa, supondría una acción antigénica previa y, generalmente, un título superior a 0,002; la reacción positiva de 15 mm. o más, indicaría una antitoxinemia siempre inferior a 0,02, y la reacción fuertemente positiva, de 15 mm. o más, un título siempre inferior a 0,005.

Las determinaciones de antitoxinemia en los diftéricos hechas por IPSEN (1946) demuestran la imposibilidad de dar cifras absolutas. La probabilidad de infección y complicaciones se reduce con los títulos altos. Los sujetos con 0,01 o más estaban mejor protegidos, y los que tenían menos de 0,01 no gozaban de protección alguna.

Los trabajos de P. ROBERT, de Basilea, revelan que la exotoxina del b. diftérico y la endotoxina del b. diftérico y del b. pseudo-diftérico contienen numerosos antígenos. Por tanto, las reacciones dérmicas, ante estos antígenos, resultan de acciones combinadas de complejos antigénicos, suma de antígenos parciales, con diferentes factores de función defensiva antitóxica y de sensibilización alérgica; dependiendo la intensidad de las intradermoreacciones, no sólo de mecanismos de inmunidad y de alergia, sino, además, de factores locales (tono nervioso, permeabilidad, absorción, presión capilar) y de alteraciones endocrinas; no debiendo mirarse con un excesivo dogmatismo, como independientes, los factores tóxicos y alérgicos.

Si nos atenemos al factor biométrico que pudiéramos llamar genuino, puesto que nos da la expresión numérica directa, nos encontramos con que los biólogos hemos operado con métodos distintos. Todos se derivan del método de RÖMER, pero las técnicas varían, entre otros pormenores, por el animal de experimentación (cobayo o conejo). El método de Jensen se practica en el conejo. Y aquí nos encontramos también con causas que desvirtúan la exactitud de los resultados. Si el dermis de los humanos puede presentar oscilaciones reaccionales, no puede esperarse que no acontezca lo propio con la piel de los animales de experimentación. Además, la técnica de las reacciones intradérmicas es imposible realizarla de un modo uniforme; la interpretación de los resultados tampoco podemos aspirar a que goce de una matemática uniformidad, y, por último, pueden existir propiedades especiales en el suero de ciertos individuos, como le fué dable demostrar a EHRICH NEUMANN, quien descubrió en aquél, procedente de determinados pacientes, propiedades necrotizantes.

Es innegable que todas estas salvedades que hacemos al método de la valoración de las unidades antitoxicas del suero sanguíneo constituyen excepciones. Las hacemos constar, exclusivamente, para llevar al ánimo de todos el convencimiento de que en Biología, como en Medicina general, no podemos aspirar a una fórmula, a una ecuación que esté al alcance de la resolución de quien conozca unos cuantos hechos, sino que precisa elegir un camino, en cada caso, que no esté trazado de antemano, sino que hemos nosotros mismos de desbrozarle con el criterio facultativo que preside nuestra profesión.

Todos hemos tenido conocimiento de la reacción de Reh. Es una prueba escarificante puntiforme hecha con toxina pura de 16 a 30 unidades floculantes. Aunque se le negó producción de reacción falsa, esto no se ha confirmado. Además, un inmunólogo tan bien calificado como REGAMEY, del Instituto Bacteriológico de Berna, aunque le asigna mayor garantía que a la de Schick, observa que el 3 por 100 de los sujetos explorados por la reacción de Reh y el 10 por 100 de los investigados por la de Schick son negativos reaccionantes, sin que ni unos ni otros estén dotados de antitoxinemia suficiente. Seguimos, pues, teniendo que conceder un valor relativo al signo negativo de estas pruebas.

MERIEUX, de Lyon, otro destacado inmunólogo contemporáneo, en 1939 propuso una reacción percutánea muy fácil. Se ejecuta frotando la piel de la zona esternal con una gasa, friccionando después la región con una gota de toxina (glicerizada al 6 por 100, concentrada al 1/60, que mate al cobayo, una vez concentrada, al 1/5.000) durante treinta segundos. Las lecturas del resultado (eritema, eritema indurado, pápulas rojas, etc.) se hacen a las veinticuatro o cuarenta y ocho horas. Su consonancia con la prueba de Reh sería evidente. En 1947, MARISSAEL, de Bruselas, propone una prueba que es, sustancialmente, la misma que la de MERIEUX.

Lo reciente de estas nuevas pruebas percutáneas impide que haya una experiencia amplia y suficiente.

MONTEIRO DA COSTA y SANTOS BESSA han ensayado la reacción de Reh con empleo simultáneo de toxina calentada a 70° para eliminar las falsas reacciones que se producen también con esta prueba. No aceptan como positivas sino las zonas congestivas de más de 3 mm. de diámetro.

SCHICK	REH	U.A. POR C. C.
Seudorreacción	—	> 0,05
—	—	> 0,05
—	—	> 0,05
Seudorreacción	Seudorreacción	> 0,1
—	»	> 0,1
—	»	> 0,1
+	+	< 0,05
+ y Seudorreacción	Seudorreacción	> 0,1
—	—	> 0,1
Seudorreacción	Seudorreacción	> 0,05 < 0,01
—	+	< 0,05
+ y Seudorreacción	+ Seudorreacción	< 0,05
+ Seudorreacción	Seudorreacción	> 0,1

Los autores deducen que parece que existe una mejor correspondencia entre la prueba de Reh y la antitoxinemia, que entre ésta y la reacción de Schick. Nosotros queremos destacar que en estos ensayos, además, hay una mayor antitoxinemia, en general, en los casos que existe seudorreacción.

La interpretación de la reacción de Schick se complica todavía más por las observaciones recientes que vienen a nutrir el acer-

vo de factores productores de reacciones falsas. En primer lugar, tenemos que recordar que ZOELLER, en 1924, propuso una prueba alérgica practicada por inyección intradérmica de dos décimas de solución de anatoxina al centésimo, llamada anatoxirreacción. Sería efímera, apareciendo dentro de las veinticuatro primeras horas y desapareciendo a las cuarenta y ocho. Según el fallecido inmunólogo, revelaría sensibilización para el b. diftérico y una mejor disposición del organismo para inmunizarse. Esquemmatizó así los casos que podían observarse:

	SCHICK	ZOELLER
Indemne receptible .....	—	—
<i>Primer contacto.</i>		
Receptible alérgico .....	+	+ +
Alérgico inmunizado .....	—	+
Inmunizado .....	—	—

Nuestro colaborador, en 1927, señaló ya que tanto la anatoxirreacción como la seudorreacción (prueba con toxina calentada) podían prolongarse más allá de las cuarenta y ocho horas.

Han pasado más de veinte años de aquellas aportaciones, y se resucitan las ideas referentes a la alergia diftérica. Debemos hacer constar que MOLONEY y FRAZER (1928) siguieron a ZOELLER, en parte, prefiriendo, para descubrir la sensibilización, a la proteína bacteriana, la solución de anatoxina, y hoy se practica la prueba de Moloney en Norteamérica recurriendo, como es sabido, a la inyección intradérmica de una décima de toxoide al 1/20. También en los recientes trabajos de COHEN y colaboradores (1950) se observa que la r. de Moloney, fuertemente positiva, suele coincidir con una buena proporción de antitoxina en la sangre.

Pero el hecho que ya indicaron BRANDON y FRASER en 1936, y que no ha tenido la resonancia debida, es que la toxina calentada, para emplearla como reactivo de sensibilidad a la proteína bacilar, es inadecuada; el calor no sólo modificaría la toxina, sino la constitución íntima de las fracciones proteicas microbianas. De aquí que sea fácil, y hasta frecuente, en casos de sensibilización, obtener reacciones negativas con la toxina calentada y reacciones positivas con la prueba de MOLONEY. Además, del mismo modo que nuestro colaborador observó en 1927 que la reacción dérmica producida por la proteína bacteriana calentada y la proteína bac-

teriana no calentada, podría prolongarse hasta el quinto día, estos autores observan también prolongación de la manifestación reactiva de la piel por el toxoide.

En la actualidad, COHEN y colaboradores observan, además de prolongación hasta el séptimo día, en el que realizan la lectura, la coexistencia de pruebas intensas de Moloney con reacciones negativas para la prueba testigo con toxina calentada (prueba que tampoco es siempre efímera) y, lo que es peor, con signo positivo de la prueba de SCHICK, cuando, por otra parte, las cifras anti-toxinémicas son satisfactorias. Los casos de COHEN, de falsas reacciones positivas, corresponden a adultos con Moloney positivo y que reaccionan enérgicamente al toxoide. Finalmente, COHEN y sus colaboradores, ante estos resultados, dicen que tales sujetos tendrán suficiente antitoxina actual o neoproducida por la dosis de toxina de la reacción de Schick, y agregan que la actual prueba de SCHICK es de significación cuando es negativa, pero que tiene un determinado porcentaje de inseguridad en los casos de signo positivo.

La explicación actual del fenómeno indicado consiste en admitir una sensibilización para las proteínas del b. de Loeffler. COHEN ha observado que después de inyectar varias veces la anatoxina a los niños, éstos reaccionaban a la toxina diftérica. De aquí los intentos de obtener toxinas especialmente purificadas para evitar toda prueba testigo.

Decíamos en el comienzo de este apartado que necesitábamos poder establecer el índice biológico del estado refractario. Si nos ceñimos a determinar la proporción de antitoxina sanguínea, sólo podemos decir que en la mayoría de los casos la cantidad de antitoxina coincide con la cifra clásica de 1/30 de unidad por c. c. Vamos a prescindir de los casos de reacción negativa y hasta de protección, con dosis inferiores. Limitémonos a la cifra expuesta. Pues bien, nadie asegura que la protección sea otra cosa que una protección relativa que puede coincidir con infección y hasta con afección benigna. Si recordamos los datos de cifras muy superiores coincidentes con formas graves, tenemos, por tanto, que confesar que falta un índice biológico de protección absoluta, y si en el seno del laboratorio queremos crear un reactivo clínico, solamente podemos ofrecer a los médicos una prueba de probabilidad. Esto y nada más que esto es la reacción de Schick.

Falta el índice de protección. Si fuera posible fijarle, exigiría su establecimiento un estudio universal extenso e intenso, con técnicas irreprochables y uniformes. No es esto fácil. Por otra parte, la medida de la antitoxina de millares y millares de sujetos y el conocimiento concienzudo de su pasado y de sus incidencias patológicas en trance con el b. diftérico, dejaría siempre el interrogante de su constancia e inconstancia humoral, ya que tratar de determinarla supone trasponer los límites de toda posibilidad técnica. Pero es que tampoco la índole de la inmunidad antitóxica diftérica permite prever lo que acontecerá a un sujeto con una cierta proporción de antitoxina, porque no todos somos isófilos.

El viraje de la reacción de Schick es, por tanto, un signo de *probable estado de cierta resistencia* que no podemos, hoy por hoy, mejorarle elevando la cantidad de antígeno de la prueba, por que en los intentos realizados se tropieza con el escollo de las lesiones necróticas. Así, si operamos con múltiplos de la dosis Schick, podremos, en los vacunados, lograr resultados aprovechables; pero en los no vacunados corremos el riesgo de un episodio necrótico desagradable, si no de manifestaciones generales, que deben evitarse.

El organismo reacciona ante la toxina de la r. de Schick, como ante la toxina de la infección, de un modo nada uniforme, aun cuando posean los sujetos probados el mismo contenido antitóxico actual. La explicación se desprende de la patogenia misma de la difteria, porque un estado de euergia o aptitud de pronta y cumplida respuesta defensiva, coincidirá con una r. negativa, y un estado de disergia con una reacción positiva, aun cuando los sujetos respectivos posean un contenido antitóxico bajo y de la misma cuantía. Por esta causa, entre otras, surgen las discordancias entre la determinación directa e indirecta del índice protectorio.

La reacción de Reh está siendo objeto de preferencia por algunos biólogos, como hemos expuesto anteriormente; tendría una mejor correspondencia con la cifra antitoxinémica, pero también arroja signos negativos con antitoxinemias diputadas como insuficientes, y es prueba, por otra parte, mucho menos estudiada que la de Schick.

Si a estas consideraciones sumamos la posible sensibilización por la proteína bacteriana, que hace responder a la piel lo mismo que la toxina bruta, ponemos al clínico ante la situación de tener que dudar del valor de las pruebas negativas, siguiendo a

JENSEN, y de no poder tampoco fiarse de las positivas, ateniéndose a los recientes trabajos de COHEN.

