

Estudios sobre difteria

(Con 5 gráficos)

3ra. Comunicación por los Dres. (*)

A. SORDELLI, H. RUGIERO, A. MANZULLO y J. HERRAN

INTRODUCCIÓN

Un grupo de enfermos de angina fué estudiado con la finalidad de establecer con la mayor precisión posible el diagnóstico de la difteria, y con el objeto de encontrar algún nuevo fundamento de la diferente gravedad de las difterias y en general para conocer la asociación entre diferentes atributos.

Este trabajo fué realizado de acuerdo a un plan ya elaborado y puesto en ejecución en el año 1935-1936 con la colaboración del Dr. I. PIROSKY y dos de los autores de esta comunicación; las circunstancias no fueron favorables y la labor fué interrumpida al poco tiempo de su comienzo. Mientras tanto se perfeccionaba el método de diagnóstico de la difteria (por MANZULLO) y ese hecho y el de poder realizar una colaboración integral entre el servicio de clínica de la Cátedra del Prof. FONSO GANDOLFO y los laboratorios del Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene permitieron la ejecución de lo que se expondrá a continuación.

Entre los elementos que pueden definir a la difteria y sus formas se pueden distinguir las que pertenecen a la bacteria por una parte, y por la otra al enfermo. Tanto uno como otro constituyen sujetos complejos cuyo conocimiento debe ser adecuado a la naturaleza de cada problema lo que da idea de las dificultades de su estudio.

(*) 1ª Comunicación: « El diagnóstico y su error », por los Dres. A. SORDELLI, H. RUGIERO, A. MANZULLO y J. HERRÁN.

2ª Comunicación: « Estudio de dos cepas de *C. diphtheriae* var. Mitis de gran virulencia », por los Dres. A. SORDELLI, A. MANZULLO y F. PENNIMPEDE.

En ésta nos ocupamos de « La difteria y la antitoxina circulante ».

Una preponderante importancia fué siempre atribuída a la bacteria y es corriente aceptar que depende de su naturaleza la mayor o menor gravedad de la difteria. No han pasado sin embargo de hipótesis las pretendidas influencias del tipo de bacteria sobre la forma clínica de la enfermedad, hasta que ANDERSON, HAPPOLD, Mc LEOD y THOMSON (1) hallaron en Leeds y otras ciudades inglesas una asociación entre los tipos Gravis e Intermedio con las formas malignas, y del tipo Mitis con las formas benignas y las difterias extensivas del árbol respiratorio.

En cuanto al enfermo pueden distinguirse, como ya se ha hecho, dos grupos de propiedades, unas que dependen de la inmunidad y otras de la sensibilidad. Las primeras son accesibles con alguna facilidad a su estudio, mientras más difícil es el conocimiento de la sensibilidad. Esta puede considerarse determinada: a) por una variable disposición local al arraigo de la bacteria de LÖEFFLER y a su extensión; b) por una afinidad de las células por la toxina diftérica, que puede ser tan grande que disocie el complejo toxina-antitoxina o que impida (en razón de la velocidad de combinación o por la afinidad elevada de la toxina con las células) la acción de la antitoxina. Si tomamos como ejemplo de esto el comportamiento de la piel con la toxina diftérica, debemos recordar que existen casos en que la acción de la toxina sobre las células del dermis no es la que se supone determinada por la antitoxina circulante. Esto es, que sujetos sin antitoxina no reaccionan a la toxina y que sujetos con antitoxina dan reacción positiva. Estos casos pueden ser interpretados por la hipótesis de una variable y diferente afinidad «latu sensu» de la toxina diftérica por las células que puede ser tan pequeña que la toxina no alcanza a fijarse sobre las células del dermis o tan grande que la antitoxina no alcanza a impedir que se una a las células.

La inmunidad de los enfermos, por el momento, sólo puede ser apreciada por la concentración de la antitoxina y por la facilidad con que se produce antitoxina por el influjo del estímulo, constituido por la toxina que se absorbe en la lesión.

Puede pues decirse que en la inmunidad antitóxica contra la difteria hay una cuota actual representada por la antitoxina y otra potencial que es la capacidad de aumentar la inmunidad por obra de la afección. El estudio de este proceso está dificultado por la obligación de inyectar suero a todo enfermo con proceso diftérico, quedando en general reducido al de las anginas en las

(1) ANDERSON, J. S., HAPPOLD, McLEOD y THOMSON, *The Journal of Pathology and Bact.*, año 1931, tomo 34, 2, pág. 667.

que hay bacterias de LÖEFFLER que no son clínicamente diftéricas y a las difterias muy benignas. GLENNY (1) (1925) describe cinco diferentes estados de inmunidad representativos, a saber: los inmunes con antitoxina (I); los inmunes con muy poca antitoxina (II) (ambos han tenido frecuente contacto con el antígeno, toxina); los que no tienen antitoxina y son potencialmente inmunes por haber tenido muchas veces contacto con el antígeno (III); los poco susceptibles (IV), cuando han tenido alguna vez contacto con el antígeno, y los totalmente susceptibles (V) que son los que no han tenido contacto con el antígeno.

Esta clasificación está fundada en el conocimiento de la naturaleza antitóxica de la inmunidad antidiftérica, en el de su aparición en condiciones naturales, por afecciones sin signos clínicos de difteria o por vacunación, y en el diferente comportamiento de los animales a un primer estímulo y a los que le siguen.

Con estos pocos antecedentes expondremos sucintamente el plan y los métodos utilizados.

I

El procedimiento y las técnicas utilizadas en estos estudios son las siguientes. Los enfermos que ingresan al servicio pertenecen a dos grandes grupos, los que han sido tratados con suero y los que llegan sin él. Los primeros son sólo estudiados desde el punto de vista clínico y del tipo de bacteria aislada de la lesión. Los que ingresan sin tratamiento de suero son los que sirven al objeto de nuestro estudio. En ellos se practica un examen clínico para decidir el diagnóstico, que para nuestro caso es de « difteria » o de « afección no diftérica » e inmediatamente se recoge material de la lesión y de las fosas nasales para su examen bacteriológico, se practican las reacciones de SCHICK y MOLONEY y se extrae sangre para el dosaje de antitoxina y otros fines. En caso de una afección diftérica se inyecta suero antidiftérico en la cantidad que aconseja la forma clínica, por la vía intramuscular, al cabo de tres horas de practicada la inyección de toxina de la reacción de SCHICK. En algunos pocos casos cuando lo imponía el estado del enfermo el suero fué inyectado antes de ese tiempo.

(1) GLENNY, A. T., *J. Hyg.* 1925, 24, pág. 301.

Reacción de Schick. — Se ha utilizado una toxina preparada en el caldo de uso corriente en el Instituto Bacteriológico (peptona PARKE DAVIS 2 %, infusión de carne, glucosa 2 ‰, cultivo durante siete días, filtración por bujía, conservación con 5 ‰ de ácido fé-nico). La D.L.M. de esta toxina, tres años después de preparada, es de 0,005 cm³. Fué empleada hasta el caso N^o 50 inclusive. A partir de este caso se empleó una toxina preparada en un caldo con 0,5 % de peptona PARKE DAVIS, infusión de carne diluída e incu-bación durante 48 horas. La D.L.M. de esta toxina es de 0,01 cm³. Ambas fueron diluídas de manera que 0,1 cm³ contiene la dosis de prueba que responde a las exigencias del Comité de Standardiza-ción Biológica del Comité de Higiene de la Sociedad de las Nacio-nes. La primera toxina fué diluída en caldo y la segunda en solu-ción fisiológica con gelatina al 1 ‰, con 5 ‰ de fenol; pH 7,5.

