
REVISTA
DEL
INSTITUTO BACTERIOLÓGICO
DEL
DEPARTAMENTO NACIONAL DE HIGIENE

Vacunación antidiftérica (*)

Por ALFREDO SORDELLI

La feliz coincidencia entre el descenso espontáneo de la morbilidad y letalidad diftérica a fines del siglo pasado y el descubrimiento del suero antitóxico, dió a la sueroterapia una jerarquía tan extraordinaria, que excedió en mucho a los méritos intrínsecos de esa nueva arma terapéutica. Hoy no queda más que el recuerdo de la época en que el tratamiento de las enfermedades infecciosas pareció estuviera reducido al esquema algebraico microbio-hombre, entre los que se interponía el suero específico capaz de neutralizar la acción patógena del agente etiológico. Los fracasos de la sueroterapia no deben, sin embargo, conducirnos a renegar de su uso, sino a buscar el perfeccionamiento de los sueros y a juzgar con criterio más ponderado su aplicación. Si la primera esperanza fué dada por el suero antidiftérico, la confirmación definitiva de la limitación de la eficacia de la sueroterapia la dieron los fracasos del tratamiento de las difterias malignas por el suero. Tan grande era la fe en la bondad del tratamiento, que en todo el mundo los clínicos han atribuído a la calidad del suero preparado en estos últimos años la razón del fracaso.

Poco a poco ha vuelto a renacer la confianza en el suero y se

(*) Conferencia pronunciada en la Academia Nacional de Medicina el 24 de octubre de 1935.

ha demostrado que la incapacidad de subyugar difterias malignas es debida a la enfermedad y no al suero. Simultáneamente con esta oscilación de los valores de la sueroterapia, ha venido desenvolviéndose, desde el año 1913, la protección específica por inmunización activa contra la difteria, pero si bien es cierto que el valor de este método se reconoció apenas fuera aplicado, no puede decirse o mismo respecto de su difusión. En efecto, la confianza en el suero, la escasa contagiosidad de la difteria y la existencia de una inmunidad natural en gran número de sujetos, sobre todo adultos, fueron los enemigos naturales de la vacunación. No sería completa esta enumeración si no se recordara en último término, para destacar mejor su importancia, las dificultades con que tropezó su aplicación (número grande de inyecciones, reacciones que produce la inyección de la vacuna), la inseguridad de sus resultados y la gravedad de los accidentes que derivan del empleo de las vacunas tóxicas. Y el conjunto de estos factores, convirtió a la profilaxis específica activa en algo que poco difería de una mera curiosidad científica, sin elementos que la hicieran digna de la preferente atención de las autoridades sanitarias, del interés de los médicos y sobre todo que le permitieran encontrar eco en la conciencia popular.

Por otra parte, los factores que pudieron determinar una situación favorable a la vacunación, salvo los del ocasional aumento de la morbilidad de la difteria, los del incremento de la letalidad y los de la ineficacia consiguiente del tratamiento por suero, están vinculados todos al mejoramiento de la calidad de la vacuna y a la organización y a la dirección de la campaña de vacunación.

Cuando en 1931 tuve el honor de ser invitado como asesor técnico de la Comisión designada por el Director de la Asistencia Pública, Dr. R. Acosta, no vacilé en opinar que la vacunación no contaba con el auxilio de la vacuna y que, mientras ésta fuera aplicada en varias dosis a intervalos fijos y su inyección produjera las reacciones que todos conocían, nunca podría difundirse como método que alcanzare significado higiénico, de modo entonces que la campaña de vacunación proyectada encontraría seguramente en esos inconvenientes los más fuertes obstáculos a su normal desarrollo.

Aunque más adelante me ocuparé de la vacunación en nuestro país, es oportuno recordar ahora que si la campaña de vacunación emprendida por la Asistencia Pública en 1931 tuvo el éxito que consigna la literatura, éste se debió a la circunstancia de estar dirigida por el Dr. Cibils Aguirre, cuyo empeño, dotes de organizador y pasión de fervoroso defensor de la vacunación, fueron sus elementos primordiales.

Convencido de que la solución residía en eludir aquellos inconvenientes, eliminándolos por algunas de las innumerables maneras que se ofrecen al investigador, retomé el estudio del problema y la exposición de sus resultados constituye precisamente la base de esta conferencia.

I

LA VACUNA ANTIDIFTÉRICA

En 1909, el investigador americano Theobald Smith demuestra el poder antigénico de las mezclas neutras de toxina y antitoxina diftérica y la producción de la inmunidad activa en el cobayo por estas mezclas inocuas le sugiere la aplicación del método al hombre.

Este precursor no llevó a la práctica su idea y todos reconocemos a E. von Behring como el fundador del método de la vacunación activa del hombre contra la difteria. La comunicación de Hahn al Congreso de Medicina Interna de Wiesbaden en 1913 y la discusión promovida por su trabajo sobre la vacunación con el remedio de Behring, constituyeron sin duda el asunto más apasionante de la reunión y son la primera mención bibliográfica sobre la vacunación antidiftérica por el método de Behring, cuya aplicación en manos de Matthes, Schreiber, Zangemeister, Kissling, etc. dió más tarde resultados excelentes.

Posteriormente al Congreso de Wiesbaden recuerda Behring que su medicamento es « etwas neues » y que el procedimiento de inmunizar con toxina y antitoxina fué por él publicado y luego aplicado por otros autores. No he podido confirmar en la incompleta documentación bibliográfica que se encuentra en la Argentina las afirmaciones del genial investigador alemán; en cambio, Babes, en 1895, figura como el primero que atribuye poder inmunizante a las mezclas neutras de toxina-antitoxina y en cuanto a lo de que la vacuna constituya « algo nuevo », sólo podría decirse de ella que no ha sido definida con precisión. Probablemente, como dice H. Schmidt de las mezclas TA. VI y TA. VII, su composición no puede ser expresada de manera exacta.

La aplicación al hombre encuentra en Estados Unidos un éxito inmediato con Park, a quien se debe sin duda la demostración definitiva de la eficacia de la vacunación en la profilaxis integral de la difteria. Este autor con la colaboración de Zingher, Schroder y Banzhaf, comprueba la eficacia y la inocuidad de las mezclas débilmente tóxicas (¿menos que las de Behring?), constituídas por

una unidad antitóxica adicionada de una cantidad de toxina igual a un 85 % del valor L + e inyectadas en dosis que por lo menos contienen 3 L +. Más tarde (1922), verifica que las mezclas muy tóxicas pero inyectadas en dosis apenas correspondiente al 3 % de la dosis usada anteriormente (0,1 L + + 0,075 á 0,080 U A.), no desmerecen en poder vacunante e inocuidad; ofreciendo además la ventaja de provocar escasa reacción sin duda por contener menor cantidad de substancias del cultivo.

El empleo de toxina sola para la vacunación se remonta a 1902, año en que, habiendo sido aconsejada por Dzierzowsky partidario de la inmunización activa del hombre, fué usada en la persona misma de este autor, quien se inyectó 24 veces. La dificultad y los riesgos de la aplicación del procedimiento le hicieron aconsejar entonces la vacunación por vía nasal, instilando toxina pura, método que se revela impracticable en manos de Blumenau. La toxina inyectada por vía subcutánea continuó siendo ensayada por varios otros autores (Magyar y Schick, Moody, etc.). Park y Schroder la usaron también y demostraron que es muy pobre antígeno en razón de las dosis mínimas compatibles con el uso.