En resumen, las pruebas dérmicas son de probabilidad y ofrecen interés práctico, cuando menos como orientadoras, no del nivel antitóxico *actual*, sino de la capacidad defensiva, suma del nivel *actual* con el incremento consecutivo al aporte de la aptitud creadora *potencial*; criterio clínico que explica la razón que asistía a SCHICK y sus adeptos para erigir la prueba como medio diagnóstico de la receptibilidad. Por constituir esta prueba una probabilidad de estado defensivo, hace muchos años que aconsejamos prescindir de ella para seleccionar a los niños que hayan de ser vacunados y vacunamos, desde luego, a todos, sin más excepción que las contraindicaciones; utilizándola en los ensayos y estudios de nuevos remedios inmunizantes, porque, desde luego, a éstos hay que exigirlos, por lo menos, que anulen los signos positivos de las reacciones de la piel provocadas por las dosis del veneno específico que intervienen en las pruebas de SCHICK y REH.

#### LA ADMINISTRACIÓN DE LAS VACUNAS

#### ANTIDIPTÉRICAS POR OTRAS VÍAS QUE

#### LA HABITUAL O SUBCUTÁNEA

Estos procedimientos nos han parecido siempre, de excepción; pero también nos parece que son excelentes recursos, injustamente relegados al olvido. Esto es una consecuencia de la multiplicidad de procedimientos y preparados que agobian al médico. Aca-so sería interesante la especialidad de inmunólogo, a la cual se le confiara todo lo referente a las inmunizaciones activas y pasivas, del mismo modo que ha constituido una especialidad, interesante e imprescindible, la hematología. Porque como cada individuo, *per se* o *per accidens*, constituye un caso particular, y dado que así como no hay enfermedades, sino enfermos, tampoco hay colectividad inmunizable, sino sujetos a quienes inmunizar, el especializado estudiaría cada individuo y actuaría como procediera en cada caso. Es evidente que interesa y se necesita generalizar y simplificar, pero no es menos evidente que este interés y esta necesidad desvirtúan muchas veces una conducta correcta.

*Inmunización nasal.*—La mucosa nasal es terreno propicio para las agresiones microbianas y los parasitismos latentes, en virtud de los cuales se verificaría una absorción antigénica en-

gendradora de protección. Es significativo que en el caballo coincida la existencia de antitoxina hemática con el parasitismo diftérico de su rinofaringe.

Ya hizo ensayos de inmunización nasal DZIERGOWSKY en el año 1910, empleando aplicaciones de toxina en la rinofaringe, tanto en el hombre como en el caballo, pudiendo demostrar la formación de antitoxina; y por el año 1927, RAMÓN y ZOELLER ensayaron el procedimiento con la toxina modificada o anatoxina, administrada por instilaciones nasales a sujetos Schick-positivos. El resultado que obtuvieron estos autores fué bueno, pues les fué posible, además de virar a negativo el signo positivo de la reacción de Schick, elevar la antitoxina circulante en algunas unidades. Estos trabajos fueron confirmados por LESNÉ, MARQUEZY, LEMAIRE y MONMIGNAT. También consiguieron despertar la antitoxinemia respectiva RAMON y su colaborador ZOELLER, utilizando como antígenos las anatoxinas tetánica y disintérica y la toxina escarlatinosa.

En el año 1928, nuestro colaborador presentó a la Academia Médico-Quirúrgica una estadística de niños a quienes se había aplicado la anatoxina por vía nasal de la siguiente forma: instilación de una anatoxina de veinte unidades sin concentrar, diariamente, durante dos períodos de ocho días, con ocho de descanso, a la dosis de cuatro gotas en cada fosa nasal. Todos los niños así tratados eran, desde luego, Schick-positivos. A los ocho días de la última instilación de la segunda serie se tornó a practicar la reacción de Schick, y en el 90 por 100 de los casos fué muy débilmente positiva. Se insistió con una tercera serie de instilaciones, y en un plazo de cuarenta y ocho días se consiguió el 98 por 100 de reacciones negativas. Con posterioridad modificamos esta técnica, intensificándola con aplicaciones bicotidianas.

La rinofaringe como lugar para aplicar los antígenos le ha empleado, también con resultados positivos, utilizando el mecanismo inhalante, SILBERSCHMIDT.

Según PRIGGE, se opinaba en Dinamarca que una inyección de toxoide aluminico representaba el efecto de una o varias instilaciones nasales.

La inmunización nasal constituye una modalidad de la inmunización por dosis pequeñas y repetidas. BLAZEK la ha empleado en Checoeslovaquia con objeto de revacunar.

Un perfeccionamiento de este método es la aplicación de la anatoxina en un excipiente graso, con objeto de que el antígeno

obre más tiempo sobre la mucosa y no desaparezca rápidamente por deglución (SABELLI). También puede emplearse, con el mismo objeto, la anatoxina concentrada hasta consistencia muy espesa.

Para PRIGGE, la inmunización nasal es un recurso complementario de la inmunización subcutánea, debiendo dar la preferencia a las dos inyecciones por esta vía y con vacuna de alto potencial sobre el método mixto constituido por vacuna subcutánea y vacuna nasal.

*Vías bucal y perlingual.*—La primera ha fracasado rotundamente, y la segunda ha fallado asimismo en los estudios verificados por GARCÍA DE JALÓN. Este ilustre farmacólogo ha comprobado que los cuerpos de compleja constitución química, o no se absorben por vía perlingual o lo hacen en mínima proporción; tan mínima, que no son capaces de dar rendimiento terapéutico aprovechable. Fracasa la vía perlingual como método para que se absorban las toxinas tetánica y diftérica; así, la aplicación al ratón, en forma de polvo seco, de toxina tetánica, con un total de 300 m. m., no produce la muerte del animal.

*Inmunización percutánea.*—La posibilidad de emplear esta vía para inmunizar contra la difteria parte de PETRUSCHKY (1912), que ideó la aplicación, sobre la piel, de bacilos muertos. También se recurrió a ella por BÖHME, en 1924, para utilizar el Diphkutan. LOEWENSTEIN, en 1927, recurrió a esta vía por medio de un antígeno constituido por anatoxina y bacilos, concentrado y aplicado en forma de unciones.

Nosotros utilizamos el antígeno original de LOEWENSTEIN, y otro de propia obtención. Procedimos así: a los matraces de preparación de toxina diftérica, en caldo de Ramon, con acetato sódico, glucosa y maltosa, agregamos, al décimo día de incubación a 34°, cuatro c. c. de formol al 40 por 100. Al término de un mes comprobamos la no toxicidad del contenido de los matraces y la esterilidad de los mismos, tanto respecto del bacilo diftérico (cepa W-P núm. 8) como de los posibles agentes de contaminación. Después concentramos el medio de cultivo, sin privarle de gérmenes, a 37°, al vacío, hasta consistencia siruposa. A este producto, oscuro y espeso, agregamos una pequeña cantidad de cloretona y una gota de una esencia aromática, distribuyendo el antígeno, después de una perfecta homogeneización, en mortero esterilizado, en tubitos de estaño de tres centímetros cúbicos de capacidad. Con el antígeno original de LOEWENSTEIN y con el nues-

tro practicamos las unciones, personalmente, en los niños del Asilo de Santa Cristina, en los años 1930 y 1931, del siguiente modo: lavado de la piel con agua caliente y jabón; fricción con un trozo de algodón empapado en alcohol, hasta producir un ligero eritema; evaporación del alcohol; fricción, con la mano desnuda, utilizando tres c. c. de unguento, en la cara externa del antebrazo, humedeciendo la mano de vez en cuando, si se notaba que ésta se adhería a la piel pegajosamente; a los tres minutos de estar friccionando con el unguento se dejaba secar éste, advirtiendo a las personas que estaban al cuidado de los niños que no les lavaran la región friccionada, durante cuarenta y ocho horas. Se repetía la aplicación a los quince días y a los treinta. En suma, se practicaban tres fricciones, con dos semanas de intervalo. Este método se empleó exclusivamente en niños schick-positivos. Se obtuvieron los resultados siguientes:

	VACUNADOS CON ANTÍGENO ORIGINAL	VACUNADOS CON NUESTRO ANTÍGENO
Número de vacunados .....	100	50
Schick-negativos a los 20 días de la tercera fricción .....	54,00 %	55,00 %
Schick-negativos a los 60 días de la tercera fricción .....	62,00 %	60,00 %
Schick-negativos a los nueve meses de la tercera fricción .....	72,23 %	70,30 %

Como con el método de RAMON, clásico, habíamos conseguido una cifra de 95 por 100 de reacciones de Schick negativas a las dos semanas de la tercera inyección, concluimos entonces que era posible, en efecto, virar la reacción de Schick por la vía percutánea, pero que constituía un procedimiento menos eficaz, considerándole como un recurso de excepción aplicable a los sujetos tarados.

ABT y FEINGOLD (*Amer. Jour. of Dis. of Child.*, 1931) defendieron calurosamente este procedimiento. VOLLMER y WEGMAN (*Jour. Pediatrics*, 1945) le han empleado también por medio de un antígeno formado por anatoxina concentrada, conteniendo 320 u. por centímetro cúbico, mezclada a partes iguales con un excipiente constituido por ochenta partes de aceite mineral y ocho partes de ácido oleico, con trietanolamina. Como nosotros, estos autores practicaron tres unciones con quince días de intervalo. A las seis

semanas de las unciones obtuvieron un 68 por 100 de reacciones negativas de Schick. De dieciocho niños que estudiaron, desde el punto de vista de la antitoxinemia, siete tenían una unidad; tres, media unidad; cinco, menos de media; y el resto, entre 1/5 y 1/30.

Este procedimiento no ha prosperado. No sabemos, verdaderamente, si con absoluta razón, porque no se ha empleado en gran escala. Cuando nuestro colaborador le dió a conocer a esta Academia, en 1933, MURILLO dijo que le parecía altamente racional, ya que se empleaba con él un antígeno completo (toxóide y protoplasma bacilar). Recordaba MURILLO, que había tenido siempre la idea de que en la difteria la toxina no era el único veneno y que existía algún otro factor, no bien caracterizado, que contribuiría a la producción, sostenimiento y agravación del ataque diftérico. Hizo mención, a este respecto, de sus trabajos en comprobación de su idea, relatando cómo después del lavado minucioso de los gérmenes diftéricos desvitalizados, era evidente que ejercían, mediante el factor *necroproteína*, admitido por él, una acción lesiva sobre la piel del cobayo; acción necrosante que se ejercería también sobre las mucosas y facilitaría, tanto la implantación del bacilo y la formación de la pseudomembrana, como la reabsorción de la toxina. También defendió MURILLO, en aquella fecha, el método de LOEWENSTEIN, por la vía de aplicación empleada, ya que la piel se había acreditado progresivamente en el papel inmunológico, siendo buena formadora de determinados anticuerpos.

Hoy, cuando hemos visto que los inmunólogos invocan un dualismo en el mecanismo inmunizante contra la difteria; hoy, que en la patogenia de esta enfermedad se hace intervenir, en cierto modo y en ciertos casos, cuando menos, un parasitismo activo cerrado y hasta una bacteriemia que obrara con prelación al cuadro clínico abierto y patente de la afección, nos parece justísimo citar a nuestro compatriota, que cuando se expresaba de tal modo con motivo de la vacunación antidiftérica por el método de Loewenstein estaba ya físicamente vencido.

Pero, no obstante, como hemos dicho en el apartado referente a la patogenia de la difteria, el mecanismo antimicrobiano no se pone de manifiesto de un modo palmario en el laboratorio. Acaso no acertemos todavía a dar con una técnica adecuada para prestar al antígeno su virtud defensiva que, por otra parte, pueda verificarse en el organismo de un modo natural; porque esta posible impotencia de técnica terapéutica no debe nunca desdeñarse.

Los procesos naturales son una cosa, y los experimentales otra muy distinta. Es bien sabido que el fracaso de ciertos fármacos de índole endocrina no quiere decir, en modo alguno, que pueda negarse la deficiencia del órgano correspondiente en el síndrome clínico de que se trate. Y así ocurre con innumerables hechos biológicos.