La lectura fué practicada a las 24, 48 y 72 horas y seguida en algunos casos hasta la pigmentación característica. Para la apre-ciación utilizamos tres características: coloración de la piel, exten-sión del enrojecimiento y espesor del pliegue cutáneo en ese nivel. El juicio se decidía por comparación con la reacción testigo cuya lectura se efectuaba al mismo tiempo y por la misma técnica.

Reacción de Moloney. — Fué practicada con toxoide de 20 Lf por cm³ diluído al vigésimo en solución fisiológica, utilizando 0,1 cm³ inyectado en el dermis.

La lectura y la interpretación de los resultados se hizo por el mismo procedimiento ya descripto para la reacción de SCHICK.

Medición de la antitoxina circulante. — Se ha utilizado la técnica de RÖMER con Lr/3000 empleando conejos albinos, inyectados por vía intradérmica.

Determinación del tipo de la bacteria. — La bacteria aislada por el método rápido de MANZULLO es sembrada en el medio de HORGAN y MARSHALL para su aislamiento definitivo; la naturaleza diftérica fué determinada por el método de EAGLETON y BAXTER (*British Med. Journal*, 1921, pág. 775). La clasificación del tipo fué rea-lizada de acuerdo a las propiedades bioquímicas (fermentación del almidón) y a los caracteres de las colonias en los medios de cultivo usados y descriptos por ANDERSON, HAPPOLD, McLEOD y THOMSON (*The Journal of Path. and Bact.* 1931, tomo 34, 2, pág. 667) y WILSON y GOLDWORTHY (*The Journal of Path. and Bact.* 1939, vol. 48, N^o 1, pág. 125).

La clasificación de las formas clínicas utilizada fué la de MARFÁN modificada por DESTÉFANO, pero limitada de la siguiente manera:

1º) Angina diftérica común	}	leve
		grave
2º) Angina diftérica submaligna	}	unilateral
		bilateral
3º) Angina diftérica maligna		

Hemos prescindido de las subdivisiones que establece DESTÉFANO en las formas malignas, aun reconociendo que el hacer una diferenciación entre las formas malignas primitivas y las secundarias, por falta de tratamiento o tratamiento insuficiente, está plenamente justificado, porque para nuestro objeto lo importante era el cuadro clínico que presentaban los enfermos en el momento del examen.

Fueron consideradas anginas diftéricas común leve, aquellas que reunían los siguientes caracteres: 1º) exudado típico no recubriendo más de los dos tercios de la superficie amigdalina, considerando ambas amígdalas en conjunto, y sin rebasarlas en ningún punto; 2º) adenopatía satélite constante sin periedema; 3º) signos de orden general que merecían también el calificativo de leves.

Fueron consideradas anginas diftéricas común grave, aquellas que se caracterizaban por: 1º) exudado pseudomembranoso típico recubriendo ambas amígdalas en su totalidad sin depasarlas; 2º) adenopatía satélite más o menos marcada pero sin periadenitis; 3º) signos de orden general que no pudiendo ser calificados de leves no llegan sin embargo a significar gran intoxicación del organismo.

Se clasificaron como angina diftérica submaligna a aquellos casos que presentaban: 1º) exudado característico con tendencia invasora evidenciada por su extensión a pilares anteriores, úvula, paladar blando o farínge, ya se tratara de una o varias de estas zonas; 2º) adenopatía satélite bilateral más o menos marcada pero siempre con periadenitis; 3º) signos de intoxicación general bien evidentes, con acentuación de la adinamia, postración y discreta palidez.

La subdivisión de unilateral si toma un solo lado o bilateral cuando ataca a los dos, no necesita mayor explicación.

Fueron consideradas anginas diftéricas malignas en general, aquellos casos que reunían las siguientes características: 1º) exu-

dado invasor sin que el mayor o menor grado de su extensión nos interesara fundamentalmente para diferenciar las formas submaligñas de las malignas. Tampoco hicimos hincapié para la clasificación en el hecho de que el exudado fuera hemorrágico, negruzco o de aspecto común; que hubiese mayor o menor fetidez, ni en que el edema de fauces fuera más o menos marcado y al analizar el tercer punto se explicará fácilmente el porqué de nuestra conducta; 2º) adenopatía satélite más o menos marcada con periadenitis más o menos acentuada; 3º) signos de intoxicación general muy marcados.

Esta última característica es la que determinó fundamentalmente la diferenciación de formas malignas y submaligñas siendo en cambio las modificaciones del exudado variedades sin mayor interés para este trabajo.

Desde luego, que lo común es que los síntomas locales y los generales en la difteria coincidan casi siempre, pero no es menos cierto que hay muchos casos que no pueden encuadrarse en la clasificación que utilizamos ni en ninguna otra y por ello es que seguimos el concepto de que para determinar la forma clínica de una angina diftérica debe primar la sintomatología general sobre los signos locales, subordinando, en el caso de que no coincidan, el proceso local al general.

En las difterias extrafauciales de las cuales sólo nos referiremos a las formas laríngeas en este trabajo, nos hemos limitado a diferenciar las inicialmente laríngeas, por lo menos en apariencia, de los erup diftéricos por extensión de una localización amigdalina, llamando a las primeras difterias laríngeas y a las segundas amigdalina y laríngea. No hemos hecho discriminaciones sobre levedad o malignidad en estos casos dado que su mayor o menor gravedad está determinada por su repercusión sobre la mecánica respiratoria y no por la intoxicación general que determina que es escasa.

Dejamos deliberadamente de lado el problema del diagnóstico de la difteria porque excede los límites que nos hemos trazado en este trabajo.

En esta memoria nos ocupamos de la asociación entre la difteria y la antitoxina circulante, asunto que se puede considerar que en su esencia es el mismo de la patogenia de la difteria y por lo tanto conocido por un número grande de investigaciones y por una considerable evidencia de diversos órdenes.

Sin embargo el mecanismo tóxico de la enfermedad y el antitóxico de la inmunidad reducen a un esquema demasiado simple un proceso mórbido que tiene una variedad grande de formas clínicas y diferentes localizaciones. Esto no sería suficiente razón para du-

dar de que el único mecanismo importante en la difteria resulta del equilibrio de la toxina y la antitoxina, si no mediaran algunos antecedentes en la literatura y el conocimiento de formas extensivas sin gran intoxicación (difterias respiratorias) y la difteria del recién nacido.

El análisis de cada caso particular, teniendo en cuenta todos los elementos accesibles al conocimiento, debe constituir la base sobre la que se funde una « doctrina revisada » de la patogenia de la difteria, de modo que ese es el procedimiento que debiéramos adoptar, pero razones obvias propias de la naturaleza de la enfermedad y de indicaciones terapéuticas ineludibles hacen difícil obtener la información necesaria para ese análisis, de manera que utilizaremos en este trabajo sólo cifras para establecer la asociación de los atributos difteria y antitoxina.

Poco después del descubrimiento de la propiedad antitóxica del suero inmune (BEHRING, 1890) obtenido en animales, KLEMENSIEWIEZ y ESCHERICH (1893)⁽¹⁾ recordando el hallazgo de BEHRING y por analogía con el conocimiento de la existencia de propiedades protectoras de la sangre de convalecientes de cólera, neumonía y tifoidea, investigan la sangre de los convalecientes de difteria a los 14 y 20 días de enfermedad, que tienen la propiedad de neutralizar el poder patógeno de un cultivo de difteria; esta propiedad está ausente en la sangre de sujetos normales. Como se comprende el resultado obtenido es casual, pues es relativamente frecuente que la sangre de los convalecientes de difteria no neutralice el poder patógeno de la bacteria de LÖEFFLER y que la sangre de sujetos adultos sanos lo haga.