El empleo de toxinas modificadas sin adición de suero antitóxico, tal como Behring ya en 1893 usó para inmunizar cobayos, corresponde a Park y Schroder, quienes por primera vez usaron en el hombre una toxina prácticamente atóxica, por envejecimiento («toxoide»). La vacunación de 211 adultos los convenció de su buen poder inmunizante aunque éste era inferior al de la vacuna por ellos corrientemente usada.

A pesar del éxito de la vacunación con mezclas de toxina y antitoxina y de su difusión en los Estados Unidos, los accidentes ocurridos en Dallas, Boston, Concord, Bridgewater y en Baden fueron causas de la desconfianza universal hacia la vacuna y constituyeron sin duda una de las más importantes razones de su abandono.

La atenuación de la toxina diftérica por el formol hasta su completa desintoxicación, conservando su poder antigénico, induce a Ramon a usarla como vacuna antidiftérica en el hombre (1924). Así bajo la dirección de L. Martin en el Hospital Pasteur, emplean Darré, Loiseau y Lafaille, mientras en el Hospital de Val de Grâce la usa Zoeller.

La vacunación es un hecho resuelto desde este momento y en la profilaxis de la difteria se inicia una nueva era.

Pero el uso fué revelando los inconvenientes de la aplicación de la vacuna (anatoxina) y, al mismo tiempo que se difunde por el mundo entero, van surgiendo variantes y perfeccionamientos que

hacen cada vez más fácil su empleo y permiten incorporarla definitivamente a las prácticas higiénicas de todos los pueblos.

¿Cuáles son los obstáculos que se han opuesto a la difusión del uso de la « anatoxina »?

Los mismos que impedían la difusión de la vacuna de Park bien preparada y por lo tanto desprovista de peligro, esto es, la necesidad de tres inyecciones a intervalos fijos y la reacción general o local producida por la vacuna.

Ya en 1927, Ramon con la colaboración de Zoeller demostró la posibilidad de vacunar al hombre por instilación nasal de anatoxina y este método, que alcanzó difusión en Italia en manos de Salviooli, fué modificado en forma de pulverización y usado en vasta escala por Pepeu y Tron, del Instituto Sueroterápico Milanés. Estas variantes evitan el inconveniente de las reacciones pero añaden los de un mayor número de aplicaciones, aumento del consumo de vacuna y menor seguridad de la vacunación.

El descubrimiento del fenómeno de Ramon es el fundamento de algunos de los métodos de concentración y purificación de la toxina y del toxoide diftérico, que tienden a eliminar las dificultades de la vacunación clásica. Así, Sordelli y Serpa (1924), aconsejaron el uso del precipitado toxina-antitoxina y Schmidt y Scholz (1926) preparan con dicho complejo la vacuna conocida como T. A. F., empleada especialmente en Alemania.

Glenny, que ya en 1923 en colaboración con Hopkins usara la mezcla de antitoxina con toxina modificada con formol (prácticamente toxoide), encuentra (Glenny y Pope, 1927) que el floculado de toxoide y antitoxina es un antígeno equivalente al obtenido con toxina y antitoxina, por lo cual aconseja su uso en la vacunación. En verdad, el primero en aplicar este procedimiento ha sido Aldershoff cuyo preparado, llamado « Ananti », se usa con resultados favorables en Holanda, desde 1926.

La producción de toxoides muy activos (Pope, 1932) permitió a O'Brien y Parish (1932) demostrar que su uso no ocasiona reacciones mayores que el toxoide común y que la inmunización se consigue muy rápidamente, tal como lo sostiene Jensen (1931), por la aplicación de grandes dosis de un toxoide purificado por el método de S. Schmidt. Más o menos al mismo tiempo, Ramon (1932) prepara anatoxina de « 20 á 30 unidades » por cm^3 y en lugar de su clásico método de tres dosis, usa el de dos inyecciones (1 y 2 cm^3) con tres semanas de intervalo, con lo que consigue una vacunación más efectiva. (Ramon y Debré, 1933).

La purificación del toxoide que se obtiene por precipitación espe-

Año	Vacuna	Autor	Lf cm ³	Nº de dosis
1924	Anatoxina	Ramón	8-10	3
1931	Toxoide	Pope O'Brien	28-36	3
1932	Anatoxina	Ramón	16-30	2
1927	Toxoide A. F.	Glenny O'Brien	?	3
1932	Toxoide Alumbre	Havens	10-20	1
1931	Toxoide alúmina	Schmidt	23	1

Lf total	Tiempo entre la 1ª y última dosis	Tiempo entre la 1ª y última dosis y la R. Schick	% de vacunados	Inconvenientes
24-30	36 días	60 días	90-100	3 inyecciones Reacción en hipersensibles
84-108	28 »	50 »	95	3 inyecciones Reacción en hipersensibles
48-90	21 »	50 »	100	2 inyecciones Reacción en hipersensibles
?	28 »	50 ? »	90-100	3 inyecciones Enfermedad sérica
10-20	—	60-180	90-100	Nódulo. Absceso
46	—	?	?	Nódulo. Absceso

cífica (fenómeno de Ramon) fué utilizada, en 1931, por Ramon, Legroux y Schoen para preparar una vacuna antidiftérica por calentamiento del precipitado disuelto en medio ácido. Su aplicación no ha dado en manos de Nélis mejores resultados que la anatoxina, de modo que su aplicación no significa por el momento un progreso digno de nota.

En 1926, Glenny y sus colaboradores, abren un nuevo horizonte mediante la aplicación de los toxoides activados por acción del alumbre.

Park ensaya un procedimiento que es una aplicación parcial de este último método y Wells Graham y Havens (1932) utilizando el precipitado formado por adición del 1,5 al 2 % de alumbre (método de Glenny), obtienen resultados tan sorprendentes que en poco tiempo el uso de esta vacuna se difunde en todos los Estados Unidos.

Su poder antigénico es mucho más elevado que el del toxoide nativo y una sola inyección se considera suficiente para que únicamente el 2,5 % de los vacunados permanezcan sensibles a la reacción de Schick.

A pesar de la esperanza que todos cifraron en esta nueva vacunación, algunos accidentes han retardado su difusión. Se trata simplemente de un pequeño número de reacciones locales extensas y de lenta evolución que han terminado en abscesos estériles sin consecuencias serias. El exceso de alumbre en el precipitado ha sido la causa principal de tales reacciones, por lo cual el Instituto de Higiene de Wáshington ha establecido el máximo de alúmina permitido en todo preparado.

Por último, recordaré el toxoide activado por alúmina, de S. Schmidt, cuyas propiedades lo asemejan al de Havens y del cual me ocuparé más adelante.

En el momento actual disponemos de vacunas como las de Aldershoff, de Glenny y Hopkins que inmunizan con tres dosis sin producir reacción; la nueva anatoxina de Ramón que con dos dosis produce una alta inmunidad, sin dar mayor reacción que la primitiva vacuna de tres dosis; la vacuna purificada de Schmidt usada por Jensen; la vacuna con toxoide de 28 á 36 Lf por cm³ de Pope, equivalente a la nueva anatoxina de Ramon; los toxoides activados (Havens Schmidt) que vacunan con una sola dosis y por último la vacuna de Schmidt activada con alúmina.

De esta rápida visión de los progresos de la vacunación antidiftérica es fácil apreciar la influencia de la investigación sistemática en el perfeccionamiento de la vacuna, habiendo sido su principal incentivo el deseo de facilitar la difusión del método para luchar

contra la difteria, proporcionando un medicamento muy eficaz y de fácil aplicación que, venciendo la resistencia popular, haga en el mundo entero innecesaria la vacunación obligatoria.