*El método percutáneo de D'Antona.*—Muy recientemente (1950), el profesor D'ANTONA ha publicado un procedimiento para provocar la absorción de determinados antígenos a través de la piel. Opera con discos de un papel impermeable al agua, de 1,5 cm. de diámetro, sobre los que deposita el antígeno, que deja secar a 37°. Estos discos se colocan sobre otros mayores de esparadrapo. Depila y desengrasa la piel de los animales y aplica los apósitos en el dorso del cuello de los cobayos y en los flancos del abdomen en los conejos. La absorción de la gota de antígeno es completa. La toxina diftérica se absorbe sin producir necrosis, pero originando el cuadro típico de la intoxicación. Son más regulares los resultados en los conejos, porque en estos animales la adaptación de los apósitos se realiza con mayor perfección. También se absorbe perfectamente la toxina tetánica. El mecanismo de esta absorción no estribaría en las vías posibles de introducción en el organismo animal por las microscópicas soluciones de continuidad originadas por la depilación, porque la experiencia anterior, a este respecto, es negativa; lo que ocurriría sería que entre el disco impermeable, en cuyo centro está la costra formada por la toxina desecada, y la piel, se formaría una cavidad, llena por dicha costra y cubierta, en derredor, por el esparadrapo, realizándose una verdadera asfixia cutánea a nivel de la zona cubierta por el disco impermeable y suprimiéndose la evaporación. De este modo aumentaría la temperatura de la zona cutánea que nos ocupa, se produciría una dilatación refleja de los capilares, se opearía una ligera trasudación, se maceraría la piel, se humedecería la toxina seca, que abomba el disco, y se formaría una pequeña bolsa continente de una solución concentrada de antígeno que, en contacto con las células epiteliales, daría ocasión a que se produjera una doble corriente entre el exterior y las redes de las papilas dérmicas.

D'ANTONA ha preparado también apósitos con anatoxina con varios contenidos de unidades: 30, 50 y 100. En el conejo, la aplicación de uno o dos apósitos, con 30 a 50 unidades por apósito, con intervalos de siete a diez días y cuyos animales, antes de la

inmunización, respondían positivamente a la inyección intradérmica de 1/1.000 de m. m., después de ser sometidos a la inmunización de referencia, no reaccionaban a la inyección de 1/20-1/50 de m. m. y la antitoxina de su sangre alcanzaba cifras de 1/30, 1/2 y aún más.

Por lo que respecta a los humanos, D'ANTONA (1) consigue el viraje de la reacción de Schick, opinando el autor que el método responde muy bien como dosis de «recuerdo» para espolear a la inmunidad, obteniendo títulos incluso superiores a 1/2; siendo menos brillantes los resultados que se obtienen en los sujetos «nuevos». Con tres aplicaciones, con intervalos de quince días, ha obtenido viraje de la r. de Schick en el 50 por 100 de los tratados, a los treinta días de la última aplicación; debiendo hacer constar, no obstante, que el profesor D'ANTONA ha hecho sus ensayos en niños muy pequeños (de seis a catorce meses), que son más difícilmente inmunizables. Emplea dos apósitos, simultáneamente, de 50 u. (uno a cada lado de la espalda). El autor, amablemente, nos ha proporcionado sus apósitos y la técnica de obtención de los mismos, habiéndonos sido posible emprender los ensayos clínicos. Hemos podido comprobar que constituye una realidad la absorción del antígeno y que el procedimiento, además del interés científico, no ha de carecer de utilidad práctica. El Dr. MATOS ha comenzado los ensayos, según nuestras indicaciones, en el Instituto Provincial de Puericultura, y en los 10 primeros niños en quienes ha sido empleado el procedimiento (niños de dos a cuatro años y lactantes, algunos de ellos vacunados con anterioridad) y que eran Schick positivos al comenzar las pruebas, los resultados han sido los siguientes: a los veinte días de la aplicación del primer apósito (100 u. f.), las reacciones de Schick permanecían invariables; a los veinte días de aplicar el segundo apósito, la positividad era menos ostensible, y al mes de aplicar el tercer apósito, la reacción de 10 niños probados se había hecho negativa en 8 (80 por 100).

*Inmunización por vía intradérmica.*—Los resultados mejor conocidos de los intentos de inmunización antidiftérica por la vía intradérmica, tan empleada y justamente acreditada en otras inmunizaciones (vacuna antitífica, vacuna anticolérica, etc.), son los obtenidos por FISCHER, GOLDBER y BLATT, quienes obtuvieron el 99 por 100 de negatividad de la reacción de Schick, con la admi-

(1) Comunicación personal.



nistración de una décima de toxoide bruto, y de dos décimas, tres meses más tarde. KERN recurrió a la vacuna alumínica precipitada, con dosis equivalentes al décimo de las empleadas corrientemente por vía hipodérmica.

En España, PÉREZ MARTÍNEZ ha hecho unas interesantes observaciones empleando una vacuna de nuestra obtención, constituida por un toxoide al hidróxido alumínico con 80 u. f. por centímetro cúbico, vacunando solamente a los niños que tenían reacción negativa de Schick (niños de seis meses a seis años). Un grupo de dieciocho niños fué vacunado con dos dosis: una de una décima y otra de dos décimas (ambas intradérmicas), con dos meses de intervalo. Otro grupo de veintisiete niños fué vacunado con una sola inyección de dos décimas. No observó el autor reacciones generales, apareciendo localmente una reacción circunscrita al punto de la inyección, formándose un nódulo duro de un tamaño oscilante entre el de un hueso de cereza y el de un hueso de aceituna, sobre una base indurada. La piel, en dicha zona, estaba rojiza en un principio, y más tarde de color rojo vinoso. A la tercera semana persistía la reacción nodular, atenuándose paulatinamente para desaparecer hacia la quinta o sexta semana, quedando la piel de aspecto sucio y escamoso y algo engrosada. Sólo pudo practicar la reacción de Schick, *a posteriori*, a 17 niños del primer grupo (vacunados con dos inyecciones) y a 22 del segundo grupo (vacunados con una sola inyección), obteniendo, respectivamente, 94,1 y 81,81 por 100 de virajes de la reacción de positiva a negativa.

RECTIFICACIÓN UNIVERSAL DEL CRITERIO SEGUIDO PARA INAUGURAR LA VACUNACIÓN DE LOS NIÑOS

Hasta hace poco tiempo, hemos aconsejado que no se vacunara a los niños de menos de un año, porque los trabajos de RÖMER, sirviéndose de mezclas de antitoxina y toxina, y los efectuados con toxoide por la escuela francesa (RIBADEAU-DUMAS, LOISEAU y LACOMME, entre otros) demostraban una inconstante, insuficiente, y a veces nula, elevación de la antitoxina sanguínea en los primeros meses de la vida, a continuación de practicar las inyecciones de la antitoxina específica.

Ya en 1926, CHABRUN, recurriendo a la leche o al propidón como estimulantes, logró hacer posible, aunque difícil, la vacunación del

recién nacido; pero no se insistió en tal profilaxia, durante mucho tiempo. La observación de numerosas afecciones diftéricas en los lactantes ha estimulado a reanudar los ensayos; la inmunidad admitida en ellos por transmisión materna era menos frecuente y más efímera de lo supuesto en un principio. La presencia de antitoxina en la sangre del cordón umbilical, en igual o en proporción algo superior que en la sangre de la madre, ha servido para profundizar en el conocimiento de la inmunización de los niños pequeños.

A partir de 1949, se han publicado trabajos probatorios de la conveniencia de inmunizar prontamente. RANDALL (*Proceed. of Royal Soc. of Med.* 1949) habla de la posibilidad expuesta en los niños de dos meses. VAHLQUIST, de Estocolmo (*The Lancet*, 1949) inmunizó a los niños de dos a tres meses con respuestas retardadas, pero logrando, a la larga, buenos resultados. Este autor aduce el descenso observado, en varios países, del índice antitoxinémico de los adultos, como argumento para desconfiar de la antitoxina legada al infante por la madre. Inmunizando a las madres con dos inyecciones de toxoide alumínico, en la última mitad del embarazo, en casos de mujeres con antitoxinemias inferiores, y hasta muy inferiores, a 0,002, en el parto predominaban ya dosis de más de 0,1, observándose títulos, en minoría, de 0,001 con un apreciable paralelismo, no exacto, entre estas cifras y la antitoxinemia del recién nacido. En los individuos vírgenes de toda inmunización, y con menos de 0,0005, una inyección de alun-toxoide producía, en los recién nacidos, al cabo de un mes, cifras medias de menos de 0,0005; a los tres meses, 0,02, y a los seis, más de 0,02, y en los de dos-tres meses de edad y en los mismos periodos, con cifra inicial de 0,0005, más de 0,1, 0,02 y más de 0,02 en los seis-ocho meses, con inicial de 0,0005, 0,02 y más de 0,02; y en los niños mayores y adultos, con inicial de 0,0005, más de 0,02 al mes de la inyección. Es, pues, posible la inmunización del recién nacido, cuando menos como impronta inmunizante para provocar una cierta cantidad reaccional, contando con la respuesta, ciertamente retardada, del infante.

BOUSFIELD (*The Lancet*, 1949), ha vacunado a niños de tres a cinco meses, por tres procedimientos:

*Grupo A.*—Inyección intramuscular (deltoides) de 1 c. c. de vacuna precipitada, constituida por h, pertussis y toxoide diftérico (25 u. f.). Al mes y a los dos meses, practicaba sendas inyecciones de vacuna pertussis simple.

*Grupo B.*—Dos inyecciones intramusculares, con un mes de intervalo, de medio centímetro cúbico de vacuna mixta precipitada (12,5 u. f. por inyección), una en cada brazo; y al mes y dos meses después, una inyección de vacuna pertussis simple.

*Grupo C.*—Igual técnica que en el grupo B, administrando las inyecciones de vacuna combinada, en el mismo brazo.

Cuando los niños cumplieron el año, se les practicó la reacción de Schick, obteniendo los siguientes resultados:

Grupo A:	93,5 %	de reacciones	negativas
Grupo B:	100,0 %	»	»
Grupo C:	100,0 %	»	»

No observó BOUSFIELD casos de difteria ni de tos ferina en estos niños, no obstante haber estado expuestos, varias veces, al contagio ferinoso. La observación se hizo extensiva hasta un plazo de veintiocho meses. Hace resaltar BOUSFIELD la eficacia sobre la reacción de SCHICK, en estos niños, de una sola inyección de 25 u. f. de vacuna precipitada, en plazos de siete a nueve meses; lo que supone un excelente estímulo primario que debería ser acentuado con una inyección de refuerzo al término de uno o dos años.

La aportación de RAMON y colaboradores a este asunto (*Revue d'Immunologie*, 1950) demuestra que con la vacunación de infantes entre quince y cincuenta días, con tres inyecciones, cada quince días, de 1, 2 y 3 c. c. de anatoxina de 40 u. f. y con cifras antitoxinémicas iniciales oscilantes entre < 0,033 y 0,3 (cifras superiores a las de VAHLQUIST), se logran, en el curso de la inmunización, ciertas elevaciones, pero a los cuarenta y cinco días de la tercera inyección, los niveles de los 12 infantes estudiados arrojan, en el 58 por 100 de los casos, cifras inferiores a la inicial; y otro tanto acontece en el 50 por 100 de los vacunados con anatoxina asociada a la T. A. B. Ahora bien; las cifras finales son, casi siempre, de 0,033 y superiores (hasta de 0,3) en la primera serie y de 0,03 a 0,1 en la segunda. El fenómeno del enmascaramiento de la inmunidad adquirida mediante la inmunización activa, por la antitoxinemia heredada de la madre, debe tenerse en cuenta en estas observaciones.

Para VAHLQUIST, como para BARR, GLENNY y RANDALL, la antitoxinemia conferida por la madre que alcanzara a 0,1, interferiría la inmunización activa. Esto lo niega abiertamente RAMON, quien arguye, simplemente, la resistencia para la inmunización de los organismos jóvenes.

BARR y colaboradores establecen (*The Lancet*, 1950) que, a ex-

cepción de los niños carentes del factor interferencial antitoxínico de procedencia materna, todos los demás se inmunizarían satisfactoriamente con tres inyecciones de vacuna precipitada, dadas a los tres, seis y dieciocho meses, haciendo resaltar que, según sus trabajos, los más altos valores antitoxinémicos se obtienen, cuando se trata de niños de menos de seis meses, si la segunda inyección del antígeno se administra, no a las seis-nueve semanas de la primera, sino a las diez semanas.

PASCHLAU (*Deutsch. Medizin. Wochen.* 1949) recuerda que el rico contenido antitoxínico del recién nacido, procedente de la transmisión diaplacentaria, desciende a partir de la primera semana, lentamente, y allá hacia el cuarto mes, el infante quedaría prácticamente indefenso; pero en los primeros meses, su idiosincrasia celular no le hace muy susceptible a la inmunización activa, recurriéndose, por esto, a la inmunización materna, con lo que el nivel antitoxínico desciende más lentamente que en los niños de madres no inmunizadas. En la segunda mitad del primer año, el organismo está más capacitado para inmunizarse.