ABEL en 1894⁽²⁾ da una demostración más satisfactoria, aunque es muy difícil juzgar los resultados por la variada cantidad de suero (0,2 a 3,8 cm³) y de bacterias o toxina usadas (1 a 5 D.L.M.); con todo puede decirse que la sangre de enfermos de difteria (no tratados por suero) en los primeros días de enfermedad, tienen menos probabilidad de contener sustancias protectoras que la sangre de convalecientes de más de ocho días. El hecho interesante es que sujetos normales tienen en su sangre con más frecuencia propiedades neutralizantes. Los enfermos y los testigos estudiados son adultos.

Un año después WASSERMANN⁽³⁾ encuentra que el suero de niños neutraliza la toxina del *C. diphtheriae* (11 entre 17 examinados) y que en el suero de adultos esa propiedad se encuentra con más frecuencia (28 entre 34 examinados). ORLOWSKY⁽⁵⁾ en el mismo año reproduce conceptos de ESCHERICH acerca de la importancia de la « Disposición » y de la virulencia de la bacteria, (Es-

CHERICH, 1894) (4) y estudia tres enfermos de 3, 6 y 10 días de enfermedad cuyo suero no protege al cobayo de la intoxicación diftérica, mientras cuatro entre diez sueros de adultos tienen propiedad neutralizante; el suero de los convalecientes de difteria adquiere después de un tiempo poder neutralizante de la toxina.

Loos en 1896 (6) reproduce experimentos análogos a los de ORLOWSKY con igual resultado. En la sangre de un paciente durante la enfermedad encuentra toxina libre (1,9 cm³ mata al cobayo), que es la mejor prueba de la ausencia de antitoxina. El trabajo de este autor sirve además para juzgar de la poca sensibilidad de los métodos usados entonces, pues mientras encuentra que el suero de un sujeto normal inyectado con 2.000 unidades antitóxicas adquiere propiedades neutralizantes de la toxina, no la tienen los sueros de los inyectados con 150 unidades antitóxicas.

Los trabajos hasta aquí citados apoyan la hipótesis de la inmunidad antitóxica en la difteria aunque no constituyen argumento de valor probatorio y menos permiten conocer el umbral de la inmunidad; la época iniciada por el descubrimiento de BEHRING fué propicia al conocimiento de ese umbral por el método experimental, pero alejó las posibilidades de saber lo que pasa en la sangre de los enfermos de difteria por el juego natural de la infección y las defensas.

La inyección de suero como remedio preventivo se difundió de manera extraordinaria y de no mediar la enfermedad del suero y la sensibilización por la inyección, se hubiera extendido mucho más, pues su eficacia fué evidente. Por su uso se pudo conocer cual es la dosis seguramente efectiva y con ella calcular o medir la concentración de la antitoxina en la sangre; desgraciadamente el poder antitóxico de la sangre se reduce rápidamente y es difícil saber cuando el sujeto está sometido a la infección que no progresa por la inmunidad pasiva, aunque en verdad se puede conocer su valor en el momento que aparece la infección cuando produce la enfermedad.

Sabemos ahora que debe añadirse una nueva dificultad al problema, que es la acción de la proteína extraña que produce reacciones cuyo significado para la inmunidad contra la difteria nos es desconocida.

BEHRING inició la profilaxis con 70 unidades antitóxicas y los fracasos hicieron aumentar la dosis hasta 500 y 1.000 unidades.

Las cifras publicadas por varios autores (LÖHR, MORILL, BIGGS, NETTER, RUDOLF, BILLINGS) acerca de la acción protectora del suero sólo son buen indicio de la eficacia del procedimiento, pero falta la comparación con casos de niños no tratados, sometidos a igual

riesgo de contagio, de manera que no pueden servir de prueba definitiva. Sin embargo A. J. DOULL (7) ha hecho una comparación de las cifras de los autores que sólo han considerado la frecuencia de la infección entre los inmunizados pasivamente, con las cifras de la frecuencia de infección entre los contactos familiares sin tratamiento preventivo obtenido por otros autores (CHAPIN y NETTER) en otros lugares y circunstancias, demostrando que la diferencia de la frecuencia de la infección entre los dos grupos de sujetos es muy grande, como puede verse en los cuadros que siguen tomados del trabajo de DOULL. Además este autor examina los resultados de sus observaciones estadísticas hechas en Baltimore durante tres años que resumidas en el cuadro siguiente prueban la eficacia de la protección pasiva.

BRAUN (8) de 265 contactos de enfermos en 139 familias, inyectados con 600-1.000 unidades antitóxicas, enferman dos casos, mientras en quince familias no protegidas por el suero (no dice el número de personas sometidas al riesgo de infección) hay siete enfermos distribuidos en seis familias. En el caso de que las familias tengan igual número de personas, el número de enfermos en los no tratados es 29,5 veces mayor que en los tratados.

Difteria en contactos familiares

Autor o lugar	Nº de contactos	Tratamiento profiláctico con suero	Nº de casos secundarios	%
Netter	491	no	87	17,7
Chapin	8.999	no	1.691	18,8
Chicago	717	no	67	9,34
Biggs y Guerand .	17.516	sí	131	0,75
Netter	502	sí	13	2,6
Chicago	8.083	sí	22	0,27
New York	77.882	sí	180	0,23
Pennsylvania	76.997	sí	1.120	1,40
Chapin	145	sí	2	1,38

Experimento de J. A. Doull

	No tratados preventivamente con sueros			Tratados preventivamente con suero		
	Nº de contactos	Casos secundarios	%	Nº de contactos	Casos secundarios	%
Contactos de casos hospitalizados ..	138	6	4.4	17	0	0
Contactos de casos no hospitalizados	555	52	9.4	257	3	1.2

El asunto que nos interesa principalmente es el del conocimiento de la cantidad de antitoxina circulante que puede impedir la infección por la difteria. La mayor parte de los trabajos citados anteriormente fueron realizados en un momento en que los métodos para la determinación de la antitoxina eran insuficientes por falta de sensibilidad o poca exactitud, falta grave precisamente por la pequeña cantidad de antitoxina circulante que se encuentra en el suero de los sujetos que resisten a la difteria, y por la dificultad de obtener suficiente cantidad de sangre para las determinaciones practicadas por el método de EHRICH o sus derivados.

Recién después del año 1909 por la aplicación del método de RÖMER se pueden realizar estos estudios, determinando la cantidad de antitoxina circulante en la sangre de los enfermos de difteria en el comienzo de la enfermedad; es decir en un momento en que aún no han entrado en juego los mecanismos de producción de antitoxina que circulando por la sangre puede proteger a los individuos, que consiste en la determinación de esa sustancia en el suero de los sujetos tratados preventivamente con antitoxina. La mayor parte de los investigadores citan a BEHRING como autor para fijar la cantidad de esa antitoxina. Probablemente el trabajo de BEHRING se encuentre en alguna memoria que no nos ha sido accesible y la primera cita que podemos hacer de este autor (⁹, ¹⁰) corresponde a dos trabajos en los que no hay demostración muy precisa para probar que la cantidad de antitoxina circulante mencionada sea la que en realidad proteja contra la difteria.