II

LOS ENSAYOS DE APLICACIÓN DE LA VACUNA EN LA R. A.

A) *Antecedentes*

La República Argentina ha seguido el progreso de la vacunación antidiftérica y las autoridades sanitarias, los pediatras y algunos investigadores de los problemas de las enfermedades infecciosas han contribuido al arraigo y difusión de los mejores métodos.

En el año 1919, Pedro de Elizalde vacuna, por primera vez en el país, noventa niños Schick positivos con una mezcla de toxina-antitoxina, correspondiente a la definida por Park y Zingher en 1918. Los resultados fueron óptimos desde el punto de vista de la inmunización, pero algunos fenómenos tóxicos tardíos observados, demostraron la dificultad de la preparación de la vacuna y dieron término a los ensayos practicados por este investigador.

Bachmann y de la Barrera inician en 1922 el estudio de una vacuna antidiftérica análoga a la de Behring TA. VII y definida de manera suficientemente precisa para poder reproducir su preparación. En 1924 Tonina comunica acerca de los buenos resultados de la vacunación de 118 escolares con la vacuna preparada por Bachmann y de la Barrera, refiriendo que en el Hospital de Niños ya se vacunaba desde el año 1922.

Consiglieri usando la misma vacuna no obtiene resultados tan favorables, pues sólo llega con cinco dosis al 40 % de vacunados.

En el año 1925, apenas conocida la vacunación con anatoxina, el Dr. Aráoz Alfaro, Presidente del Departamento Nacional de Higiene y el Dr. Abel Zubizarreta, Director de la Asistencia Pública, resuelven ensayar la vacunación antidiftérica con anatoxina del Instituto Pasteur y con la preparada en el Instituto Bacteriológico, de composición análoga a la usada por Glenny. El Dr. Bazán, encargado de la vacunación antidiftérica como jefe de la Sección Higiene Escolar del Departamento Nacional de Higiene, comunica en 1928 los resultados de tres años de vacunación con anatoxina y sus cifras revelan resultados algo menos favorables que los obtenidos por los autores europeos. Llama además la atención el número e intensidad de reacciones observadas por este autor, seguramente debidas a la vacuna empleada.

Consiglieri (1928), en un documentado trabajo, publica datos muy interesantes sobre una vacunación de adultos realizada como medida profiláctica durante una epidemia de difteria ocurrida en el Hospital Nacional de Alienadas.

Carbonell y Sabelli (1931), aplican una técnica de rino-vacunación que da resultados excelentes, tanto por la falta de reacciones como por la capacidad inmunizante (Sabelli, 1933-1934). Probablemente las cinco aplicaciones de la pomada vacunante constituyen el principal obstáculo a la difusión del método.

En cuanto al empleo de la vacuna antidiftérica en el interior del país, sólo puedo mencionar como antecedente el envío de vacuna a la ciudad de Córdoba (Hospital de Niños y Asistencia Pública) en 1927, así como a la Asistencia Pública de Santiago del Estero en el mismo año.

B) *Vacunación sistemática*

La falta de organismo central que promueve y orienta la vacunación antidiftérica hace imposible conocer con exactitud el total de vacunaciones, y sólo podemos apreciar dicha cifra por la cantidad de vacuna distribuida, por los datos que consigna ya la literatura y por los que se pueden conseguir de los centros importantes de vacunación.

Un especial recuerdo merece la campaña de vacunación realizada bajo la dirección del Dr. Raimondi, en la Capital Federal, quien con la sistemática aplicación de la vacuna a los niños de las Colonias de Vacaciones desde el año 1929, ha conseguido no sólo la desaparición de la difteria entre los niños de las colonias, sino que ha contribuido a reducir la población sensible de la Capital Federal en forma apreciable.

También el Patronato de la Infancia ha sido centro importante de vacunación y el Dr. Cibils Aguirre con sus colaboradores Dres. Saubidet y Smith Bunge han comuniado ya la eficacia del procedimiento en 2.000 niños vacunados.

El Director del Cuerpo Médico Escolar, Dr. Olivieri, que ha hecho practicar la vacunación antidiftérica entre los escolares ya desde el año 1928, organizó en 1929 una Sección de Profilaxis Específica de esa vacunación. Es natural que en los primeros años esa organización no tradujera sus beneficios en un apreciable número de vacunados, pero, con todo, sirvió para preparar el ambiente y permitió así que la vacunación en masa iniciada en 1931, siendo Jefe de Profilaxis Específica el Dr. Tonina, se pudiera proseguir e

Distribución de vacuna antidiftérica en cm³

	Población	1929	1930	1931	1932	1933	1934	1935 (Probable)	Distrib. probab. de suero antidiftérico en el año 1935 en millon. de unid.
1. Prov. Bs. Aires	3.204.192	859	200	96.036	15.368	11.960	23.865	41.000	300
2. Cap. Federal	2.214.702	7.753	864	220.722	103.058	145.602	96.807	159.000	400
3. Prov. Santa Re	1.392.467	720	—	12.485	10.896	18.687	9.621	31.000	70
4. » Córdoba	1.130.460	333	135	40.268	39.968	73.467	147.375	82.000	130
5. » E. Ríos	642.624	530	—	14.438	6.955	14.802	51.126	86.000	200
6. » Tucumán	474.147	100	—	6.081	4.258	4.983	2.550	10.000	20
7. » Corrientes	456.602	—	—	5.121	2.193	4.200	2.865	8.000	30
8. » Mendoza	452.629	1.318	2.400	46.344	118.323	3.000	18.900	47.000	190
9. » Sgo. del Estero	409.670	80	—	4.701	4.875	720	198	1.000	3
10. Gob. de la Pampa	194.056	170	20	2.670	15.300	32.259	6.273	28.000	12
11. Prov. Salta	185.690	—	200	2.100	2.100	870	1.200	1.000	2
12. » San Juan	184.291	200	400	11.853	510	91.140	300	500	40
13. » San Luis	174.868	1.895	30	3.412	8.940	3.240	11.970	2.040	25
14. » Catamarca	132.932	100	100	931	270	75	150	300	0.6
15. » La Rioja	101.751	—	—	—	—	15.150	510	100	0.6
16. » Jujuy	100.348	195	30	2.040	—	—	330	3.000	3
17. Gob. Misiones	94.491	—	—	100	1.710	480	1.305	3.000	3.1
18. » Chaco	88.436	—	—	3.660	960	1.215	5.790	200	2.2
19. » Río Negro	60.053	—	—	3.688	1.740	5.181	2.880	2.000	1.5
20. » Chubut	47.721	—	—	2.561	3.300	150	3.960	200	0.6
21. » Neuquen	44.424	220	—	—	900	5.112	390	100	1.8
22. » Formosa	29.406	—	—	—	600	1.500	150	400	0.15
23. » Santa Cruz	23.919	—	—	496	90	750	150	—	0.09
24. » Los Andes	3.607	—	—	—	—	300	—	—	—
25. » T. del Fuego	3.163	—	—	—	—	—	—	—	—

intensificar en los años subsiguientes cuando quedó a cargo del Dr. Hansen. Hoy constituyen los niños vacunados por el Cuerpo Médico Escolar, el contingente anual más numeroso que se incorpora a los niños inmunes a la difteria en la ciudad de Buenos Aires.

La observación de las cifras de distribución de vacuna desde el año 1925 permite distinguir un cambio extraordinario ocurrido en 1931, año en que la Dirección de la Asistencia Pública inició, como ya hemos dicho, una campaña intensiva de vacunación antidiftérica a cargo del Dr. Cibils Aguirre.