En Alemania no se vacuna hasta el segundo año. Contra esto, Paschlaul opone la aportación de otros países y, sobre todo, el proceder propuesto en los U. S. A. de vacunar a partir del sexto mes.

ASOCIACION DE ANTIGENOS

Es de justicia hacer resaltar que la escuela francesa, capitaneada por RAMON y su colaborador ZOELLER, desde 1926, abordó la asociación de antígenos anatoxínicos, como consecuencia de sus ensayos con las sustancias coadyuvantes inertes; unas veces mezclando anatoxinas diftéricas y tetánica, y otras, éstas o una de éstas, con un antígeno microbiano, que fué, en un principio, el constituido por las salmonelas que integran la vacuna antitifoídica. A tales mezclas, denominaron RAMON y ZOELLER «vacunas asociadas». El mérito de estos autores estriba en haber arremetido abiertamente contra el concepto de los investigadores alemanes, contrario al recurso mencionado, esgrimiendo la «oposición entre los antígenos». Se estaba en la creencia de que si bien dos antígenos, separada y sucesivamente inyectados, suscitaban la producción de los dos anticuerpos, si se administraban conjuntamente, originaban un solo anticuerpo, impidiendo, o, por lo menos, dificultando, la producción del otro.

No fueron sólo los alemanes los que opusieron serios reparos

al proceder de RAMON. MICHAELIS (1924), abundó en la idea de lo que él denominó «competición of antigens», así como GLENNY y WADDINGTON (1926), y otros autores.

Sea cual fuere el mecanismo de acción, es lo cierto que al cabo de los años las ideas de RAMON y sus principios inmunológicos sobre este punto, han merecido la aprobación de los biólogos, universalmente. Hoy todos los laboratorios preparan vacunas asociadas y, generalmente, adicionadas de una sustancia estimulante inerte, del tipo del hidrato o fosfato aluminicos.

En nuestro propósito de abordar, principalmente, aquello que atañe a los fundamentos biológicos de la inmunización activa contra la difteria, hacemos hincapié en lo experimental.

GREENBERG y FLEMING (*Canadian Jour. Publ. Health*, 1946) han visto que la asociación del b. Pertussis al toxoide diftérico, duplica la acción de éste en el cobayo, y si se agrega un tercer antígeno (toxoide tetánico o toxina escarlatínosa), la eficiencia aumenta cinco a diez veces. Y en un trabajo posterior, afirman que el b. pertussis, en la concentración de las vacunas usuales, incrementa la eficacia del toxoide dos veces, por lo menos.

En nuestros días (1949), contamos con una aportación experimental de FARAGÓ y PUSZTAL, extraordinariamente elocuente. Estos autores han estudiado los efectos inmunizantes activos de preparaciones combinadas de toxoides diftéricos y tetánicos con b. hemophilus pertussis y un coadyuvante de naturaleza aluminica. Solamente citaremos lo relativo al toxoide diftérico y a la influencia ejercida sobre él, de los factores de asociación, específicos e inespecíficos. Han empleado el conejo y han medido los anticuerpos correspondientes. Resulta de estos estudios: 1.º Que el comportamiento del toxoide purificado absorbido por la sustancia aluminica ( $PO_4Al$ ) es superior al del toxoide purificado sólo, en cifras antitoxínicas, respectivamente, de 0,01 de u. y 0,5 a 1. 2.º Que la asociación al toxoide diftérico, del tetánico y del h. pertussis, sin sustancia aluminica, aparte de dar una cumplida respuesta de aglutininas antipertussis, en lo que no nos incumbe ahora insistir, genera cifras de antitoxina diftérica de 1,8 u., comportándose también excelentemente la curva de antitoxina tetánica; y 3.º Que la asociación de los tres antígenos citados, en unión del coadyuvante aluminico, proporciona cifras de antitoxina hasta de 3,2 u. Prescindimos de pormenores en cuanto a constitución de las vacunas, señalando que las proporciones antigénicas son, naturalmente, idénticas y que se emplearon tres dosis con un período de obser-

vación de ciento veinte días. Ya habíamos nosotros indicado hace varios años, como decimos en otro lugar, el peor comportamiento de los toxoides purificados solos, en relación a los íntegros.

La única aportación adversa a las vacunas asociadas, de la que tenemos noticia, es la de BOYER y TISSIER (*Press. Med.* 1949), si bien no afecta a la eficiencia de los toxoides diftérico y tetánico en colaboración con la vacuna T. A. B., sino a la menor eficacia respecto de la prevención de la fiebre tifoidea de las vacunas mixtas (microbiana y toxoídica) en comparación con la T. A. B. sola.

#### EFICACIA DE LA VACUNACIÓN ANTIDIFTERICA, CORRECTAMENTE PRACTICADA

Cuando todos los tratados de patología insertan la vacunación en sus páginas, cuando todas las naciones la practican, cuando las autoridades sanitarias españolas decretan su obligatoriedad, nos parece superfluo tratar de encomiar la eficacia de la profilaxia activa contra la difteria. Eficacia no quiere decir, naturalmente, infalibilidad, y si ningún recurso terapéutico es infalible, éste no constituye, desde luego, una excepción. Los motivos de sus fracasos radican en la índole de la infección diftérica y de los factores que integran su patogenia, tan estrechamente relacionada con el problema de la inmunización activa.

Al hablar de fracasos, no nos referimos a los fallos debidos a una vacunación incorrectamente practicada. Lo que no es fácil es la unificación de pareceres acerca de lo que debe entenderse por vacunación correcta. Quiénes, prefieren el toxoide simple; quiénes, precipitado por sales aluminicas. Unos optan por la inyección única; otros, por la duplicada. Autores hay que emplean la inyección de «recuerdo» a los seis meses, y no faltan opiniones adictas a prescindir de ella. No menos dispares son las conductas seguidas en cuanto a las revacunaciones.

Sin tratar de establecer una norma dogmática, creemos que puede fijarse una conducta eficaz, en los siguientes términos:

1.º Vacunación durante el segundo semestre de la vida, con vacuna diftérica o con vacuna diftero-ferínosa, según lo aconseje el estado sanitario. Esta vacunación, si se practica con vacuna monoantigénica (diftérica solamente) puede hacerse con toxoide simple o con toxoide precipitado con una sustancia aluminica estimulante. En el primer caso se inyectarán, con intervalo de tres se-

manas, un centímetro cúbico y dos centímetros cúbicos de un toxoide de treinta unidades floculantes, como mínimo; es decir, que se administrarán 90 unidades en total. Se debe practicar una tercera inyección de dos centímetros cúbicos (60 unidades), la cual unos médicos administran a los veintidós días de la segunda y otros prefieren darla como inyección de «recuerdo» al cabo de unos meses; por lo general, cinco a seis meses después de la segunda. Dada la mayor dificultad de inmunizar a los niños pequeños, nosotros preferimos que la tercera dosis sea inyectada a los veintidós días de la segunda inyección, sin perjuicio de practicar otra algunos meses más tarde.

Si se emplean las vacunas precipitadas, se darán dos dosis, con un mes de intervalo, como mínimo, de 1 c. c., conteniendo, por lo menos, 30 unidades.

Este esquema no quiere decir que no sean convenientes las vacunas de mayor contenido antigénico, sino que con esta proporción de sustrato, se obtiene ya el fruto apetecido.

Es indudable que el toxoide simple es eficaz. Toda la ingente aportación francesa y toda la singularizada eficacia del remedio profiláctico de RAMON tienen por base el toxoide simple, la clásica anatoxina del ilustre biólogo, que ha hecho posible la vacunación antidiftérica con un antígeno inocuo. Pero no es menos indudable que la labor experimental de estos últimos años nos ha demostrado que las anatoxinas o toxoides adsorbidos por determinadas sustancias alumínicas, confieren mayor cifra de antitoxina hemática y más larga persistencia de esta cifra, en igualdad de sustrato floculable.

2.º Las revacunaciones son practicadas con los criterios más dispares. Se han aconsejado a los dos, tres o cuatro años después de la vacunación. También se han recomendado a los tres años y al ingresar los niños en los colegios. Nosotros, durante algún tiempo, hemos recomendado revacunar a los cuatro años y cuando los niños alcanzaran la edad escolar, y, circunstancialmente, siempre que el ambiente epidémico impusiera estimular el estado defensivo. En la actualidad, nos inclinamos por revacunar antes de los cuatro años, haciéndolo al término de uno o dos años y al ingreso en la escuela, sin perjuicio de hacerlo ante las exaltaciones de la epidemia.

La observación de los vacunados demuestra que entre los escolares de clases medias y superiores se dan casos de positividad de la r. de SCHICK. EICHELBERGER (*Amer. Jour. Publ. Health*, 1948)

encuentra del 18 al 20 por 100 de SCHICK positivos entre los alumnos mayores, vacunados oportunamente. Por tanto, como la inmunidad no es permanente en los sujetos más difícilmente inmunizables, el establecimiento de normas rígidas es improcedente.

3.º La vacunación en inyección única no es aconsejable. De practicarla, se hará con vacunas de alto potencial (vacunas de «depósito» con 50 a 80 u. f.) y cuando las circunstancias no permitan practicar las dos inyecciones, casi universalmente aceptadas.

4.º Así como para vacunar daremos la preferencia a las vacunas alumínicas, podremos revacunar con cualquier antígeno y por cualquier vía. Para estimular la inmunidad latente, sirve la vía nasal y se muestra eficaz la percutánea (trabajos de D'Antona). Es más, cuando se trate de avivar prontamente el estado defensivo en potencia, con motivo, por ejemplo, de un foco epidémico próximo, no dudamos en aconsejar el toxoide simple, por su rápida absorción.

Una extensa vacunación; es decir, un elevado tanto por ciento de sujetos vacunados, mejora los resultados totales del remedio. Esto, que parece un axioma, cuya exposición peca de ingenuidad, es singularmente interesante tenerlo en cuenta; porque la posibilidad de ser parcial o totalmente refractario a la enfermedad y de ser simultáneamente un portador de gérmenes virulentos, da a la profilaxia activa del sujeto, aisladamente considerado, patente de lo que pudiéramos llamar «egoísmo de protección». Dicho de otro modo, un vacunado, protegido, puede ser peligroso para la colectividad. Por consiguiente, ésta tiene que estar protegida en la mayor cuantía posible. No hay que olvidar que en la difteria, las localizaciones de los gérmenes que conllevan los portadores, están en regiones que hacen muy fácil el contagio. Claro es que esta posibilidad no constituye la regla, y ni qué decir tiene que todo sujeto bien inmunizado tiene mayor número de probabilidades de no ser portador que un individuo indefenso; pero la posibilidad anotada debe tenerse en cuenta.

Se ha dicho que para que las curvas epidémicas se afecten de un modo palmario, hay que vacunar del 70 al 80 por 100 de la población infantil, y RAMON y sus colaboradores, exigen la vacunación del 30 al 50 por 100 para que los efectos se dejen sentir. No hay nada serio que oponer a estas opiniones. Es innegable que las observaciones aisladas y que las generalizaciones basadas en ciertos datos estadísticos, no tienen gran valor. Tampoco debe olvidarse que las curvas de morbosidad y mortalidad, tienen una tra-

yectoria, independiente, en cierto modo, de los medios de profilaxia puestos en juego, y así los ascensos se producirían con una determinada periodicidad: cada doce o trece años se agravaría la difteria.

Vamos a circunscribirnos a lo observado en España. Consideremos la estadística de cifras absolutas de mortalidad por difteria desde 1911 a 1949, ambos años inclusive.

CIFRAS ABSOLUTAS DE MORTALIDAD POR DIFTERIA

(Años 1911 - 1949)			
1911	3.795	1931	1.203
1912	5.460	1932	1.123
1913	4.946	1933	1.181
1914	4.756	1934	1.250
1915	4.228	1935	1.238
1916	4.097	1936	1.100
1917	4.040	1937	1.685
1918	3.841	1938	2.777
1919	2.647	1939	4.022
1920	2.730	1940	3.171
1921	3.048	1941	1.575
1922	2.932	1942	958
1923	2.260	1943	508
1924	2.005	1944	383
1925	1.405	1945	351
1926	1.574	1946	259
1927	1.363	1947	533
1928	1.377	1948	263
1929	1.224	1949	311
1930	1.279		

Aparte la cumbre de la curva de 1938 a 1940, con su cúspide en 1939, de la inspección del cuadro anterior se desprende lo siguiente:

- 1.º Descenso evidente paulatino con oscilaciones de poca significación, hasta 1936.
- 2.º Ascenso a partir de 1936, con el salto brusco 1938-1940, y
- 3.º Nuevo descenso, en verdad impresionante, a partir de 1939, año en que se inicia la campaña de vacunación antidiftérica, de un modo intenso, por nuestras autoridades sanitarias. Están, por consiguiente, justificados los puntos de vista sostenidos por nuestros paladines de la profilaxia activa contemporánea, doctores BOSCH MARÍN y BLANCO OTERO.