En el primer trabajo, que es un resumen de lo expuesto en un congreso de Wiesbaden en 1914, existe sólo la mención de que sujetos con 1/20 a 1/100 de unidad antitóxica están protegidos contra la difteria. El segundo trabajo (¹⁰) admite que la pro-

tección pasiva se obtiene con 250 unidades antitóxicas para un sujeto de 50 kilogramos que corresponde según el autor a una cantidad de antitoxina circulante que está comprendida entre un vigésimo y un centésimo de unidad antitóxica. La cantidad de $1/20$ corresponde aproximadamente con las cifras de HENDERSON SMITH de modo que la de $1/100$ de unidad antitóxica debe ser considerada muy baja, si se la acepta como el máximo que puede alcanzar la antitoxina en la sangre, después de la inyección de 250 unidades a un individuo de 50 kilogramos.

KLEINSCHMIDT y VIEREK ⁽¹¹⁾ aceptan la cifra de $1/10$ de unidad antitóxica como el mínimo para proteger contra la difteria, cantidad que corresponde para estos autores a 300 unidades antitóxicas en un sujeto de 30 kilogramos de peso. Esa protección dura por diez días, tiempo al final del cual la cantidad de antitoxina es cinco veces menor. Añaden como comentario que sólo por excepción puede presentarse una infección diftérica con $1/20$ de unidad antitóxica a pesar de que admiten que en casos de infección masiva de gran virulencia o por aumento de la «disposición» la protección que da $1/20$ de unidad antitóxica puede ser insuficiente.

KISSLING ⁽¹²⁾ cita a KLEINSCHMIDT y VIEREK, atribuyendo a estos autores la cifra de $1/20$ de unidad antitóxica como cantidad suficiente para proteger contra la difteria, cifra que si no está confirmada por sus propias experiencias no está contradicha.

ROHMER ⁽¹³⁾ adopta la opinión de BEHRING, es decir que de $1/20$ a $1/100$ de unidades antitóxicas es suficiente cantidad para proteger contra la difteria. En caso de que enfermen los sujetos se trata de procesos locales; admite además que una infección virulenta puede vencer la protección sobre todo cuando una afección febril determina una destrucción de la antitoxina.

ISABELLA JOHN y KASSOWITZ ⁽¹⁴⁾ al citar a BEHRING admiten que $1/50$ de unidad antitóxica por cm^3 es suficiente para proteger al individuo de la infección. Es sin embargo contradictoria la afirmación de que para obtener esa cantidad de antitoxina circulante sean necesarias 500 unidades antitóxicas inyectadas a un sujeto de 15 kilogramos de peso.

BEHRING citado por BIEBER ⁽¹⁵⁾ admite la existencia de algunos casos de difteria en sujetos que tienen más de $1/20$ de unidad antitóxica pero estos casos tienen un carácter de enfermedad localizada y que transcurre en forma abortiva sin signos de participación de los órganos internos en el proceso diftérico lo que puede ser explicado por una menor irrigación de los «hals organe» que carecen por esa razón de protección contra la difteria.

Estas referencias tampoco constituyen, como puede verse, sufi-

ciente documento para determinar una cifra cierta para el umbral de protección antitóxica contra la difteria, aunque forman una muy buena base para los autores que se ocuparon de determinar las curvas de inmunidad de grandes grupos de hombres por los métodos de la sensibilidad cutánea a la toxina diftérica.

Trataremos ahora los trabajos más recientes que se relacionan más directamente con el objeto de esta memoria y que se refieren al conocimiento de la cantidad de antitoxina de la sangre de los enfermos de difteria en el comienzo de su enfermedad cuando aún no se ha iniciado la producción de la inmunidad.

En 1910, KARASAWA y SCHICK (¹⁶) examinando el suero de 30 enfermos de difteria leves y graves no encuentran antitoxina diftérica en ninguno de ellos, hecho que según mencionan los autores corrobora el hallazgo de SCHICK de que los enfermos de difteria reaccionarían por la inoculación intradérmica de toxina. Estos mismos autores (^{16 bis}) encuentran, al estudiar el contenido de antitoxina en el suero de sujetos de diferente edad usando por primera vez el método de RÖMER (utilizado por indicación del Prof. KRAUS), que tres niños que enferman de difteria no tienen antitoxina en el suero. La cantidad de antitoxina medida por los autores, en el suero de los enfermos, está comprendida entre 0 y 1/60 de unidad antitóxica por cm^3 .

W. BEYER (^{16 ter.}) no encuentra antitoxina en ninguno de los enfermos de difteria estudiados, tanto en el comienzo como al fin de la enfermedad mientras que en otras anginas la encuentra sin excepción.

R. OTTO (¹⁷) en 1914 no encuentra que las enfermeras sometidas al riesgo de contagio padezcan de difteria cuando tienen más de 1/100 de unidad antitóxica por cm^3 , mientras en cambio de seis que tienen menos de 1/100 enferman dos de difteria.

H. OPITZ (¹⁸) en el examen de 26 enfermos encuentra 21 con menos de 1/100 de unidad antitóxica confirmando la hipótesis de la asociación de la difteria con la falta de antitoxina pero en cambio encuentra cinco que tienen suficiente cantidad como para considerárselos inmunes a la infección por la bacteria de LÖEFFLER. Un enfermo tiene una unidad antitóxica, otro entre 1/10 y 1/20, un tercero 1/20, otro 1/50 y un quinto entre 1/50 y 1/100; con excepción del primer enfermo que tuvo una difteria de mediana gravedad los demás fueron enfermos muy leves. El autor no niega la importancia de la antitoxina en la determinación de la inmunidad a la difteria, pero considera muy baja la cifra de 1/20 de unidad antitóxica como umbral de resistencia.

WEARER y LORETTA (¹⁹) en 1915 encuentran en diez casos de difteria menos de 1/25 de unidades antitóxicas.

SCHNÜRER (20) en un estudio sobre la disposición y la inmunidad diftéricas investiga casos de difteria que ocurren en sujetos que padecen frecuentemente de anginas y entre 28 casos encuentra 5 con antitoxina; de esos 5 casos hay que tener en cuenta solamente a dos, pues uno fué investigado al octavo día y otro al 14º día del comienzo de la enfermedad y a este tiempo por obra de la inmunidad puede aparecer antitoxina; el tercer caso tiene sólo 2/100 de unidad antitóxica, que no es considerada cantidad suficiente para impedir la infección por difteria. El hecho sorprendente observado por SCHNÜRER es el caso de un enfermo que con 1/10 de unidad antitóxica muere de una miocarditis.

BLAUNER (21) en 1921 describe una pequeña epidemia de difteria ocurrida en niños inmunes e internados en un hospicio que eran SCHICK negativos y que pueden ser considerados con gran verosimilitud como conteniendo antitoxina en su sangre. Este trabajo analizado por PARK (22) pierde una buena parte de su significado y más bien debe considerarse el hallazgo de BLAUNER como de anginas no diftéricas que tienen bacterias de LÖEFFLER en la lesión, por la forma y evolución clínica de los casos y el hallazgo de un gran número de portadores en los otros niños del mismo asilo sin que ninguno enfermara. Por otra parte las bacterias aisladas de la lesión, presumida de difteria, pertenecen a tres tipos suerológicos, lo que contradice de manera evidente la idea de que se trata de una epidemia de difteria, que en un mismo lugar está producido por un tipo solo de bacteria. Análogo al hallazgo de BLAUNER debe considerarse el de HAMBURGER y HADVOGL (22 bis) quienes a pesar de admitir que en términos generales son más sensibles a la difteria los que no tienen antitoxina, es decir los SCHICK positivos que los que son SCHICK negativos, encuentran que es necesario algo más que la falta de antitoxina y la infección para producir la enfermedad diftérica. Esto que implica reducir la importancia de la inmunidad antitóxica como factor decisivo en la sensibilidad a la difteria está apoyado por estos autores por la opinión de HADVOGL (23) quien en 30 casos de difteria encuentra sólo 18 sin antitoxina y 12 que la contienen (entre 0,04 y 0,25 de unidad antitóxica). Los citados autores atribuyen, sin prueba, que la falta de antitoxina en los enfermos de difteria que eran SCHICK negativos puede ser debida a la desaparición de la antitoxina por causa de la enfermedad.