La intervención de la Asistencia Pública ha sido tan eficaz que el aumento de la vacunación no sólo se hizo efectiva en la Capital Federal, sino también en todo el país, y desde entonces esta práctica se ha mantenido a un muy alto nivel en los seis años transcurridos. El Dr. Cibils Aguirre, reconocido leader de la vacunación antidiftérica, es actualmente escéptico respecto de este progreso que considera muy lento y ha propiciado de manera calurosa la vacunación antidiftérica obligatoria, en lugar de la gradual implantación del método por educación, propaganda y mejoramiento de la vacuna.

En el resto de la República se ha vacunado con muy desigual intensidad. En la provincia de Mendoza la vacunación a cargo del Dr. Peña y Lillo, iniciada en forma intensiva por obra del Director de Salubridad Dr. José María Gutiérrez en el año 1932, ha alcanzado, como veremos, cifras importantes. En Buenos Aires el Dr. Cometto, Director del Cuerpo Médico Escolar, ha dado gran impulso a la vacunación de los escolares y en la provincia de Córdoba la vacunación se ha intensificado por obra del Presidente del Consejo de Higiene, Dr. Francisco de la Torre.

III

LA VACUNACIÓN ANTIDIFTÉRICA Y EL PROBLEMA DE LA DIFTERIA

La evolución y estado actual de la difteria (1933) en el mundo puede resumirse brevemente glosando algunos párrafos del informe epidemiológico de la Sociedad de las Naciones (1934).

En lo que se refiere a la mortalidad de 21 países europeos, 18 de ellos acusan una disminución de la tasa entre los años 1924 y 1928 respecto de los tres años precedentes y de estos 18 países, 14 han presentado un aumento entre los años 1928 y 1933, aunque sin llegar a la cifra de 1921-1923.

En Bulgaria, Hungría y Checoslovaquia se observa un aumento paulatino desde 1923; mientras la mortalidad se reduce en Suecia y Noruega hasta un mínimo de 0,8 por 100.000 en el primero y 1,8 por 100.000 en el segundo. Este comportamiento se observa además en dos naciones no europeas, Estados Unidos y Nueva Zelanda.

En general la mortalidad, cuya reducción se hace principalmente a expensas de la disminución de muertes en los niños de edad preescolar, no muestra ninguna tendencia definida.

Respecto a la morbilidad sólo unos pocos países han revelado una tendencia a la reducción desde 1923. Estados Unidos, Nueva Zelanda, Dinamarca, Noruega y Suecia, son los que tienen este raro privilegio.

En el resto del mundo, allí donde hay estadísticas de morbilidad, existe por el contrario un aumento desde 1923 hasta 1929. Durante los últimos años (1930-1933), en Inglaterra, Francia, Italia, Austria, Checoslovaquia, Hungría, Japón, Corea, Canadá, Polonia, Rumania, Yugoslavia y Australia, o hay una reducción del incremento o se comprueba una disminución de las cifras de morbilidad.

La agravación general de la difteria no está probada por las estadísticas, pues las cifras de letalidad no lo revelan. En Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Suecia y Noruega la letalidad, desde el año 1923, tiene una constancia muy grande o una leve tendencia a la reducción.

Todo conduce a suponer que sólo circunstancias muy favorables pueden hacer reducir la mortalidad por difteria a cifras mucho más bajas que las actuales, como es el caso de Suecia por ejemplo, y que por el contrario se presentan con frecuencia condiciones muy favorables a un rápido y gran incremento, en zonas limitadas o en determinadas ciudades.

Esto parece indicar que las condiciones biológicas y sociales existentes desde la aplicación del suero ya han producido sobre la morbilidad diftérica su efecto máximo.

La natural limitación del descenso de mortalidad por difteria y el peligro constante de su aumento, obligan a buscar en el recurso de la vacunación la fuerza que ha de reducirla. ¿Se ha usado este recurso en la proporción que impone el problema a resolver? La compulsión de las cifras de Graham Forbes da una respuesta negativa, por lo menos hasta el año 1932, y revela que sólo los Estados Unidos de Norte América y luego el Canadá han aplicado la vacuna antidiftérica, con la finalidad de la profilaxis integral de la difteria.

En verdad lo que se ha realizado hasta dicho año se reduce a la difusión del empleo del método de vacunación con anatoxina, lo que ha permitido adquirir la confianza necesaria para su aplicación general, confianza que reside en la certeza de la inocuidad tóxica específica de la vacuna y en la gran probabilidad de protección conferida por las tres dosis de toxoide. Este conocimiento se ha extendido a todos los países con la perseverante y sabia acción de G. Ramon y la preparación por el Instituto Pasteur de París de tres millones de dosis de anatoxina que se han empleado en el mundo entero.

Ya no es necesario, cuando se trata de vacunación antidiftérica con anatoxina, dar en términos generales una demostración de la eficacia y de la inocuidad de la vacuna y sólo es menester tocar asuntos concernientes a la técnica de la vacunación o a la manera de difundir su empleo. Por eso no discutiremos el valor de la anatoxina por considerarlo superfluo y sólo trataremos, antes de pasar al tema principal de esta conferencia, el problema de la difteria en la Argentina y la práctica local de la vacunación.

La morbilidad diftérica de nuestro país puede ser sólo adivinada, pues faltando la recolección de los datos individuales no hay estadística y sólo sabemos de mucha o poca difteria por lo que se oye decir, o porque a los hospitales ingresan más enfermos o porque la prensa diaria lo anuncia y en el caso especial del que habla porque hay una oscilación grande en la demanda de suero. En general existe crecimiento del consumo del suero por aumento de la dosis terapéutica, pero el incremento adquiere a veces características locales acentuadas que llama inmediatamente la atención y hace pensar que se trata de un aumento de morbilidad; así ha ocurrido con Mendoza en 1929, año en que la demanda de suero antidiftérico de esta provincia aumentó en forma tal que planteó un problema económico tan serio que obligó a investigar la causa de tal aumento. Una simple visita permitió establecer que una morbilidad excepcional era la causa del incremento y que junto a esta característica se presentaba la de una bajísima letalidad (2,5 % según Molinelli).

Si admitimos para el tratamiento de un diftérico la cifra media de 50.000 unidades, en el año en curso el Instituto Bacteriológico distribuirá suero para tratar 30.000 enfermos. Pero esta cifra y cualquiera otra que se dé para la morbilidad diftérica en la República Argentina carece de fundamento.

Mencionaré solamente una vez más el caso de Mendoza, para decir que el fenómeno iniciado en 1929 ha persistido hasta el año en curso y que en los primeros seis meses se han registrado 2.700 casos

de difteria en una población de 460.000 habitantes, cifra realmente muy elevada.

En cuanto a la mortalidad de la R. Argentina los datos de los que se dispone corresponden a los años 1916 y 1930; por tanto es imposible conocer la tendencia que revela esta enfermedad. La cifra para 1930, igual a 8,5 muertes por 100.000 habitantes, coloca a la Argentina en mejor lugar que trece países europeos. Además los datos de 1930 revelan de manera manifiesta la diferencia notable que existe entre las tasas de varias provincias, distinguiéndose el grupo de las de Cuyo con las más altas que se registran en la literatura de la última década.