BOSCH MARÍN, aduce que el coeficiente de mortalidad (por cada 100.000 habitantes) pasó de 15,7 (1939) a 0,9 (1946). Aun cuando se rectifique esta diferencia (14,8) con arreglo a lo sustentado por el

profesor Salamanca, quien teniendo en cuenta que el ascenso de mortalidad se operó a partir del año 1936, y cuyo coeficiente era de 4,4, ascendiendo hasta 1939, en el que se inicia el descenso, hasta alcanzar en 1946, la cifra de 0,9, estando, por tanto, representada la eficacia vacunante por la diferencia  $4,4 - 0,9 = 3,5$ ; aun con este criterio restrictivo, el mejoramiento de las cifras de mortalidad es innegable que coinciden con las campañas profilácticas activas de nuestros sanitarios.

Y esto no puede sorprendernos, porque las revistas de todo el mundo, publicadas en los últimos años, sólo por excepción insertan alguna opinión contraria a la profilaxia activa por medio de las vacunas a base del toxoide. Una vacunación correcta hace decrecer, poderosamente, la morbosidad y la mortalidad. Por esto, las naciones tienden, no ya a una intensificación de las propagandas sanitarias, sino a declarar la obligatoriedad de la vacunación; así han procedido Suiza, Francia, Hungría, Italia y España y hasta en la misma Alemania, PASCHLAU, recientemente, se pronuncia por esta medida radical como una verdadera necesidad sanitaria.

EL TOXOIDE EN EL PROCESO

CURATIVO DE LA DIFTERIA

ZOELLER, en el año 1924, habló de la acción curativa de la anatoxina (*Bull. et Mem. Soc. Med. Hop.*, de París, 1924). Se refirió a un caso grave de difteria faucial en un tuberculoso, cuya forma clínica seguía el mismo curso que otro enfermo que había fallecido en días anteriores. Asoció a la sueroterapia, la anatoxina en dosis de un centímetro cúbico con veinticuatro horas de intervalo. El enfermo curó, habiendo utilizado en el tratamiento dos centímetros cúbicos de toxoide.

El mismo autor dió cuenta de una experiencia de laboratorio afín al mismo aspecto de la cuestión objeto de este apartado. De dicha experiencia, hecha en el cobayo, se deducía que la anatoxina protegía a aquel animal contra la conjuntivo-queratitis provocada, la cual no cedía mediante la anatoxina sola pero lo hacía asociada al suero antidiftérico en menos tiempo que utilizando el suero exclusivamente (*C. R. S. B. t.*, XCI, 81-1924).

En 1933, MORENO DE VEGA expuso a esta Academia sus primeros ensayos de tratamiento de la rinitis diftérica por la anatoxina. La idea partió de un caso que en unión de algunos más fué publicado

con posterioridad (*Pub. de la B. Municipal*, t. I, p. 219, 1944). Se trataba de un niño afectado de rinitis diftérica cuya curación requirió un plazo de veintidós días y la administración de 35.000 u. a. en cuatro inyecciones. Al término de un año, tornó a padecer el mismo proceso. En vista de que no se apreciaban signos de intoxicación y atendiendo a la intensidad de la enfermedad del suero que en el año anterior había padecido, se le inmunizó activamente, vigilándole muy de cerca. Las dosis de toxoide, que tenía 20 u. f. por centímetro cúbico, fueron: 0,5 c. c., 1 c. c., 1,5 c. c., 2 c. c., 2 c. c. y 2 c. c., con intervalos de descanso de cinco, cuatro, tres, dos, cinco y cinco días. A los doce días de tratamiento la mejoría era manifiesta. Seis días después las lesiones habían desaparecido. Trece días más tarde carecía de gérmenes diftéricos en las fosas nasales.

Tras este caso, nuestro colaborador ha tratado numerosos más sin otro recurso que el toxoide. El criterio de este autor no era, ni ha sido nunca, erigir en procedimiento de elección ni usual el empleo exclusivo de la anatoxina en la rino-difteria, sino hacer constancia de una posibilidad terapéutica de gran interés biológico, utilizable en determinadas circunstancias por los difterólogos avezados. También recurrimos nosotros al tratamiento mixto suero-anatoxínico en la difteria nasal, iniciándole con antitoxina y continuándole con toxoide, persiguiendo instalar una inmunidad activa sólida, habida cuenta de la frecuencia con que dicha localización se repite en plazos de mayor o menor cuantía. Este último recurso tenía el precedente de la suero-vacunación antitetánica experimental (RAMON y LAFFAILLE, *C. R. S. B.* 98, 1925, p. 582) y clínica (RAMON y ZOELLER, *Ann. Inst. Pasteur*, 41, 1927, p. 803); precedente que ha constituido el fundamento de la llamada suero-anatoxiterapia, estudiada experimentalmente en el conejo por RAMON, BOIVIN, RICHOU, DJOURICHITCH y MACCOLINI (*Revue d'Immunologie*, 1938). En esta aportación se demostraba que aun cuando se hubiera introducido en el organismo del animal una dosis masiva de antitoxina, la anatoxina obraba por su cuenta con eficacia, haciendo evidente de un modo experimental el concepto erigido por RAMON de la asociación antitoxina-anatoxina para el tratamiento de la difteria y el tétanos (*C. R. Academie des Sciences*, 1937) y llevado a la práctica médica por DEBRÉ y MALLET, DARRÉ y LAFFAILLE, RENÉ MARTIN, DELAUNAY y RICHOU, SOHIER y JAULMES (*Bull. et Mem. de la Soc. Med. des Hop.* n.º 25, 26 y 27, 1938).

CREMER («Ueber die intravenose Toxoidbehandlung der Diphtherie», *Med. Klin.*, 1946) ha ido más lejos que nosotros y que la

escuela francesa, porque se ha arriesgado a realizar una suero-anatoxiterapia en la que el toxoide le inyecta únicamente por vía venosa. Como terapia inicial, administra 20.000 unidades internacionales de antitoxina y 0,5 c. c. de toxoide por la vía indicada, repitiendo este último a dicha dosis durante cinco días y luego 1 c. c. por otros cinco días y algunas veces 1 c. c. desde el primero al décimo días. Ha observado solamente aumento de temperatura. Trató de este modo 95 casos correspondientes a enfermos de distintas edades. Las alteraciones del electrocardiograma se produjeron en los pacientes que no habían recibido toxoide, siendo de notar que un tercio de los enfermos sometidos al método de CREMER padecía formas tóxicas. El total de manifestaciones paralíticas post-diftéricas no mostraba incremento en el grupo de los tratados por el toxoide en relación con una serie similar estudiada en 1924. Además, en dos casos de parálisis de la acomodación, el proceso respondió al tratamiento en pocos días. Según CREMER, *el toxoide tiene mayor afinidad por las células que la toxina*, y considera su procedimiento como una adquisición para conseguir una acción directa celular, tanto durante la afección diftérica en sí como en el período de parálisis de la post-difteria. Una cuestión que al autor le parece fundamental es la constitución del antígeno, inclinándose por la conveniencia de que proceda de cepas *gravis* o *intermedius* en vez de la cepa W. P. 8, que formaba el substrato del toxoide que él empleó.

BERENDT (*Med. Klin.*, 1950) ha utilizado el procedimiento de CREMER en 60 enfermos. Por comparación, trató con toxoide y sin él, y los resultados no difirieron ostensiblemente. Se dieron, como reacciones inherentes al toxoide, movimiento febril en un caso, y en otro, una manifestación papulo-pruriginosa sin trascendencia.

Hay que admitir un desplazamiento de la toxina de la unión toxina-proteína celular (CREMER), lo que supone una mayor afinidad del toxoide por las células que la toxina. También podría obrar el toxoide bloqueando las células, aún no atacadas por la toxina. Todo ello lleva aparejado una gran afinidad del toxoide por las células capaz de resistir al desdoblamiento de sus enlaces ante el ataque toxínico.

¿Cuál es la relación que hay entre ambas afinidades? El problema es muy complejo y no ha sido satisfactoriamente dilucidado. Algo más se conoce la diferencia entre las afinidades de la antitoxina por la toxina y el toxoide. Hace más de veinte años que MADSEN y SCHMIDT (T. MADSEN y S. SCHMIDT, *C. R. Soc. Biol.*,

102, 1929, y S. SCHMIDT, *C. R. Soc. Biol.*, 102, 1929) aseveraron que la antitoxina tenía mayor afinidad para el toxoide que para la toxina. Pero el toxoide flocula con mayor lentitud que la toxina originaria, y esto parece que está en contradicción con lo observado por MADSEN y SCHMIDT. Este último autor lo atribuye, no a menos afinidad del toxoide por la antitoxina, sino a una acción retardatriz ejercida por el formaldehído. RAMON, por otra parte (*C. R. Soc. Biol.*, 104, 31, 1930), demostró que el desdoblamiento del enlace toxi-antitoxínico se lograba mejor cuanto mayor hubiera sido el tiempo de producirse la floculación de aquel complejo, o sea que dos antitoxinas, con idéntico valor, puestas a floccular con idénticas cantidades de toxina, producen floculados cuya disociación por el mismo toxoide es tanto más fácil cuanto mayor es el tiempo en que se produce la floculación. De lo que se deduce que la velocidad de la floculación mide la afinidad de la antitoxina por el antígeno específico. Por consiguiente, si el toxoide tiene menos afinidad por la antitoxina, puesto que la velocidad floculante es mayor con la toxina que con el toxoide derivado de ella, no se comprende bien la teoría de MADSEN y SCHMIDT, de no aceptar la acción retardatriz del formol. En el año 1939, R. PONS (*Rev. d'Immunologie*, t. 5, p. 357, 1939) ha probado lo contrario; es decir, que la antitoxina tiene mayor afinidad por la toxina que por el toxoide. La discrepancia en los resultados se desprende del *modus operandi*. Lo que había ocurrido en las experiencias de MADSEN y SCHMIDT, sería que se había operado con una gran cantidad de toxoide para liberar una pequeña cantidad de toxina, actuando por una acción de masa; la magnitud de la cual obra desequilibrando una muy exigua cantidad de la mezcla toxi-antitoxínica, pero no como una reacción química que obedezca a la ley de las proporciones definidas. Hace destacar, el autor últimamente citado, que respecto de la patogenia, terapéutica y profilaxia de la intoxicación diftérica, es preciso tener presente la labilidad de la unión toxi-antitoxínica y la labilidad, aún mayor, del enlace toxoídico-antitoxínico; y que de la labilidad de ambos complejos, sobre la que pueden actuar causas muy diversas, se deducen hechos tales como ciertas intoxicaciones tardías, a pesar del tratamiento por el suero específico, y el efecto inmunizante y algunas veces tóxico del floculado antitoxina-toxina y la disociación del complejo antitoxina-anatoxina, particularmente inestable, que al dejar en libertad el antígeno daría lugar a explicar el efecto inmunizante del toxoide.

Por todo esto, nos afianzamos en nuestro criterio clínico en la batallona cuestión de la licitud de administrar toxoide tras la antitoxina, que si bien teóricamente habría de dejar sin efecto a la antitoxina circulante, de previa o de subsiguiente aplicación, en la práctica rinde efectos útiles experimentalmente comprobados en los animales de laboratorio. Así, en el trabajo de BERENDT se señala que la antitoxina es eficaz en los pacientes, aunque de un modo previo hayan recibido el toxoide.

#### EPISODIOS ANORMALES MOTIVADOS

#### POR LA VACUNACIÓN ANTIDIFTÉRICA

Si nosotros no estuviéramos disertando ante la más alta representación de la Medicina, hubiéramos dejado este capítulo, desmembrado, en nuestro fichero bibliográfico; porque es tan ingente la masa de individuos sometidos al toxoide diftérico, solo o asociado, en adsorción parcial o total, a las sustancias alumínicas y que únicamente ha experimentado las conocidas reacciones, inocuas y fugaces, que las observaciones a las que dedicaremos ahora nuestra atención, representan, en las estadísticas, cifras verdaderamente infinitesimales que son práctica y clínicamente despreciables. Pero en la Real Academia de Medicina puede y debe hablarse hasta de aquello que fuera de aquí, y no tratándose de congregaciones de profesionales, debe permanecer velado, todavía, por un discreto silencio; este silencio que los médicos no debíamos nunca quebrar en aras de una vulgarización que, por desgracia, no hace más que formar espléndidas promociones de aprensivos y, lo que es peor, haciendo muchas veces ingrato el ejercicio profesional, sobre todo de aquellos médicos, menos afortunados, que actúan como verdaderos soldados de filas.