Más tarde HAMBURGER en colaboración con SIEGL (24) en 1929 insiste en el punto de vista de la relativa poca importancia de la inmunidad antitóxica en la patogenia de la difteria, al demostrar que de 20 casos de difteria curados sin tratamiento por suero, 15 eran SCHICK positivos después de haber curado.

SELIGMAN⁽²⁵⁾ también es contrario a la idea de la vinculación entre antitoxina y la inmunidad. FISCHL y WUNSCHHEIM, citados por este autor, atribuyen la falta de anticuerpos, en la difteria, a su desaparición por la infección.

GUTHRIE, MARSHALL y MOSS^(25 bis) en un experimento que está citado como demostración crucial de la importancia de la antitoxina en la inmunidad a la difteria pudieron infectar cuatro adultos que eran SCHICK positivos, por la bacteria de LÖEFFLER virulenta colocada en las fauces, mientras no pudieron ser infectados otros cuatro sujetos que contenían antitoxina circulante. Estos experimentos de GUTHRIE y colaboradores no pudieron ser confirmados por HAMBURGER y HADVOGL^(22 bis) a pesar de varias tentativas realizadas con niños de corta edad que no tenían antitoxina en su sangre. Sólo dos casos, de seis, tuvieron una leve enfermedad diftérica que curó sin suero.

MADSEN⁽²⁶⁾ ha estudiado un número de enfermos de difteria con formas muy benignas, pues no fué necesario la aplicación de suero en ninguno de ellos. Estos casos, sin duda elegidos entre un gran número de enfermos, han sido estudiados muy cuidadosamente del punto de vista de la inmunidad antitóxica, por determinación en repetidas veces de la antitoxina circulante, por el método de JENSEN, que da en manos de los autores daneses la posibilidad de medir hasta 1/20.000 de unidad antitóxica por cm^3 de suero. Resta a nuestro entender significado al trabajo, para el asunto que nos ocupa, la falta de comparación con casos de difteria cuyo cuadro clínico y evolución obligan al uso del suero y además la no determinación de la verdadera naturaleza diftérica de la bacteria aislada de la lesión. Es verosímil dado el origen del trabajo, que esta condición se la considere llenada por el procedimiento usado, en base a la gran experiencia de un maestro como BIE, con cuyo consejo se hizo parte del trabajo. De todos modos en la comunicación de MADSEN hay dos hechos interesantes que están vinculados a nuestro trabajo, que son, la existencia de un proceso benigno local de difteria en tres sujetos con antitoxina, 0,44, 0,125 y 0,10 de unidad antitóxica por cm^3 y la falta de intoxicación en casos que no tienen antitoxina circulante.

La existencia de una difteria en sujetos con antitoxina circulante y que no han necesitado tratamiento por la benignidad del proceso es un hecho interesante pero lo sería mucho más si supiéramos si entre los que han necesitado tratamiento ha habido o no casos con antitoxina circulante.

Para MADSEN la ausencia de antitoxina significa poco menos que la falta total, pues 1/20.000 de unidad antitóxica por cm^3 puede

decirse que equivale en un sujeto de 60 kilogramos a 0,3 de unidad antitóxica en total. Esta cantidad tan pequeña de antitoxina puede con dificultad neutralizar la toxina que llegue a penetrar en la amígdala, sobre todo si se tiene en cuenta que 1/50 de D.L.M. para cobayo que equivale poco más o menos a 1/1.000 de unidad antitóxica, es capaz de dar una reacción de SCHICK positiva en sujetos que tienen 200 veces más antitoxina circulante que los enfermos de MADSEN. Algunos de los sujetos, entre los que tienen más de 1/20.000 de unidad antitóxica, han producido una cantidad grande de antitoxina lo que importa una absorción de toxina, lo que es sorprendente, pues no se han producido fenómenos tóxicos, a menos que se acepte que la bacteria de LÖEFFLER produzca inmunidad antitóxica por otros medios que la toxina, o que la cantidad absorbida fué extraordinariamente pequeña.

Son estos casos sin duda los que obligan a una reflexión mayor y a realizar su estudio si hubiera oportunidad de encontrar difterias clínicas que no necesitan tratamiento antitóxico. En la experiencia hospitalaria de dos de los autores, no se presenta sino rara vez el caso de una difteria a la que se puede dejar sin aplicar el suero. Conocemos, en la literatura post-seroterápica, casos en que se ha dejado de aplicar el suero y no se ha usado otro tratamiento, y a pesar de ello y de recordar que antes del suero la mitad por lo menos de los diftéricos curaban, nos veríamos en dificultades para reunir un número suficiente de casos con difteria que no requieren del tratamiento por el suero. Esto nos hace suponer que el diagnóstico de la enfermedad de la difteria está sujeto de una manera particular a las condiciones locales y al juicio clínico de los especialistas del lugar. Precisamente es digno de considerar el grupo de los enfermos de angina, que no son clínicamente difterias, que no tienen antitoxina circulante y tienen bacteria de LÖEFFLER virulenta en la lesión.

El grupo de los enfermos de MADSEN que no tienen antitoxina y que no elevan su tenor de antitoxina no contradice fundamentalmente la idea toxina-antitoxina de la patogenia del proceso diftérico, pues pueden ser ocasionados por bacterias que apenas producen toxina (hecho que no fué documentado en el trabajo en cuestión) o en anginas más « superficiales » si así pudiera decirse, en las cuales no hay absorción de toxina, y por consiguiente no hay intoxicación ni elevación de la inmunidad antitóxica.

El trabajo analizado puede contener *prima facie* argumento en favor de la doctrina « no tóxica » de la difteria o no « antitóxica » de la inmunidad, a pesar de que el autor no la manifestó; sino que por el contrario parece atribuir a un mecanismo de inmunidad ac-

tiva basal (antitóxico) la benignidad mayor de los casos que elevan el contenido de antitoxina, y la mayor gravedad, siempre dentro de lo benigno de los cuadros de los casos que no elevan su antitoxina. En las cifras del autor danés los enfermos que tienen alguna inmunidad elevan mucho la antitoxina (caso 1 de 0,001 a 30 unidades antitóxicas, caso 2 de 0,006 a 24 unidades antitóxicas y el caso 3 de 0,44 a 22 unidades antitóxicas); el caso 3 contradice la hipótesis antitóxica de la inmunidad. Pero además los otros dos casos que tienen antitoxina y pertenecen por tanto al mismo tipo del caso 3, no elevan el valor antitóxico de modo que estos enfermos que tienen una inmunidad actual que indica una gran facilidad de respuesta a un estímulo secundario no reaccionan al que produce una difteria benigna. Entre las hipótesis plausibles cabrían las mismas expuestas más arriba es decir: « la bacteria de la lesión no es toxigénica » y « no hay lesión suficiente para que las células tengan contacto con el antígeno ».