La ciudad de Buenos Aires usada frecuentemente como índice de nuestra salubridad tiene una variación de la mortalidad que se asemeja a la de Gran Bretaña o Alemania. En los últimos años, la mortalidad es comparable a la media de las grandes ciudades de estas dos naciones. A contar desde un máximo en el año 1929 tiende a reducirse en los tres años siguientes, se eleva ligeramente en 1933-1934 y probablemente disminuye en el curso del presente año. Ya se han observado antes, durante varios años, cifras bajas seguidas de gran aumento de modo que nada autoriza a ser optimista en base a la accidental bonanza de estos años.

En cuanto a la importancia de la difteria como causa de mortalidad infantil en la ciudad de Buenos Aires, ya ha sido considerada por varios autores, entre los cuales Aráoz Alfaro y Cibils Aguirre han llamado la atención sobre su significado en comparación con la escarlatina, el sarampión y la coqueluche; en efecto, entre los dos y los nueve años figura como una de las cuatro primeras causas de mortalidad.

Mortalidad por difteria en el año 1930. Tasa por 100.000 habitantes

Prov. Bs. Aires	6.2	Prov. San Luís	26.4
Cap. Federal	7.3	» Catamarca	—
Prov. Santa Fe	3	» La Rioja	2
» Córdoba	4.8	» Jujuy	8
» E. Ríos	11.1	Gob. Misiones	13.3
» Tucumán	1.2	» Chaco	12.5
» Corrientes	7.1	» Río Negro	16.6
» Mendoza	48.6	» Chubut	5
» Sgo. del Estero	1	» Neuquén	15
Gob. de la Pampa	4.2	» Formosa	13.3
Prov. Salta	16.1	» Santa Cruz	—
» San Juan	51.6	» Los Andes	—

La mortalidad máxima corresponde aproximadamente a los cuatro años de edad en que, por cada ocho defunciones hay una por difteria. En el período de 4 á 9 años la proporción es de 1 entre 9 (trienio 1926-1928).

Tanto las cifras de mortalidad de la República correspondientes a 1930, como las de la ciudad de Buenos Aires en 1930-1935, muestran una distribución por edades análoga a la que se conoce en los demás países, según puede verse en el cuadro. Es decir, que prácticamente la mitad de las muertes por difteria ocurren antes de los 5 años y el 40 % entre los 5 a los 14 años. Entre el nacimiento y el primer año de vida las estadísticas dan cifras próximas al 10 %.

Capital Federal. Mortalidad por grupos de edades. Cifras absolutas

Año	Hasta 11 meses	1 á 4 años	5 á 14 años	Más de 14 años	Total
1930	14	75	77	5	171
1931	7	56	47	2	112
1932	5	43	65	6	159
1933	7	76	77	10	170
1934	8	99	58	1	160
1935 (6 meses)	3	36	25	5	138 (Probable).

Si aceptamos que las condiciones biológicas y sociales creadas desde la aplicación del suero ya han ejercido el máximo de influencia sobre la mortalidad diftérica y que la letalidad queda estacionaria, no podemos esperar ni de las causas naturales ni del suero la reducción de las tasas de mortalidad en la República. Acerca de esta situación existe unánime acuerdo y, según ya dijimos, así lo han comprendido los que en nuestro país han usado o facilitado la aplicación de la vacuna.

Brevemente vamos a dar ahora cifras que permiten fijar el significado local de la vacunación.

La Capital Federal ha comenzado a beneficiarse de la vacunación en el año 1925, pero sólo para resolver problemas de profilaxis en pequeños grupos (asilos o colonias de vacaciones). Ya en 1928 comienza a hacerse apreciable, aumenta en 1929 y sufre una crisis en 1930. En el año 1931, por la intervención ya mencionada de la Asistencia Pública, sube bruscamente y luego de un descenso,

	Preventorio de las Colonias de Vacaciones Municipales	Cuerpo médico escolar	Departamento Nacional de Higiene	Patronato de la Infancia	Asistencia Pública	
	Dr. A. Raimondi	Dres. Olivieri, Tonina, Hansen, Miravent	Dr. Bazán	Dres. Cibils Aguirre, Gil, Saubidet, Smith y Bunge	Dr. Cibils Aguirre Dres. Labrué y Greco	
1925			} 1.300			
1926						
1927		700				
1928	140	1.400				
1929	860	4.370				
1930	900			} 2.000		
1931	1.230	5.500				31.000
1932	1.090	7.000		} 1.250 Calcul. 250 por año	4.300	
1933	1.200	10.000				6.000
1934	2.170	6.400				8.000
1935	1.410 (Probable)	15.000				6.700 (Probable)
Total	9.000	50.370	1.300	3.250	56.000	

TOTAL GENERAL: 199.920

en 1932, crece hasta una cifra próxima a 20.000 en que se mantiene por tres años.

Las cifras que mencionamos no corresponden al total de vacunados en la Capital, pues están sólo integradas por los datos de los grandes centros de vacunación (Consejo Escolar, Asistencia Pública, Colonias de Vacaciones y Patronato de la Infancia). La suma de vacunados, desde el año 1931 hasta hoy, alcanza a 110.000 niños en números redondos y si se tiene en cuenta que en las escuelas de la Capital, en los años 1933 y 1934, se practicó la reacción de Schick antes de la vacunación, la cifra de los beneficiados por la vacuna, que representa el monto de la población infantil no receptiva a la difteria por efecto de este tratamiento, es de 120.000 individuos en un período de 5 años.

Años	Mendoza	Córdoba
1931	1.700	—
1932	17.000	—
1933	8.400	4.500
1934	4.200	18.000
Total	31.300	22.500

De las provincias los datos de mi conocimiento directo son muy escasos; sólo conozco los de Mendoza, donde se han vacunado 31.000 niños, desde el año 1931 hasta el año 1934, y los 22.500 de Córdoba en los años 1933-1934.

La edad de los vacunados—

A falta de una estadística de la edad de los vacunados, dato muy importante para dirigir una campaña de vacunación o juzgar de las posibilidades de éxito, sólo referiré que la mayor parte de los niños vacunados corresponde a la edad escolar, siendo las escuelas las fuentes de máximo aporte a la cifra de vacunados.

La edad media de estos niños corresponde a 8 años (Mendoza y Capital Federal).

La Asistencia Pública de la Capital Federal vacuna un número bastante grande de niños de edad preescolar, que para el año en curso será aproximadamente de 2.500.

Como la edad de los vacunados es un asunto que toca directamente al éxito de la vacunación, no es necesario decir que constituye actualmente un tema de estudio de las autoridades de los

centros de vacunación, pues ya ha llegado el momento de esperar una repercusión en las estadísticas de mortalidad.

El número de inyecciones.—

La vacunación con tres inyecciones ha sido de difícil aplicación y un número grande de niños se ha beneficiado sólo de la primera o de ésta y la segunda. Aparte de los inconvenientes económicos, las dificultades de la organización y el escaso rendimiento de niños protegidos por cada inyección suministrada, existen otros más graves, cuales la impopularidad del método y la resistencia a revacunarse que oponen los niños ya inyectados una o dos veces y por lo tanto no inmunizados. Una idea de la realidad se tiene mencionando que con la aplicación de 309.000 inyecciones, que debieron haber servido para vacunar 103.000 niños, sólo se han vacunado correctamente 86.000. Estas cifras son, sin embargo, más satisfactorias que las observadas en otras partes (París y Montevideo), lo que puede ser interpretado como signo de buena disposición de los padres que han comprendido en Buenos Aires el significado de la vacunación.

Modificación de la población receptiva por la vacunación.—

Capital Federal. — La población preescolar de 0 a 5 años constituida aproximadamente por 203.500 niños (cifra que debo a la cortesía del Director de Estadística Municipal, Dr. Vaccaro) puede considerarse como no vacunada. En cambio la comprendida entre los 5 y los 13 años, formada por 308.000 niños, está vacunada aproximadamente en el 40 %.