Ante todo, podemos dejar sentado que en la mayor parte de cuanto se publica sobre este punto concreto a que nos referimos: episodios o manifestaciones anormales promovidos por la vacunación antidiftérica, no existen pruebas irrefutables para discriminar la relación de causa a efecto, de la mera coincidencia.

No nos referimos, naturalmente, a las reacciones locales y generales subsiguientes a la administración del toxoide. Este asunto es harto conocido y no ofrece motivo de discusión. Todos estamos de acuerdo en que tales reacciones están en razón directa de la edad, siendo, por tanto, los más tolerantes los niños pequeños, y

los menos, los adultos. También es sabido que sólo excepcionalmente reaccionan de un modo intenso los niños menores de cinco años, y que, tratándose de la anatoxina bruta, las dos primeras inyecciones son las que producen mayor reacción. En general, la más viva respuesta está producida por la segunda inyección; sigue en orden decreciente de intensidad la primera, siendo la tercera la que mejor se soporta. Las temperaturas pueden alcanzar los 39°, pero, según nuestra experiencia, no marcha paralelamente la curva térmica con la reacción local y los síntomas subjetivos. Pero si estos puntos no serán motivo, ahora, de mayores comentarios, sí hemos de insistir en su causa, porque ésta ha sido muy diversamente interpretada. Se dice que los toxoides purificados son preferibles para evitar, en la reacción suscitada en el organismo vacunado, todo aquello que sea ajeno a la parte específica del remedio profiláctico. Este criterio nos ha parecido siempre respetable, pero basado en una suposición solamente. Es, pues, un argumento hipotético, aunque sea razonable. Porque la composición de los medios líquidos donde se producen las toxinas, que son el substrato de los toxoides, es esencialmente la misma para tres anatoxinas tan singularizadas como la diftérica, la tetánica y la estafilocócica; y todos los médicos saben, por su propia experiencia, que de estos productos el primero y el último son los que originan verdaderos fenómenos reaccionales, y los originan, precisamente, cuando se trata de niños mayores o adultos, por lo que respecta a la anatoxina diftérica y cuando los pacientes padecen estafilococias desde larga fecha o muy reiteradas, por lo que se refiere a la anatoxina procedente del estafilococo. En cambio, el toxoide tetánico se soporta muy bien.

Estas observaciones dan a entender, bien claramente, que lo que produce las reacciones es lo específico de los toxoides, que hasta la fecha es inmodificable, o sea las proteínas microbianas, que suscitan una reacción de antígeno-anticuerpo en la economía del vacunado, por estar éste sensibilizado por el contacto bacteriano en el caso de la difteria y en el caso de la estafilococia. Es, pues, la purificación de los toxoides un recurso teóricamente plausible, pero no del todo justificado desde el punto de vista práctico. Es más, si el toxoide, como hemos dicho en el momento oportuno en este discurso, se ha de emplear sin asociarle a un antígeno microbiano o a una sustancia adsorbente del tipo de las aluminicas, por ejemplo, cuyo artificio alzaprima la producción del anticuerpo antitóxico, vale más emplear un toxoide bruto, que por absorberse

y difundirse con mayor lentitud crea una impronta más honda en el organismo inyectado.

Puede dar origen, el toxoide diftérico, a manifestaciones de choque. Hace más de veinte años que vimos un síndrome alérgico agudo, efímero, que no dejó rastro y que se presentó poco después de una primera inyección de antígeno. No hemos vuelto a ver nada semejante. Nos pareció debido a irrupción del producto en la circulación por trauma de algún vaso con la consiguiente reacción de antígeno-anticuerpo, por anterior sensibilización del niño por las proteínas de origen bovino.

Nada de lo hasta ahora expuesto atañe, en rigor, a lo que constituye la médula del apartado que va a ocuparnos ahora.

De vez en vez, se atribuyen a un fármaco episodios que muchas veces se deben a mera casualidad. Todos tenemos experiencia de esto. Sin embargo, no podemos prejuzgar los hechos ni menos negar las relaciones de causa a efecto en trances que, aunque sean poco menos que insólitos, sería anticientífico no admitir, aunque sea con todas las reservas de rigor.

Se han citado casos de parálisis de los miembros inferiores, de carácter pasajero y aparición súbita (un caso descrito por DEBRÉ y BROCA, y tres observados en Lyon por los médicos de las escuelas maternales). También ha citado PAISSEAU un caso de púrpura y otro, DEBRÉ y GUYONNAUD, calificados como de la misma naturaleza que nuestra observación de alergia aguda.

En una encuesta publicada en una revista alemana (*Münch. Med. Wschr.*, 1941) se abrió una interrogación acerca de si era posible que la vacuna antidiftérica produjera en un niño de cuatro años síntomas de parálisis flácida, y se declaró, por autoridades médicas indiscutibles, que era extraordinariamente improbable.

Se conoce una observación de RUDDER, de parálisis periférica de algunos nervios craneales, sin participación del óptico, con motivo de una segunda inyección de vacuna, y un caso (MUMME) de paresia facial en una niña de catorce años, también después de una segunda inyección del profiláctico diftérico.

Otras observaciones de interés teórico, cuando menos, son las de SIEGERT (*Deutsch. Med. Wschr.*, 1949). SIEGERT relata tres casos de neuritis del óptico, mono o bilateral, surgidas a los pocos días (cuatro a ocho) de una inyección de toxoide precipitado, con la curiosidad de no haberse producido reacciones locales y generales intensas y no pudiendo intervenir la sensibilización creada.



por el mismo antígeno, ya que se produjeron las manifestaciones al practicar la primera inyección. Por esto SIEGERT, comentando la probable génesis, no omite, como era de esperar, el socorrido mecanismo paralérgico, ante la imposibilidad de demostrar un agente vivo que, existiendo en el organismo de un modo latente, obrara, ante la acción del antígeno, como modificador del equilibrio del sistema nervioso autónomo, conducente al aminoramiento de la resistencia general. Aun admitiendo esto, quedaría todavía en el misterio la causa de la localización.

Todos estos casos aislados no tienen trascendencia desde el punto de vista práctico de nuestro asunto. La Medicina está plagada de casos anómalos inexplicables o constituidos por signos o síndromes accidentales. Pero ninguno de esta clase de fenómenos llega a las muchedumbres. No obstante, hay otros episodios que, debiendo merecer el mismo trato, se les concede el privilegio de la difusión, y en nuestros días acontece esto respecto de la inocuidad o no inocuidad de las inyecciones profilácticas durante las ondas epidémicas de poliomielitis. Porque así se enuncia el tema en ciertas revistas extranjeras y así, con alguna frecuencia, somos consultados sobre la licitud de vacunar a los infantes contra las enfermedades para las que existen remedios profilácticos, habida cuenta del incremento de casos de la enfermedad de Heine-Medin, que, en 1950, se ha notado en las zonas que todos conocemos. Y por esto tenemos que salir al paso de posibles interpretaciones erróneas y poner en guardia a los tarados de cierta ingenuidad contra conceptos equivocados.

Ante todo, la vacunación antidiftérica es ajena a todo esto, *per se*. Las imputaciones las sufre el antígeno pertúsico. La confusión proviene de que en algunos casos han intervenido vacunas biantigénicas.

Las observaciones en cuestión se deben a MC CLOSKEY, GEFFEN, MARTIN, STANLEY BANKS y BEALE y otros autores, independientemente (*The Lancet, British Medical Journal y Arch. Dis. Child.*, 1950). La lectura de los trabajos de estos autores induce a admitir cierta relación entre las inyecciones de profilácticos difteropertúsicos y la aparición de manifestaciones de poliomielitis. No obstante, se desprende, como dijimos, la no intervención del antígeno diftérico, sino del pertúsico, hasta el punto de que en el trabajo de MC CLOSKEY ya se hace destacar un acuerdo sanitario de silenciar lo observado para no desacreditar injustamente a la vacunación antidiftérica.

Pero la acción del antígeno pertúsico se produciría, en todo caso, en los sujetos que conllevaran el virus (período de viremia), obrando el trauma, producido por el antígeno, en los tejidos, como agente de concentración y, acaso, de multiplicación del virus, operándose luego el acarreo a la médula por vía nerviosa. También podría tratarse de un reflejo del trauma sobre la médula, donde se activaría el virus, ya presente en aquélla. Todo es, sin embargo, muy oscuro, y es innegable que ha de intervenir el factor coincidencia, sin negar rotundamente la posibilidad de existir la relación establecida. Al fin y al cabo, no son nuevos estos fenómenos emparentados con el biotropismo de MILLIAN y los mismos microbios de salida.

Por otra parte, al antígeno pertúsico se le han atribuido desde 1933 (aportación de MADSEN) determinadas propiedades de acción sobre el sistema nervioso, y de vez en cuando se resucita el tema con alguno que otro artículo; tales los de DOUL (1936), TAYLOR (1938), KENDRICK y ELDERING (1939), FERRARO (1944), SAKO (1945), WERNE y GARROW (1946), BRODY (1947), BYERS y MOLL (1948), TOOMEY (1949) y ANDERSON y MORRIS (1950). En la mayoría de las observaciones interviene el antígeno pertúsico solo, y en algunas asociado al diftérico. Los casos referidos constituyen un tanto por ciento insignificante, teniendo en cuenta la enorme cantidad de inyecciones que se administran universalmente sin que se observe nada anormal. Por otra parte, los autores consignados no son detractores de la vacunación antioqueluchosa. Lo que clínicamente se aprecia en los niños objeto de los síndromes neurológicos que aquellos autores relatan, son crisis convulsivas, en ocasiones limitadas a un solo miembro, disfagia y dificultad respiratoria, quedando, a veces, alguna alteración mental; manifestaciones que pueden ser pasajeras o que pueden tener un desenlace funesto. Como causa de estas complicaciones se ha aducido la predisposición constitucional, figurando en las historias clínicas antecedentes familiares neurológicos; por lo cual se recomienda que no sean sometidos a la acción de esta vacuna aquellos niños que padezcan manifestaciones convulsivas o que las padezcan sus allegados. Autores hay que invocan una sensibilización (FERRARO, WERNE y GARROW y BRODY). Este mecanismo alérgico supone la existencia de este fondo en los progenitores, teniendo, para BRODY, cierta similitud con el mecanismo de las eritroblastosis fetales. En la mayoría de los casos se suscita el síndrome convulsivo después de algunas inyecciones, pero en algunos, después

de la primera inyección, como el referido por ANDERSON y MORRIS, que recayó en un niño de dos años y medio y en cuyo paciente, tras del síndrome inicial (convulsiones, coma y hemiplejía) surgido después de una inyección biantigénica (pertúsico-diftérica), se descubrió dilatación del ventrículo lateral derecho y disminución de la actividad eléctrica del hemisferio cerebral del mismo lado; y un año después, se apreciaban en el niño signos de retardo mental. En todos estos casos ha intervenido siempre el antígeno pertúsico, solo o asociado, pero nunca el antígeno diftérico aisladamente.

No obstante lo expuesto, no creemos que deba adoptarse medida alguna coercitiva en cuanto a la aplicación de la vacuna coqueluchosa, como no sea abstenerse de su empleo en los niños que padezcan crisis convulsivas o que tengan antecedentes neurológicos en sus padres y rehuir de su aplicación durante las epidemias de poliomielitis, cuando menos, para no ser inculcados de imprudencia, aun cuando no se tenga convencimiento ni existan pruebas indiscutibles de una inequívoca relación de causa a efecto, dado el corto número de casos observados; habiéndonos detenido en todas estas consideraciones para poder destacar, finalmente, que la vacuna antidiftérica, a este respecto, está en absoluto libre de pecado.

#### PALABRAS FINALES

Damos por terminada nuestra exposición. Acaso hayamos dicho demasiadas cosas; acaso hayamos dado una impresión de inseguridad y hasta de duda, en muchos puntos; seguramente nuestro mayor defecto haya sido la reiteración de extremos muy conocidos. Todo esto puede haber sido sobrepasado, pero hemos de declarar que el propósito de hacerlo así existía en nosotros. Las bases de nuestro tema se olvidan, y por ello o no se procede bien o se interpreta peor. Pretender una fórmula rígida para inmunizar a una colectividad con una inyección y hasta con alguna más e inmunizar en todos los casos, es una utopía; del mismo modo que dudar de la eficacia de la profilaxia activa, es un error. Se duda porque se ignora, y porque se ignora se procede mal. Conocer con algún detalle el pro y el contra de los métodos y conocer, sobre todo, la patogenia de la enfermedad que se trata de evitar, es fundamental; y no saber el cómo de la investigación de laboratorio que sirve de base a la biometría, un motivo de desorientación.