Por último, entre este grupo de argumentos, podríamos citar los trabajos de aquellos autores que se han ocupado de demostrar la presencia de toxina en la sangre circulante en los enfermos de difteria tal como ya lo hemos hecho presente con LOOS⁽⁶⁾, H. STEINMAURER⁽²⁷⁾ en 1938 al citar a FRANKEL, AASER, HARRIEHAUSEN, WIRTH, KUNDRATITZ, GILDEMEISTER y WATANABE, y NEUMANN, dice que esos autores no han conseguido dar una demostración satisfactoria de la presencia de toxina y que su investigación sobre 48 casos contiene los primeros hallazgos de la toxina circulante. De 8 casos de difteria tóxica graves 6 son mortales y en 5 encuentra toxina; entre los 40 casos restantes hay uno solo con toxina. La cantidad encontrada es relativamente grande, pues en un caso encuentra 10 D.L.M. para cobayo en 100 cm³ de suero, en otro 2, en un tercero 0,75 y en otro 0,4.

Hasta ahora hemos mencionado argumentos que sirven para el conocimiento de la cuestión de que trata esta memoria, que son sin duda importantes y podrían ser decisivos y además los que resultan de la aplicación del suero preventivo, que son argumentos experimentales y al mismo tiempo de orden epidemiológico. Quedarían por citar los que hoy forman el núcleo principal de la doctrina antitóxica de la inmunidad y que son los del conocimiento de la epidemiología de la difteria por la sensibilidad cutánea a la toxina.

Es conocido de todos el trabajo de B. SCHICK que fija como cifra 1/30 de unidad antitóxica por cm³ que distingue a los positivos de los negativos, cifra que está comprendida entre las indicadas por KLEINSCHMIDT de 1/10 y de BEHRING de 1/100 de unidad antitóxica.

Aunque no sea ocasión de tratar el asunto, diremos que no hemos encontrado suficiente prueba en los trabajos de SCHICK que justifique la elección de la dosis de toxina para la prueba y de la cantidad de antitoxina circulante, como adecuados para la diferenciación de los dos grupos. Sin embargo la prueba que lleva el nombre de ese autor ha resultado conveniente para la diferenciación de sujetos que tienen 1/30 de unidad antitóxica o más o que tienen menos de 1/30 de unidad antitóxica; además la extensa literatura sobre este tema prueba que la reacción de SCHICK es un excelente índice para juzgar de la sensibilidad a la difteria de un grupo de individuos.

B. SCHICK (²⁸) en 1908, inducido por los trabajos de V. PIRQUET, realiza sus primeras pruebas por el método de la escarificación con toxina concentrada y encuentra: 1º la variación de la sensibilidad con la edad, 2º que la reacción es positiva en los enfermos de difteria, 3º que con la inyección simultánea de suero, la aplicación de la toxina da reacciones positivas o negativas en enfermos de difteria.

En 1913, MICHIELS y SCHICK (²⁹ y ³⁰) establecen las bases para el método intradérmico, que es conocido como de SCHICK y cuyo uso se difundió en seguida en todo el mundo, permitiendo obtener una información estadística que se considera sin excepción como prueba definitiva de la resistencia de los sujetos SCHICK negativos y de la sensibilidad de los que reaccionan positivamente. La literatura es muy extensa y su análisis será realizado en otra oportunidad, (ver *Handbuch der Pathogener Mikroorganismen*, vol. 5, 1ª parte, pág. 571; KOLLE KRAUS, Uhlenhuth; «Diphtheria», 1923, H. M. S. O. Londres, *Medical Research Council*); la evidencia ha llegado a ser tan clara que la aplicación del método es considerada un recurso de empleo general en todas partes. La única cuestión que importaría considerar es la de la aparición de casos en los sujetos no sensibles a la toxina y podemos decir que son conocidos tales casos, que son mucho menos frecuentes que los que aparecen en los sensibles y que la diferencia es significativa. La reacción de SCHICK ha servido de guía para la aplicación práctica de la protección pasiva y para conocer los resultados de la inmunización activa. Sin embargo es conveniente analizar tal evidencia y como ya lo decimos más arriba eso se hará en otra oportunidad.

En resumen puede decirse que la literatura mencionada indica lo siguiente:

1º En la sangre circulante de la mayor parte de los enfermos de difteria se encuentra poca antitoxina o no se la encuentra. A veces se encuentra toxina.

2º La cantidad de antitoxina que se considera suficiente para

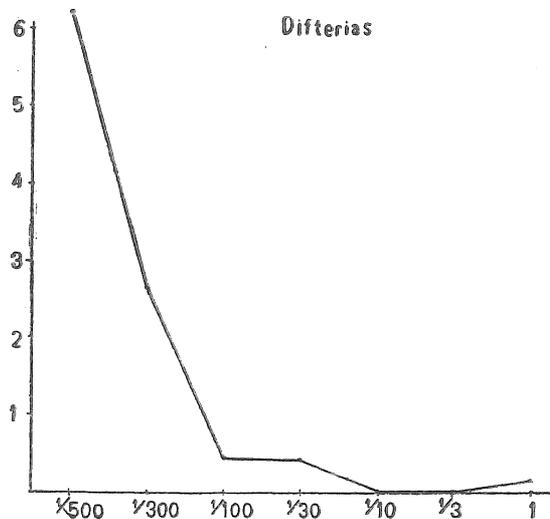
proteger contra la difteria está comprendida entre 1/10 y 1/100 de unidad antitóxica.

3º Algunos autores que aceptan estas cantidades de antitoxina suponen también que ocurren casos de difteria, cierto que benigna, en sujetos con más de 1/20 de unidad antitóxica y que esos pueden existir como procesos de difteria localizada.

4º La inmunidad antitóxica, determinada por el método de SCHICK, es una medida de la resistencia a la infección cuando se consideran grupos de individuos.

II

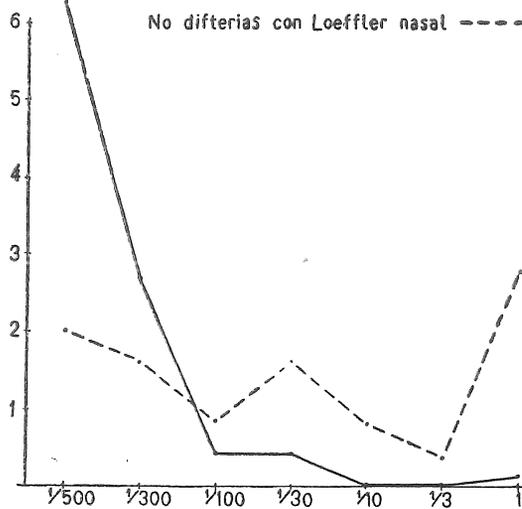
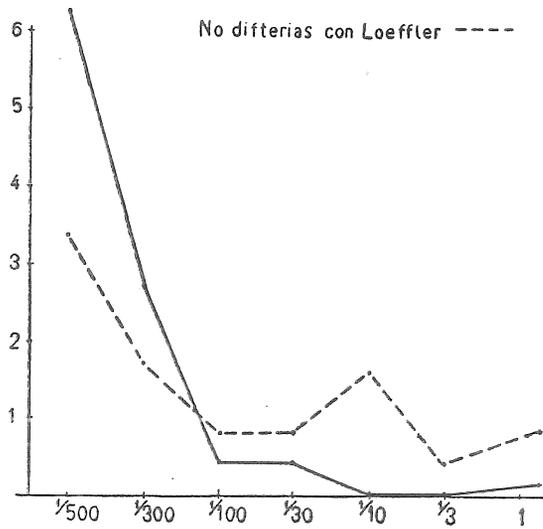
En esta memoria nos ocuparemos como ya lo dijimos solamente de uno solo de los diversos temas estudiados: «La difteria y la antitoxina circulante».