Si consideramos a la población en estado de ser vacunada con beneficio colectivo (1 á 13 años), compuesta por 470.000 niños, la Capital Federal tiene ya más del 25 % de vacunados.

Como en ella se vacuna por año a una cifra de niños mayor del 50 % de los nacimientos, la proporción de inmunizados entre 5 y 13 años crecerá hasta llegar a ese máximo, situación que en verdad no diferirá mucho de la alcanzada actualmente, siempre que no se introduzca algún cambio fundamental en la práctica de la vacunación.

Provincia de Mendoza. — Los datos, que debo a la amabilidad del Dr. Silvestre Peña y Lillo, corresponden casi todos a niños comprendidos entre los 6 y 14 años. Si se admite para la población en edad escolar de Mendoza la cifra de 80.000 niños (las escuelas tienen 60.000 inscriptos) la cantidad de vacunados es del 40 %, y

por lo tanto caben las mismas reflexiones que para la Capital Federal.

¿Se aprecia el efecto de la vacunación sobre la mortalidad diftérica?

La endemicidad de la difteria, alimentada por un número grande de sujetos receptivos y una dispersión de la bacteria de Löffler, cuyo grado y naturaleza comenzamos a conocer, sólo puede ser modificada de manera cierta por la reducción del número de receptivos, quedando aún por establecer en cuánto debe aumentarse la proporción de inmunes para que la morbilidad decline de manera cierta y no esté sujeta a las exacerbaciones epidémicas. La idea más corriente es la de vacunar a todo el mundo, para de este modo tener la seguridad de que la difteria pase a figurar como una rareza en las estadísticas, pero, como lo hace notar muy bien Godfrey, rara vez exige la higiene medidas de tal tipo, ya que una epidemia de viruela cesa mucho antes de vacunar al total de la población y las epidemias de sarampión acaban antes de que todos los receptivos se hayan infectado, una epizootia de peste murina termina mucho antes de la desaparición de las ratas y la fiebre amarilla urbana sólo exige una prudente reducción del índice estegómico para desaparecer.

Lo mismo ocurre, según Godfrey, en la vacunación antidiftérica, pues mucho antes de que el total de los sujetos en edad de gran sensibilidad esté inmunizado, ya las tasas de morbilidad se reducen de modo extraordinario. Sus conclusiones, que aguardan confirmación, establecen que la vacunación del 50 al 70 % de los niños mayores de 5 años no ha hecho disminuir nunca de manera evidente la morbilidad; mas, si a esta vacunación se agregaba la de un 30 % de los niños de menor edad (1 á 5 años), se producía una declinación inmediata y notable de la morbilidad.

La ciudad de Buenos Aires está prácticamente dentro de la primera condición referida (40 % de vacunados entre los niños de edad escolar y muy pocos inmunizados antes de los 5 años) y por consiguiente no debe observarse efecto notable sobre la morbilidad. Nada puede decirse de esto, pues faltan tales estadísticas. Sólo recurriendo a las de mortalidad se puede tener una imagen, aunque un tanto deformada, de la morbilidad diftérica.

Estas cifras de mortalidad no revelan reducción notable, pero acusan en el año ppdo. y en el presente una disociación entre las tasas de mortalidad de 1 á 5 años y las de 5 á 14 años, hecho que puede interpretarse como signo de una mayor protección de los niños en edad escolar.

Por lo que se refiere a la provincia de Mendoza, no se observa que la vacunación haya hecho disminuir la morbilidad, pues en los años 1932 á 1934 fué de 3.960, 3.500 y 3.300 casos, respectivamente.

¿Qué medidas pueden producir el descenso de la morbilidad diftérica en la Capital Federal?—

Los vacunados de la edad escolar están próximos a la cifra necesaria para que se pueda cumplir la finalidad enunciada y el leve aumento necesario se puede obtener por la llegada de nuevos contingentes de vacunados en la menor edad, siempre que se conserve la actual cifra de vacunaciones anualmente practicadas.

La medida que urge adoptar es la vacunación en la edad preescolar y esta obra que corresponde especialmente a las autoridades sanitarias de la Capital, será adoptada como práctica habitual por la Sección de Vacunación Jenneriana, de acuerdo a un plan convenido por los Dres. Labrué y Greco, aprovechando las ventajas que ofrece la vacunación con un menor número de inyecciones.

La cantidad de niños vacunados en esta edad no deberá ser inferior a 15.000 por año, de modo que en el término de cuatro años pueda estar inmunizado un tercio de población preescolar.

En este plan se ha debido considerar la exigencia de no aumentar el costo de la campaña de vacunación y la de contar solamente con la buena disposición de los padres que deben autorizar la vacunación de los niños.

No debe olvidarse que la favorable perspectiva anunciada, tiene probabilidad de realizarse, sólo porque la ciudad de Buenos Aires cuenta con los elementos propicios (organización sanitaria, recursos), y además porque la educación popular se ha beneficiado de la permanente acción del cuerpo médico escolar y de la intensa propaganda hecha por los Dres. Acosta y Cibils Aguirre, al propiciar éstos la vacunación sistemática y voluntaria.

IV

NUEVOS MÉTODOS DE VACUNACIÓN

Ya he dicho que no puede tener arraigo popular un método con los inconvenientes de la vacunación antidiftérica de tres dosis y es este convencimiento, que sustentado desde hace muchos años me guió en la busca de un método de fácil aplicación. En 1924 estudié la posibilidad de vacunar por escarificación tal como se hace con Cow-pox, demostrando que el precipitado de toxina-antitoxina formado por mezclas sobreneutralizadas, en el sentido de Ehrlich,

es capaz de vacunar animales. Esto no pasó de curiosidad de laboratorio, pues nunca se aplicó al hombre en esa forma, aunque constituyó (*pro parte*) la base de la vacunación de Schmidt y Scholz (TAF).

En 1925 pensando usar por vía respiratoria la anatoxina para la vacunación del hombre, se realizaron previamente algunos ensayos experimentales en los que se demostró que la mucosa respiratoria es vía de absorción de la toxina diftérica (de la Barrera). La falta de ocasión para ensayar el procedimiento en el hombre mantuvo siempre la ilusión sobre su eficacia y en ese estado de ánimo fué recién aplicado hace tres años, cuando más firmemente se arraigó en nosotros la convicción de que el método de tres dosis de anatoxina sería cada vez más resistido.

Vacunación por inhalación (Dres. Hansen y Savino).—

El método está fundado: 1º, en el hecho de que la mucosa respiratoria es lugar donde pueden ejercitarse estímulos antigénicos; 2º, en el conocimiento de la actividad vacunante de pequeños estímulos repetidos a intervalos convenientes, que podrían ser aplicados a grupos grandes por dispersión de partículas de antígeno en el aire y sin que eso significara un acto de vacunación, y 3º, en la aplicación de una vacuna que, como la anatoxina, es inocua y de segura acción vacunante.

El método tiene antecedentes relativamente favorables en la renovación y, si se quiere, puede ser considerado como una variante de tal procedimiento.

La aplicación fué realizada en dos escuelas, previo consentimiento de los padres. Para ello pulverizamos en el aire de una habitación una cantidad de anatoxina que era inhalada por los niños durante un tiempo corto (por ejemplo 10' á 15'). El tratamiento fué repetido ocho veces con intervalos muy variables por razones circunstanciales. Sus resultados fueron juzgados por la inocuidad y por el grado de inmunidad adquirido (prueba de Schick).