Hay posibilidades de inmunizar y de inmunizar sólidamente contra la difteria, pero como en unos sujetos se logra esto con facilidad y en otros difícilmente, y la difteria es enfermedad que por un ataque clínicamente manifiesto no protege para ulteriores conflictos con el germen causante, como se cree todavía por numerosos profesionales, y, en cambio, por contactos subrepticios y repetidos del bacilo, puede el organismo inmunizarse, es obvio que no es tan fácil proteger a éste con un ataque masivo de vacuna, siendo mucho más probable defenderle con pequeños ataques reiterados. Todo estriba en tomar modelo del proceso natural de las cosas.

Hemos hecho algo más que relatar lo estrictamente fundamental de la inmunización activa antidiftérica; hemos tratado algunos puntos, como la técnica de aplicación y como lo relativo a la eficiencia, porque tanto una como otra cuestión neutralizan la impresión algo desconcertante que podría obtenerse de la enumeración de múltiples hechos contradictorios y que era obligado consignar, de no resignarnos a sintetizar dogmáticamente. Cuando se escudriña, cuando nos acercamos a los hechos y los miramos desde todos los puntos de vista, pasa como con la contemplación de una pintura a corta distancia: la impresión es borrosa, y el que camina en busca de la verdad, en biología, experimenta esa angustia del escalatorres que en la menor irregularidad de la fachada quiere encontrar asidero; y así nosotros, anatomizando las cuestiones y mirándolas en sus más diminutos detalles, nos angustiamos de que la mayor parte de éstos no puedan ser asideros. Por esto muchas materias tenemos que mirarlas, como las pinturas y los monumentos, a una distancia que les dé su sentido y su razón de existir, aun cuando previamente hayamos penetrado en el detalle, porque así la visión de conjunto tendrá sabor de síntesis; por lo contrario, una síntesis *a priori* tiene la endeblez y la frialdad de una página de formulario.

Terminamos insistiendo en nuestro profundo reconocimiento a la Real Academia de Medicina, y con el propósito firme de servirle, con todas nuestras potencias y sentidos, para intentar hacernos dignos de su acogimiento.

HE DICHO.

DISCURSO DEL EXCMO. SR. PROFESOR  
D. GREGORIO MARAÑÓN Y POSADILLO

SEÑORES ACADÉMICOS;

SEÑORAS Y SEÑORES:

Acaso encuentre alguien incongruente que el doctor don Jacinto Megías, que hoy, con sobrados méritos para ello, ingresa en la Real Academia de Medicina, haya expresado a la Corporación su deseo de que yo le acompañe, para contestar a su discurso, en esta solemnidad. No hay, sin embargo, incongruencia, sino recto sentido. Es cierto que yo no soy bacteriólogo, aunque estuve a punto de serlo; y que en estos sillones hay no pocos médicos e investigadores harto más autorizados que yo para comentar el excelente discurso del nuevo académico. Pero estas son las razones visibles; y el mundo, en lo grande como en lo pequeño, se maneja por invisibles razones; y las que ahora hacen que me levante aquí son que, quizá, entre todos los académicos vivos, ninguno tiene mejores motivos que yo para recordar, con datos vividos y no a través de las notas de un *curriculum* protocolario, cuales son los antecedentes del doctor Jacinto Megías en la gran obra que ha realizado y que hoy alcanza su consagración.

Al comenzar su discurso, el doctor Megías cita, en párrafos brevísimos, aunque llenos de emoción, a don Vicente Llorente y a don Jerónimo Megías. Yo voy a ampliar esta referencia que su delicadeza ha hecho excesivamente sucinta.

Don Vicente Llorente fué un hombre extraordinario. Entre los que me escuchan hay algunos que le conocieron; pero a las generaciones nuevas, que colman ya casi por completo el hueco de la vida nacional, tal vez no sea inútil recordarles lo que voy a decir. A veces he pensado, en mis horas de malhumor contra las Academias, que el principal papel que cumplen es éste de dejar consignado, con la perennidad que da su solemne categoría en la organización estatal y con su repercusión en el ámbito público, el paso de los hombres de eficacia ilustre. Porque este paso es, unas veces, estruendoso, quizá impertinente, como afectado paso de desfile, y entonces no necesita de resonadores. Pero, en otras ocasio-

nes, el grande hombre, y sobre todo el hombre de ciencia, atraviesa la vida calladamente, realizando su obra sin alharacas; y, aunque la obra queda, la memoria del autor se apaga en un eco que apenas traspasa el confin de su hogar y de sus amigos. Se me dirá que, en definitiva, esto nada importa, pues el hombre de ciencia verdadero, no trabaja para su gloria, sino para el bien común; y acaso su más pura recompensa es que, al cabo de unos años, circule esa obra suya, sin firma ya, incorporada al supremo anonimato de lo creado, detrás de lo cual sólo está Dios.

No obstante, el deber de los contemporáneos es honrar a sus hombres cimeros; y cuando su obra—como ocurre con la del investigador—no es de las que trascienden a la cóncava zona de mil ecos de la popularidad, deben ser los organismos oficiales, y muy especialmente las Academias, los que labren la perdurable apología del creador. De donde se deduce que la misión fundamental de las Academias reside, tanto como en la calidad de su obra técnica, en el acierto de sus elecciones. Porque del que la consagración de los varones representativos sea un acto justo y ejemplar y no una mojiganga arbitraria, depende toda la autoridad, y, por lo tanto, la eficacia de la Corporación. Acaso la labor profesional de una Academia Oficial la pueda realizar igualmente, o superarla, otra Sociedad científica cualquiera; pero lo que debe ser carácter intransferible de aquélla es que en su seno no figuren sino quienes, de cierto, hayan contribuido ya, dentro de sus disciplinas, con una obra sólida y reconocida, al auge de su patria y de lo que es para cada ser humano la segunda patria, que es *su tiempo*, su momento histórico, su propia actualidad.

Don Vicente Llorente, como el doctor Megías ha recordado, fué elegido académico; y aunque no llegó a ingresar, porque lo impidió su muerte, simbólicamente quedó incorporado a esa cadena que ata, con nombres representativos, el pasado, cualquiera que éste sea, con el porvenir, cualquiera que sea también. A su tiempo, esta Corporación le dedicó los elogios que con tanta superabundancia mereció. Pero en la ocasión de hoy sería inexcusable no reincidir en el recuerdo y en la apología, porque el doctor Megías y su obra son una auténtica y hermosa continuación de lo que fué y de lo que hizo el doctor Llorente. Expresamente digo *continuación*; porque continuar una obra es también crearla. Continuar es colaborar con el predecesor y, a veces, superarle. Continuar una obra no es lo mismo que terminarla. Esto lo puede hacer cualquiera. Mientras que la continuación sólo la realiza cum-

plidamente quien tuvo los mismos alientos que el iniciador. Al doctor Jacinto Megías nada podrá satisfacerle hoy, estoy seguro, como el que todos le consideremos como continuador de su maestro, y que le digan que precisamente por haber sabido serlo, viene a sentarse aquí.

Yo traté mucho a don Vicente Llorente y Matos. Era, como hombre, un ejemplo perfecto de lo más noble de su raza canaria, adelantada de España en el Atlántico, y, por lo tanto, como la proa de lo mejor que somos enderezada hacia lo más ancho del mundo. Raza llena de virtudes tradicionales y, de acuerdo con su destino, llena también de recia capacidad para el progreso. Había nacido Llorente en Las Palmas y tenía sobre la fortaleza y distinción de su pergeño, tan comunes en los habitantes de aquella isla, una cabeza romántica, típica de los sabios de final de siglo, en los que la respetabilidad era compatible con un aire de mundana elegancia. Su afabilidad, innata y derramada sin esfuerzo, atraía y confortaba. Bastábale una mirada y un gesto para devolver la tranquilidad, aun en trances de tremendo dolor, a la madres que acudían a él con el hijo enfermo en brazos, como se acude a un taumaturgo.

Y a estas cualidades personales, que no son nunca secundarias, como suele creerse, sino fundamentales para la labor creadora, se unió la prematura y creciente maestría con que llevó a cabo su obra científica y profesional. Pasó sus primeros años de postgraduado en diversos laboratorios de París y de Berlín, las dos capitales en que, en aquellos años gloriosos para Europa, de 1880 a 1890, se levantaba con una luz deslumbradora el nuevo sol de la sueroterapia. Al volver a España, actuó como propagandista entusiasta de las renovadoras ideas con tanto ímpetu y con tanto tacto que cuando años después, fundó, con su solo esfuerzo, el Instituto Microbiológico de Sueroterapia que lleva su nombre, era ya, a pesar de sus treinta y siete años, un maestro que nadie discutía.

Salvo las misiones e invitaciones de carácter científico que de España y de fuera de ella le llovían, nada le apartó del cargo de director de su Instituto. No quiso ser nada más. Y tenía bastante, porque la obra que se proponía realizar, y que realizó, sonriendo y como sin esfuerzo, se puede calificar de gigantesca. No sólo dió a conocer la teoría y la técnica de la sueroterapia y de los demás medios de combatir la difteria, incluida la intubación, sino que creó entre nosotros el modelo de la producción, a la vez científi-

ca e industrial, de los sueros; y con su generosidad y su habilísima técnica, evitó la muerte de muchos millares de españoles. Antes hablaba de la popularidad que, por razones diversas, puede alcanzar, a veces, el investigador; y, en verdad, pocos sabios la lograron en la medida y con la efusión de Llorente. En aquellos años de lucha inicial contra la difteria, eran innúmeras las gentes que no podían pronunciar su nombre sin que los ojos se les humedecieran.

Allí, en su Instituto, murió, con la paz de haber cumplido no sólo con el deber que le pidió la vida sino con el otro gran deber, el que él se inventó para poner a prueba su ímpetu. Y tuvo la suerte de dejar su obra, extraordinaria pero sujeta a la inexorable evolución de todo lo científico, en manos de quienes podían continuarla, es decir, recrearla cada día con idéntico amor. Estos continuadores suyos fueron sus dos sobrinos, podría decirse sus dos hijos, Jerónimo y Jacinto Megías.

También hay que decir algo de Jerónimo que, apenas aludido, se desliza, como una sombra, en las palabras conmemorativas del nuevo académico.

Jerónimo, el hermano mayor, murió joven, como es frecuente que les suceda a los hombres minados interiormente por una gran inquietud. Jerónimo Megías se había formado, como su hermano, al lado de Llorente, y desde que inició su vida de estudiante, todo—la educación, el ambiente, su propia decisión—le empujaba a ser microbiólogo y a asociarse a la gran obra familiar. Y así lo hizo; y lo hizo con empeño y con eficacia. Pero los cimientos de su actividad no se hundían, como en Jacinto, en la tierra firme de una profunda vocación, sino en el agua arremolinada del que cumple lealmente su destino contra su íntima, quizás ignorada, aspiración. Estoy seguro de que Jerónimo jamás planteó a nadie, ni se planteó a sí mismo, la razón de su inquietud. Pero podía adivinarse cuando hablaba con lírico fervor de sus viajes, en los que la belleza de las cosas vivas o inanimadas le anegaba de felicidad. Todo hombre que espontáneamente viaja mucho debe ser sospechado de que, que vaga por el mundo, no es por la razón que él cree—profesión, enfermedad, etc.—sino para cumplir un deseo de raptó, para dejarse llevar por fuerzas casi siempre ocultas, desde el medio en que vive hacia otros medios en los que se puede soñar mejor. Este raptó adquirió en Jerónimo proporciones excepcionales, hasta el punto de embarcarse en la gran aventura de dar la vuelta al mundo en el «Zeppelin». Se hablaba entonces de este extraordinario

viaje como la expresión de una conquista de la ciencia; pero, junto a su entraña técnica, había en él un factor quimérico extraordinario, como se vió poco después, cuando el globo gigantesco ardió como una pavesa con todos sus tripulantes y pasajeros, y, lo que es más dramático, con su propia historia, que quedó cerrada para siempre. Recuerdo que yo supe la noticia en el mar, a bordo de un navío alemán, y los que allí estábamos tuvimos la impresión de que la catástrofe no era uno más de los que se llaman accidentes del tráfico, sino la evaporación de un sueño, al que estaban adscritas muchas almas llenas de interior contradicción y de profunda inquietud. Pero la inquietud es inmortal, porque sin ella la civilización se moriría; y el inquieto de mañana buscará nuevos Zeppelines que, aunque parece que arden, al fin resucitan.