Consideraremos solamente los enfermos del primer grupo, en los que se ha practicado todas las pruebas referidas anteriormente. Se trata de un número relativamente pequeño de casos de manera que los resultados no tienen significado definitivo por esa causa. El mejor temperamento debió ser sin duda esperar la reunión de un número mayor de datos, pero como tal cosa puede durar largo tiempo hemos preferido dar a conocer estas cifras e interpretar su significado provisoriamente.

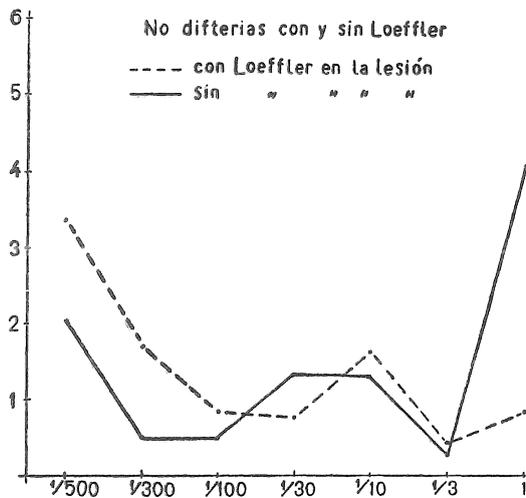
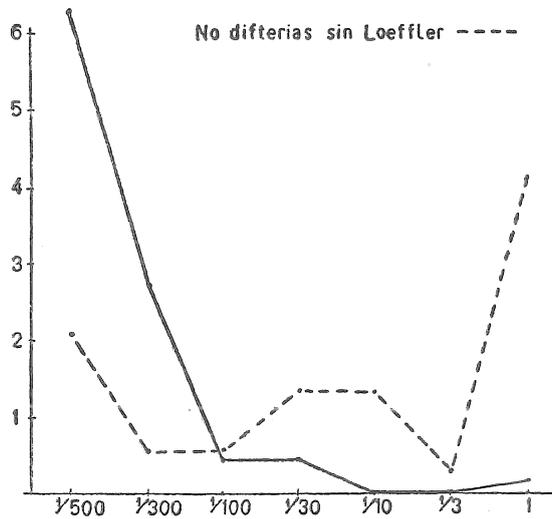
En la literatura mencionada en páginas anteriores existe suficiente evidencia de que la difteria es una enfermedad que ocurre

en individuos que no tienen antitoxina circulante y solo por excepción en los que tienen una tasa mayor que la reconocida por BEH-



RING como umbral de la inmunidad. Sólo contradicen de manera importante la doctrina de la inmunidad antitóxica los datos de HAMBURGER y HÄIDVOGL y HAMBURGER y SIEGL.

Los resultados obtenidos por nosotros, están expuestos en forma sucinta en los cuadros que siguen. Uno de ellos más analítico y



otro que contiene divididos a los enfermos en dos grupos, uno de los que tienen 1/30 de unidad antitóxica o más, y otro de los que tienen 1/100 de unidad antitóxica o menos por cm³ de suero.

CUADRO N° 1

Distribución de los enfermos por afecciones, edad, presencia de la bacteria de Loeffler y contenido de antitoxina en sangre

	Casos		Casos	Edad media	Con $\frac{1}{100}$ U. A. o menos	Con $\frac{1}{30}$ U. A. o más
Anginas diftéricas ...	92	menores de 15 años	63	8	60	3
		mayores » 15 »	29	27	27	2
Difterias no faringéas .	13	menores » 15 »	11	6	10	1 (*)
		mayores » 15 »	2	30	2	—
Anginas no dift. con bact. de Loeffler ..	23	menores » 15 »	8	8	5	3
		mayores » 15 »	15	25	10	5
Anginas no dift. sin bact. de Loeffler ...	39	menores » 15 »	8	8	3	5
		mayores » 15 »	31	26	9	22
Anginas no dift. con bact. de Loeffler en en fosas nasales ...	25	menores » 15 »	7	10	1	6
		mayores » 15 »	19	29	10	9

CUADRO N° 2

Distribución de los enfermos por afecciones, presencia de la bacteria de Loeffler y contenido de antitoxina en la sangre

	$\frac{1}{600}$	$\frac{1}{300}$	$\frac{1}{100}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{3}$	1
Procesos diftéricos	66	29	4	4	—	—	1
Anginas no diftéricas con bacteria de Loeffler	8	4	2	2	4	1	2
Anginas no diftéricas sin bacteria de Loeffler	8	2	2	5	5	1	16
Anginas no diftéricas con bacteria de Loeffler en fo- sas nasales	5	4	2	4	2	1	7

En el cuadro N° 1 se puede ver que hay seis difterias que han ocurrido en sujetos con más de $\frac{1}{30}$ de unidad antitóxica. De

(*) No se considera en los cálculos.

ellos, cuatro tienen 1/30 de unidad antitóxica y dos tienen 1 unidad antitóxica por cm^3 de suero. Este resultado confirma los hallazgos de los autores mencionados en la primera parte y la conclusión lógica es, la difteria ocurre también en sujetos que tienen hasta 1 unidad antitóxica por cm^3 en su suero, es decir en sujetos que en total tienen 2.500 unidades para 25 kilogramos de peso. La proporción de estos casos es aproximadamente del 6 % (6/105) y constituye cifra apreciable que induce a investigar las causas que pueden hacer insuficiente la inmunidad antitóxica en la protección contra la difteria.

No estamos en condiciones de analizar completamente estos casos pero podemos exponer algunos datos de su historia que son ilustrativos.

CASOS CON 1 UNIDAD ANTITÓXICA

Caso N° 206. — Trátase de un niño con un coriza diftérico de un mes de evolución sin pseudomembrana. El estado general es bueno, no hay signos de intoxicación y el proceso local es benigno; su cronicidad induce al tratamiento con 10.000 unidades antitóxicas de antitoxina diftérica, antes de conocer el valor antitóxico del suero con lo cual el proceso tiende a la curación después de siete días (Proteinoterapia ?). El germen aislado es Mitis. Un hermano (caso N° 207) de este enfermo con 1/300 de unidad antitóxica tiene un coriza diftérico, pero es *pseudomembranoso* con tendencia a progresar y con repercusión general que también mejora con el suero ya al cabo de tres días.

El germen es también Mitis.

Caso N° 163. — Trátase de un niño que tiene una difteria faríngea de forma *común grave*. Tratado por 50.000 unidades antitóxicas de suero en el primer día de enfermedad, el proceso local cura en cuatro días. No hay complicaciones.

El germen aislado es de tipo Gravis.

La medición de la antitoxina fué hecha una sola vez y dió por resultado el hallazgo de 1 unidad, de modo que constituye éste un caso típico de contradicción a la doctrina antitóxica. Hay sin embargo un hecho que obliga a considerarlo con más cautela. La reacción de SCHICK es, a pesar del suero inyectado, fuertemente positiva, lo cual induce a suponer un error en la medida de la antitoxina (o trueque de sangre) o una tan gran afinidad de los tejidos por la toxina que no es paralizada por 1 unidad antitóxica circulante. Es decir que se trataría o de un error de medida del suero

o de una sensibilidad tan grande que la protección por la antitoxina es insuficiente. Añádase a esto la infección por el tipo Gravis y se podrá considerar que una concurrencia de circunstancias puede ser la causa de la existencia de este caso.