Nº de niños Schick +	Nº de inhalaciones	Dosis por niño en Lf *	Intervalo medio entre dos inhalaciones. Días	Días transcurr. hasta la prueba de Schick	Schick negativos
30	8	600	7	15	89 %
80	8	1.500	4,5	23	65 »
180	8	1.500	4,5	15	66 »

(*) La concentración era de 60 á 200 Lf por m³ de aire del ambiente.

De la lectura de estas cifras se deduce: 1º, que el método tiene capacidad vacunante apreciable; 2º, que con intervalos más largos entre las aplicaciones la vacunación es más eficaz; 3º, que la dosis de vacuna no ha influido sensiblemente sobre la actividad inmunizante.

Los niños no acusaron ningún malestar durante la aplicación y no hubo trastornos ni accidentes de ninguna especie en tiempo inmediato o alejado. La aplicación, hecha muy fácilmente con un pulverizador de Vilbis, no necesita de ningún dispositivo especial, de modo que el procedimiento reúne las exigencias de un método de empleo universal para la vacunación en masa.

Sólo restaba perfeccionarlo alargando, p. ej., los intervalos de aplicación para que aumentada la cifra de inmunizados pudiera ser aconsejado como el método más simple de vacunación.

Pero un inesperado tropiezo impidió su uso en la forma proyectada. Los adultos, en general hipersensibles a la vacuna antidiftérica, reaccionan de manera extremadamente intensa a la absorción respiratoria y quizás conjuntival, de pequeñísimas dosis de anatoxina. La vacuna usada en las inhalaciones fué la anatoxina común o la misma purificada por precipitación ácida. Con ambas se observó en la casi totalidad de los adultos un mismo cuadro de intolerancia, seguramente de etiología alérgica. Un caso fué extremadamente severo, por la inhalación de una mayor cantidad de vacuna; en un segundo también las manifestaciones fueron muy intensas y en siete restantes los signos fueron de moderada intensidad.

Pocas horas después de la inhalación (6 a 8 horas) se inician los primeros síntomas con gran malestar, dolores vagos, sensación de decaimiento, que dan la impresión subjetiva de una gripe que se inicia bruscamente. La temperatura se eleva ya desde estas primeras horas y llega entre las 16 y 24 horas siguientes a 40°C. Hay dificultad inspiratoria. Luego la temperatura desciende paulatinamente y al cabo de tres días se normaliza. Desde este instante se recobra bruscamente el estado de salud normal. Un segundo ensayo de inhalación fué practicado respirando a través de algodón, pero la protección resultó insuficiente y se presentó un cuadro análogo aunque atenuado. La protección más completa y la permanencia por muy cortos instantes en el ambiente de la prueba dió siempre reacción, pero los signos fueron atenuadísimos. Un sólo adulto entre diez se reveló completamente insensible.

No fué necesaria mayor demostración de la inaplicabilidad práctica del método, a pesar de la falta de todo malestar en los niños tratados.

Vacuna por insuflación [Rinovacunación (Dr. Hansen)]—

Fueron ensayadas la técnica y la vacuna del Institute Sueroterápico Milanés y hemos encontrado las dificultades inherentes a un método de aplicación individual que requiere siete tratamientos. No hubo ningún caso de intolerancia y salvo la resistencia de los niños y la dificultad de practicarlo correctamente en todos, el método puede ser aplicado sin obstáculos insalvables. En cuanto a la inmunidad alcanzada, nuestros vacunados por su escaso número (22) sólo permiten confirmar los resultados de Pepeu y Tron, en lo que toca a la seguridad de que la rinovacunación puede producir alguna inmunidad a la difteria.

Vacuna purificada—

A) Hemos seguido las vías indicadas por los autores daneses Schmidt y Jensen usando una vacuna purificada por adsorción con $\text{Al}(\text{OH})_3$ y elución. El ensayo fué realizado por el Dr. Savino en un grupo de 16 niños del Patronato de la Infancia, y se estudió prolijamente las reacciones provocadas y el poder inmunizante en comparación con la vacuna de uso corriente. La semejanza de las reacciones producidas por las vacunas usadas en este experimento, nos hizo ser cautelosos en las tentativas de vacunación por el método aconsejado por Jensen (100, 150 y más Lf). Así inyectamos a un niño con 50 Lf sin que la reacción fuera mayor que la habitual, pero la inyección a otros dos niños de una cantidad igual a 60 Lf, dosis muy inferior a la dada por Jensen, produjo una reacción tan intensa que nos convenció que el método era inaplicable en las condiciones actuales de nuestro medio.

B) El conocimiento de la buena calidad vacunante del toxoide precipitado por ácido y purificado por adsorción con alúmina, como ha sido comunicado ya a esta Academia, nos permitió usar esta vacuna en la esperanza de que su aplicación fuera tolerada mejor que aquella utilizada en el ensayo anterior. Su empleo en pocos niños nos dió la prueba de su perfecta tolerancia y su aplicación, siempre hecha bajo la dirección del Dr. Hansen por las visitadoras de la Sección que dirige, reveló que las inyecciones de 30 Lf (1 cm^3) y 60 Lf (2 cm^3) con 21 días de intervalo, eran toleradas perfectamente. Más aún, en las 1315 inyecciones de 1 cm^2 de vacuna y en las 1062 de 2 cm^3 no se observó *ninguna reacción local ni general*.

1ª dos. 30 Lf	Reacción		2ª dos. 60 Lf	Reacción		Prueba de Schick practicada entre 180 y 260 d.
	Local	General		General	Local	
1315	0	0	1,062	0	0	97,5 % negativos 2,5 % positivos

Su poder vacunante es comparable al de una vacuna de tres dosis, puesto que sólo 2,5 % de los niños permanece positivo (reacción de Schick). Es conveniente notar que el tiempo transcurrido entre la vacunación y la reacción de Schick ha sido muy largo.

Por consiguiente, el toxoide purificado en la forma descrita por Sordelli, Savino y Ferrari tiene las características de una excelente vacuna antidiftérica de dos dosis, pues a la falta total de reacciones añade la de su buen poder inmunizante.

Vacunas activadas (Toxoide activado).—

Ya hemos mencionado en diversas ocasiones que en la práctica de la inmunización contra la difteria, ha sido introducida la vacuna activada por la adición de sustancias que, como el alumbre y la alúmina, aumentan extraordinariamente el poder antigénico.

Ya nos hemos ocupado por extenso ante esta Academia de la vacuna activada por alúmina, y sólo nos resta tratar de su aplicación al hombre.

A) *Vacuna Schmidt*.— Esta vacuna enviada por S. Schmidt, de Copenhague, en 1933, constituida por toxoide purificado, según el método de que es autor, y activada por una cantidad relativamente grande de alúmina, se aplicó en las escuelas al aire libre en un curso de 1932 á 1933 y en otros dos de los años 1933 á 1934.

Fecha	Nº de niños Schick +	Dosis de vacuna	Reacciones			Días transc. entre vacun. y prueba de Schick	Schick negativos
			local	— gral.	absc.		
1933	10	2 cm ³ (46 Lf)	1	—	—	180	70 %
1933-34	134	2 cm ³ (46 Lf)	14	6	2	70	76 %
1933-34	127	2 cm ³ (46 Lf)	20	14	—	35	75 %

Los resultados (Dres. Hansen y Miravent) que pueden verse resumidos en un cuadro, son sólo medianamente satisfactorios. En efecto, su examen permite apreciar: 1º, un número relativamente grande de reacciones locales o generales; 2º, la formación de dos abscesos entre 268 vacunados, y 3º, una capacidad antigénica que apenas alcanza a justificar su empleo como vacuna de una sola dosis.