El libro en que Jerónimo Megías describió su viaje aerostático es hoy un documento precioso y no sólo un vivaz y bien escrito pasatiempo de turista. Y como todo documento es, al cabo, ciencia, lo consigno aquí al lado de la obra bacteriológica de su autor, que fué excelente, mientras se lo permitió su enfermedad—enfermedad típica de las almas inquietas—que yo vi surgir y desarrollarse hasta que empujó definitivamente a aquel gran amigo por el declive que termina en la paz que no se acaba nunca.

Quedó entonces solo para continuar la gran obra emprendida nuestro nuevo compañero Jacinto Megías. Jacinto está ahora en la plenitud de su actividad. Su obra, no hay que referirla porque está ahí, en pie; no ya como la realización plena de un sueño, sino como una superación de lo que soñaba aquel joven que hace ya tres cuartos de siglo embarcaba en Las Palmas para ir a Barcelona a estudiar Medicina. Como singular acierto de esta Real Academia, que ojalá se repita, puede considerarse la elección de este investigador, pausado, concienzudo, que al margen del estrépito de esta era en que vivimos, de publicidad, sin venir a cuento y de científicismo demoledor de la ciencia, ha realizado, a fuerza de tenacidad y de buen sentido, en cada día y en cada minuto del día, una técnica y social que enorgullece a nuestro país y que es un blason en torno del nombre de Llorente y también en el del suyo.

¿Y qué más podríamos decir para remate de esta ceremonia? Si alguien no conociera tal como es al doctor Jacinto Megías, lea su discurso, tan cuajado, tan de hombre que siente la alegría profunda de haber cumplido su misión y de dejar un rastro fecundo detrás.

Cuando yo lo leía, a la vez que todos estos recuerdos que he ido contando, evocaba el inmenso progreso de la ciencia desde aquellos días, remotos para mí, inmediatos para la evolución del mundo, en que, al volver yo de mis estudios en Alemania, don Vicente Llorente, con bondad que no olvidará nunca, me invitó a trabajar en su admirable Instituto, hasta la fecha de hoy, en que sus continuadores y discípulos exhiben rematada y perfecta la obra, reflejo del progreso de la bacteriología actual. La verdad es que el avance impresionante de la Medicina se ha hecho principalmente en torno de la Microbiología. La historia de esta ciencia es, en realidad, la historia moderna de la Medicina.

Pero yo creo que tan importante como cualquiera de los avances de la Bacteriología y de las terapéuticas derivadas de ella, es la reflexión de lo que estos progresos han significado en la evolución de las ideas médicas de nuestro tiempo. En la segunda mitad del siglo pasado fué la Bacteriología la que, con sus hechos positivos y sus remedios de acción segura, dió empaque de ciencia verdadera a la, hasta entonces casi empírica y discutida Medicina. Fuera de Claudio Bernard y de algún otro fisiólogo o anatómico de su tiempo, que en realidad hacían obra de naturalistas aplicada a la Medicina, no hubo médicos con categoría de hombres de ciencia, en el sentido moderno, hasta los primeros bacteriólogos de aquella época de oro de la Medicina europea, en la que vivieron Pasteur, Koch, Behring y los demás precursores. Gracias a estos avances, adquirió toda su robustez una idea que hoy nos parece equivocada: la de considerar a la infección y, por extensión, a toda enfermedad, como una entidad específica, debida a causas específicas también, que se instalaba en un organismo y evolucionaba en él, como podría evolucionar en otro cualquiera. El individuo, la persona, era, pues, sólo un terreno más o menos propicio, pero sin una colaboración vital, rigurosa, con la enfermedad. Y toda la actuación del médico se reducía a sorprender determinados síntomas que denunciaban la presencia de la enfermedad, y entonces a anular a ésta, aplastarla, lo cual conseguía muchas veces el bacteriólogo con sus sorprendentes vacunas y sueros.

Surgió pronto, empero, frente a esta concepción de la primacía de la enfermedad, la concepción de la primacía del enfermo, esto es, la necesidad de dar al hombre toda su importancia y de considerar el hecho patológico como el producto, no de la etiología específica y de las reacciones específicas, de las que el microbio y sus anticuerpos eran el paradigma, sino como un complejo resul-

tante de la difusa agresión del medio, en la que a las causas específicas se unían otras genéricas, tan importantes sin embargo, que, en ocasiones, decidían de la aparición y el destino de la enfermedad. Y frente a esta compleja agresión había que tener en cuenta también, la reacción total del organismo, como entidad íntegra, en la que entran, en el juego defensivo, hasta los sectores más distantes del órgano agredido.

Era esto volver a los tiempos viejos, al pensamiento hipocrático, y no era la primera vez ni sería la última en que el progreso se cifraba y se cifrará en volver a empezar. Si leéis una historia de las ideas médicas que no sea una mera exposición cronológica, y yo os recomendaría la verdaderamente admirable que, con el pretexto de estudiar la historia clínica, ha publicado Laín Entralgo, advertiréis esta reacción en la crisis del pensamiento médico, entre los siglos xix y xx. Por curiosidad quiero citaros un testimonio, interesante por la rotundo y significativo, y porque no es de un médico, sino de un pensador, Angel Ganivet, el cual, en 1896, escribía esta reflexión extraordinaria: «Si en estos tiempos en que los histólogos y microbiólogos son dueños de la situación, fuera yo médico, estoy seguro de que sería un ferviente hipocrático. Para mí, el que se pone malo y el que se cura, es el hombre, todo el hombre. Al medicamento local debe ir unido un sacudimiento inteligente de la naturaleza del enfermo, para que ésta acuda con su fuerza medicatriz innata y opere la total curación.»

La realidad es, en efecto, la que indica estas sorprendentes, proféticas palabras. Porque incluso la infección, que era en aquella época el prototipo de la enfermedad como ente aislado, nos puede servir de punto de partida para proclamar el concepto de que el hecho patológico es, siempre, una resultante de la estrecha colaboración entre la etiología y el organismo entero. Recuerda el doctor Megías en su importante discurso varios hechos que, por de pronto, demuestran algo que se suponía ya, pero que la enorme capacidad esterilizadora de los antibióticos ha demostrado reiteradamente, a saber: que no sólo hay en nuestro organismo gérmenes en estado de latencia—los que se han venido llamando saprofitos—sino que los gérmenes decididamente patógenos quedan, muchas veces, reducidos a la impotencia gracias a la presencia y a la acción de otros gérmenes patógenos también. De suerte que si, con arreglo a la idea de la terapéutica aplastante, anulamos una determinada enfermedad, vienen otras, quizá más importantes que la suprimida, a ocupar el primer plano

del escenario patológico. De donde resulta que no todas las enfermedades deben considerarse como enemigas por el médico, sino que hay algunas, en el terreno de las infecciones y en otros, que el médico debe respetar.

El criterio de movilizar convulsivamente la terapéutica, médica y quirúrgica, a partir del hallazgo de unas décimas o de una velocidad de sedimentación elevada, desplegando todas las bacterias de vacunas, antibióticos y extirpaciones de focos, reales o imaginados, es un criterio antifisiológico y, por tanto, recusable. Pero para entender y practicar todo esto hay que empezar por saber que en Clínica lo fisiológico es, a veces, lo patológico; es decir, que el organismo, herido por la vida, puede buscar, y de hecho busca, su equilibrio en ciertas formas de la enfermedad; y entonces esta enfermedad debe ser respetada. Ahora bien: todo esto presupone el reconocimiento de una profunda colaboración entre la enfermedad y el enfermo, concepto que nos aleja enormemente de lo que pensábamos de la infección como enemigo inexorable al que había que hacer desaparecer, fuera como fuere.

Otro aspecto de esta misma visión del problema es la ya indicada colaboración que con el agente infeccioso y, en general, con cada una de las etiologías específicas tienen otras agresiones inespecíficas, que indirectamente favorecen la infección, y que muchas veces la deciden. Esto es también un concepto viejo; pero antes se explicaba vagamente por la idea de los «terrenos» favorables o desfavorables a la infección; y hoy se ha podido precisar mucho más gracias a la demostración de que hay influencias hormonales, esto es, cambios humorales precisos, que pueden bastar para decidir la aparición o la curación de infecciones determinadas, como los reumatismos, los eritemas infecciosos, las arteritis nudosas, las iritis, etc. El Premio Nobel de este año ha sancionado ese hallazgo, cuya importancia interpretativa es infinitamente superior a lo que representa como terapéutica eficaz. Selye ha dado todo su vuelo patológico a este descubrimiento mediante su interpretación de las agresiones difusas del medio, del «stress», como etiología genérica de muchas enfermedades. Esas agresiones del medio perturbarían las defensas generales del organismo, en gran parte endocrinas, y esta perturbación de las defensas favorecería hasta tal punto la acción de las etiologías específicas que las igualaría en eficacia patógena. Los datos experimentales de Selye, que aquí mismo expuso con gran brillantez hace pocos meses, se podrán discutir, pero no su interpretación de Patolo-

gía General, que da categoría científica al hecho empírico, cada día observado cien veces y cien veces olvidado, de que muchos de nuestros enfermos, cualquiera que sea su dolencia, son víctimas, sí, de sus etiologías definidas, pero, sobre todo, de la vida dura, del vago y demoledor «sufrir», que va unido a la humana condición y que los progresos del mundo no consiguen ni conseguirán suprimir, sino sólo cambiar de aspecto. Pues bien: todo esto ¿qué otra cosa es también sino colaboración de la enfermedad con el individuo, en su totalidad anatómica y en su plena profundidad vital?

Sería un error, sin embargo, deducir de lo expuesto que debe darse al individuo, en Medicina, una importancia exagerada. Hay que darle, decíamos y repetimos ahora, la misma categoría que a la etiología misma. Pero sin olvidar la condición genérica que va implícita, indefectiblemente, en el hecho de la enfermedad. No hay profesión ni cofradía, ni secta, que iguale a los hombres como el estar enfermos. Contra esta verdad es inútil toda teorización. Los que estamos aquí somos casi todos médicos y sabemos que cada enfermo del hígado se parece a todos los demás enfermos del hígado tanto o más de lo que se parece a sus hermanos de sangre. Por eso yo siempre he negado que, contra lo que suele creerse, los médicos tengamos más experiencia de la humanidad que los demás. Hemos visto, sí, al cabo de nuestra vida, muchos millares de nuestros semejantes; pero la personalidad de cada uno de ellos, estaba disminuía, a veces casi borrada por el sufrir. Cuando un hombre o una mujer se desnudan en nuestra clínica, no sólo no nos enseñan sus intimidades, sino que recatan automáticamente lo más fragante de su intimidad. En suma, todos esos hombres y mujeres de salud quebrantada pueden reducirse a unos cuantos modelos idénticos, que son las enfermedades. He aquí también por qué los intentos de extremar la personalidad del enfermo me parece que conducen peligrosamente a un artificio. Esta es, a mi juicio, la objeción fundamental que puede hacerse al psicoanálisis. Cuando yo leo las historias clínicas de Freud y de sus seguidores, la impresión que me domina es que se ha hecho un esfuerzo dolorosamente exagerado para caracterizar, más allá de lo normal, la personalidad del enfermo, para convertir a una institutriz cualquiera, o a un sargento como los demás, en héroes. Porque un héroe es sólo un ser humano diferenciado de los otros por peculiaridades específicas. En ese esfuerzo para crear el héroe, se rompen fácilmente las proporciones normales de las cosas y se mezcla lo que



es aportación genuina de la psicología y de la patología del paciente con otras cosas que pueden ser creación del psicoanalista. Porque cuando desmenuzamos un hecho o una idea o un semejante nuestro, a la vez que lo estamos conociendo, sin quererlo lo estamos inventando. En el fondo, conocer hasta los límites, hasta el agotamiento tiene siempre mucho de inventar. Y el médico no debe inventar nunca nada.

\* \* \*

Pero esto nos aparta ya del tema del discurso y de su autor. Mi misión era saludarle en nombre de todos, y he excedido sin duda los límites del mandato de la Academia y los de mi propia intención. Yo deseo al doctor Jacinto Megías que este reconocimiento solemne de su labor sea nuevo estímulo para su talento y entusiasmo y un tributo de amor a la memoria de los que, si hoy vivieran, se sentirían, como nosotros, orgullosos del nuevo Académico.