Estos antecedentes demoraron la prosecución de nuestros ensayos con vacunas activadas y sólo fueron reiniciados cuando demostramos que una mínima cantidad de alúmina produce una gran elevación del poder antigénico de la vacuna.

B) *Toxoides activado por mínima cantidad de alúmina.*—Las vacunaciones que fueron de tres tipos se practicaron en dos series. La primera, que podríamos llamar de exploración en un número pequeño de niños, y la segunda, de aplicación práctica en un número mucho más grande. Como el pensamiento que nos guió en todo instante era el de asegurar la vacunación en masa por la simplicidad y efectividad de la técnica, fué descartada la selección por la prueba de Schick, de modo que la proporción de reacciones negativas dadas a continuación pertenecen a la población escolar con una receptividad igual a una media del cincuenta por ciento (50 %) de Schick positivos antes de la vacunación.

Primera serie—

En esta primera parte de nuestros estudios pudimos cerciorarnos que la aplicación de dos dosis de vacuna activada por alúmina era perfectamente tolerada y daba un porcentaje elevado de inmunizados. De igual modo el aumento de la dosis, era también tolerado, sin provocar reacciones desagradables ni numerosas, dando un alto grado de inmunidad si se la usaba como vacuna de dosis única.

Con estos ensayos, realizados cautelosamente bajo el control inmediato de los Dres. Hansen y Miravent, adquirimos la certeza de que poseíamos una vacuna de gran valor para la inmunización de grandes grupos de niños. En efecto: las reacciones locales y generales eran menores que las provocadas por la vacuna habitualmente usada; el número de inyecciones se reducía a dos y los resultados de la vacunación eran iguales o superiores a los del método corriente de tres dosis.

Segunda serie—

En este momento, decisivo para la suerte del método estudiado, se procedió considerando como eficaz a la vacunación con dos do-

sis, puesto que se trataba de su aplicación en un número grande de niños cuyos padres accedían a que se las practicara, convencidos de que de esa manera los hijos quedaban indemnes a la difteria.

1ª Serie. — Vacuna activada por alúmina

Fecha	N° de niños	Dosis de vacuna		Reacciones			Días trans. entre vac. y prueba Schick	% de recac. Schick negat.
		1ª	2ª	Loc.	Gen.	Absc.		
1934	124	2 cm ³ (60 Lf)	—	1	—	—	90	95 %
1934	60	1 cm ³ (20 Lf)	—	—	—	—	—	—
1934	116	1 cm ³ (30 Lf)	1 cm ³ (30 Lf)	—	—	—	60	100 %
1934	114	1 cm ³ (30 Lf)	2 cm ³ (60 Lf)	?	—	—	30	90 %
1934	50	1 cm ³ (30 Lf)	1 cm ³ (30 Lf)	—	—	—	45	100 %
1934-35	121	1 cm ³ (30 Lf)	1 cm ³ (30 Lf)	—	—	—	60	100 %
1935	63	1 cm ³ (30 Lf)	1 cm ³ (30 Lf)	—	—	—	60	100 %
			1 cm ³ (30 Lf)	—	—	—	60	100 %

Los intervalos entre la primera y segunda dosis han variado entre 24 y 120 días.

2ª Serie. — Vacuna activada por alúmina

N° de niños inyectados	Dosis de vacuna		Intervalo medio	Reacciones			Total	Schick posit.	% Vac.
	1ª	2ª		loc.	abs.	gen.			
4.801	1 cm ³ (30 Lf)	1 cm ³ (30 Lf)	1 mes	3	1	2	821	29	96 %
6.015	1 cm ³ (30 Lf)	—	—	3	1	2	334	24	93 %

Las observaciones recogidas en esta fase de nuestro estudio, se pueden resumir así: 1º Siempre existe dificultad para aplicar la 2ª dosis (20 % de pérdidas). 2º Las reacciones locales son pequeñas, las generales de poca frecuencia y por lo común muy leves. 3º La aplicación de la vacuna en el tejido celular subcutáneo de la región infraescapular debe ser considerada como causa importante de la ma-

por tolerancia observada. 4º Las reacciones más severas *entre 4801 niños* (9602 inyecciones) fueron: una dermatitis urticariana de las rodillas, que desapareció en pocos días; una inyección enquistada (aplicación demasiado superficial de la vacuna); un absceso estéril que abrió espontáneamente cicatrizando de primera intención y una inyección que, infectada, produjo un absceso caliente que exigió intervención, curando sin complicaciones. Todas estas reacciones fueron observadas cuando se aplicó la segunda vacuna. 5º Un número de vacunados muy alto que llega al 96 %.

La dificultad de conseguir que todos los niños se vacunen con dos dosis; la convicción de que no existe el 100 % de protección con ningún método, puesto que la difteria en los vacunados es un hecho establecido; el conocimiento del alto valor antigénico de la vacuna y, además, nuestra observación de que con una sola inyección de dos centímetros cúbicos (60 Lf) se inmuniza el 95 % de los niños así tratados, nos decidieron a introducir en la práctica el cambio que siempre hemos estimado como fundamental para la generalización de la vacuna antidiftérica, esto es, la aplicación de la vacuna en una sola dosis.

En este segundo ensayo el número de inyectados ha llegado a 6015 y entre ellos se ha observado, como únicos accidentes de la vacunación una reacción urticariana de ambas piernas; una reacción local intensa en una pierna, imputable al lugar de inyección mal escogido; dos reacciones locales persistentes con enquistamiento, absceso y *reabsorción posterior*. En cuanto a la proporción de vacunados ésta alcanza a 93 %, cifra que justifica de manera plena la generalización del método.

Quedan así cabalmente probadas las grandes ventajas que presenta este método de univacunación antidiftérica, pues las reacciones que produce son de poca importancia, la inmunización que confiere es elevada, el costo de su práctica se reduce a un tercio y su efecto se acrecienta aún más, apenas se considere que ya no habrá más vacunaciones que fracasen por falta de la 2ª ó 3ª inyección. Por tanto, este método, que a las características de las buenas vacunas, inocuidad y seguridad, añade la de su simple aplicación, contiene en sí la fuerza que puede hacerlo arraigar, y que difundirá su empleo.

Si lo demostrado en esta exposición, fruto del trabajo de mis colaboradores, conocidos y anónimos, del Instituto Bacteriológico y de la labor conjunta del Cuerpo Médico Escolar, se comprobara también en otros ambientes alejados del calor paternal que nos alentó en los ensayos, entonces, en muy temprano tiempo la Ar-

gentina habrá recibido un arma para luchar victoriosamente contra la difteria y, cuando se recuerde esta obra, deberá reconocerse que se debió al Cuerpo Médico Escolar, cuyo Director, el Dr. Olivieri, tuvo fe en el éxito y cuyo Jefe del Servicio de Profilaxis, Dr. Hansen, organizó y dirigió la campaña de vacunación que, empeñosa y diligentemente, efectuaron las visitadoras de esa dependencia.

Si muchos y muy distinguidos médicos creen en la indispensable necesidad de una base legal para imponer la práctica de la vacunación, yo, por mi parte, seguiré respondiendo que la higiene lucha por otros medios que no la coerción, a la que sólo apela en última y grave instancia. La Higiene, señores, sólo necesita hombres con dedicación exclusiva, suficientes recursos económicos y definitiva organización.