CASOS CON 1/30 DE UNIDAD ANTITÓXICA

Caso N° 130. — Tiene una forma benigna de difteria (forma común leve) y el tipo de germen aislado es Gravis. Además el sujeto (adulto de 32 años) reacciona a las pruebas de SCHICK y de MOLONEY.

Caso N° 149. — Tiene una forma de difteria de mediana gravedad (común grave) diagnosticada al segundo día de enfermedad como angina pultácea. En el tercer día hay una extensa pseudomembrana y eritema de las fauces. Trátase de un caso controvertido (adulto de 21 años) que reacciona a las pruebas de SCHICK y de MOLONEY.

Caso N° 184. — Tiene una forma común grave. El germen aislado es de tipo Mitis. Reacciona positivamente a las pruebas de SCHICK y de MOLONEY. Niño de 9 años de edad.

Caso N° 209. — Tiene una forma de difteria submaligna. Es un vacunado de 10 años de edad. El tipo del germen es Gravis. Reacciona positivamente a la prueba de SCHICK.

De estos cuatro casos, el caso N° 209 no debe ser considerado como contradictorio, pues aunque contenga en su suero 1/30 de unidad antitóxica tiene sensibilidad cutánea a la toxina diftérica de modo que se le pueden aplicar las reflexiones que hicimos para el caso N° 163.

Quedarían pues de los seis casos, tres solamente que deben ser considerados como excepción de la doctrina antitóxica de la inmunidad; dos de ellos ocurridos en adultos lo son por el tipo Gravis y el tercero en un niño, por el tipo Mitis. Los tres además son alérgicos a las sustancias de la bacteria de LÖEFFLER.

En resumen los casos que enferman de difteria y tienen antitoxina forman un grupo que reaccionan por inyección de toxina diftérica ya en forma alérgica o por la sensibilidad directa al tóxico. Además cuatro de los cinco casos son producidos por el tipo Gravis y de los tres que en verdad puede ser considerados como contradictorios dos ocurrieron en adultos.

A pesar de estar justificada la eliminación de los casos N° 163 y N° 209 no lo haremos en los cálculos que siguen y solo no tendremos en cuenta el caso N° 206.

Para estudiar la asociación entre la antitoxina y la inmunidad a la difteria han utilizado los demás autores el mismo método y razonamiento que explicamos más arriba y ellos revelan que la mayor parte de los enfermos de difteria no tienen antitoxina. Este hecho cobra valor significativo cuando se estudia la asociación entre la difteria y antitoxina comparando la inmunidad de los enfermos de difteria con la de los que no la padecen, en grupos de edades iguales. En verdad este procedimiento no está del todo justificado, pues el correcto debiera ser la comparación de enfermos de difteria, con enfermos de angina no diftérica con bacteria de LÖEFFLER en la lesión. Naturalmente la asociación surge de manera muy clara en el primer caso, pero no es conocida en el segundo.

La comparación la realizamos nosotros entre los enfermos de difteria con los de angina no diftérica con bacteria de LÖEFFLER. La justificación de este proceder nos parece la siguiente. Para que un sujeto enferme de difteria es necesario: 1° que la bacteria de LÖEFFLER patógena arraigue en un lugar predilecto de agresión, 2° que se produzca suficiente lesión del epitelio para que los fenómenos diftéricos puedan aparecer, 3° que la inmunidad sea suficientemente baja para que eso suceda o progrese, 4° que uno o más factores que nos son desconocidos, y que en general no se los tiene en cuenta, concurren en la determinación del estado propicio a la enfermedad diftérica. Si uno de los factores para que un sujeto no enferme de difteria es el antitóxico es lógico pensar que la antitoxina de los portadores de bacteria de LÖEFFLER en las anginas, y que no padecen de difteria, tenga una distribución semejante a la que ya se observa en los sujetos sanos, mientras que en los que padecen de difteria debe tener una distribución particular y diferente, con predominio de los que tienen poca antitoxina. Si admitimos que la inmunidad antitóxica tiene el umbral que ha sido indicado por SCHICK, podemos dividir a los sujetos en dos grupos, los que tienen $1/30$ de unidad antitóxica o más que son inmunes y los que tienen $1/100$ de unidad antitóxica o menos y son receptivos. Estas dos cifras tienen una diferencia de 0,02 de unidad antitóxica y están en la relación de $1/3,3$ de modo que la separación entre sensibles y no sensibles se hace por una zona indiferente y no por una línea, cosa que tiene que ser así por la naturaleza de los fenómenos que se estudian y porque las medidas del contenido de antitoxina se hicieron con ese intervalo.

Del cuadro N° 1 se obtienen las siguientes cifras:

	Edad media	Con $\frac{1}{100}$ U. A. o menos	Con $\frac{1}{30}$ U. A. o más
Procesos diftéricos	13,5	99	5
Anginas no dift. con bact. de Loeffler en la lesión	19,9	15	8

La distribución de las difterias en los dos grupos de $\frac{1}{30}$ y $\frac{1}{100}$ de unidad antitóxica y la de las anginas no diftéricas revela que las relaciones $\frac{99}{5} = 19,8$, $\frac{15}{8} = 1,9$ no pueden ser debidas al azar y que la antitoxina, en las dosis escogidas, es un atributo asociado con la difteria, como lo prueba el valor de $\chi^2 = 36,6$. Este valor da para P uno mucho menor que $\frac{1}{10.000}$, pues éste corresponde a $\chi^2 = 15$. Es decir que los procesos diftéricos y no diftéricos con bacteria de LOEFFLER revelan en la distribución de los casos asociación con la antitoxina circulante.

Puede objetarse a este resultado, con fundamento, que es producido por la comparación de grupos de edad diferente cosa que, como se comprende, puede ser por sí sola causa de la asociación encontrada, desde que los sujetos de mayor edad, que tienen más antitoxina, que los menores, constituyen el mayor número de los enfermos del grupo de no diftéricos y el menor de los diftéricos. El número pequeño de casos de anginas no diftéricas con bacteria de LOEFFLER resta valor a los resultados que se obtienen cuando ese pequeño número debe ser dividido en mayores y menores, pero a pesar de ello hemos hecho la comparación que está protocolizada en los cuadros siguientes:

Menores de 15 años

	N°	Edad media	Antitoxina por cm ³	
			Con $\frac{1}{100}$ U. A. o menos	Con $\frac{1}{30}$ U. A. o más
Procesos diftéricos	73	7,5	70	3
Anginas no dift. con bac- teria de Loeffler	8	6,5	5	3

Mayores de 15 años

	N°	Edad media	Antitoxina por cm ³	
			Con 1/100 U. A. o menos	Con 1/30 U. A. o más
Procesos diftéricos	31	23	29	2
Anginas no dift. con bac- teria de Loeffler	15	24	10	5

El análisis de esas cifras permite ver que en el caso de los niños la asociación que está representada por la cifra de $P = 1/1.600$ ($\chi^2 = 11,7$) es evidente mientras que en el caso de los adultos la asociación puede ser considerada apenas cierta, pues $P = 1/70$ ($\chi^2 = 6$).

Estos resultados podrían indicar que en la difteria de los adultos la antitoxina es un factor menos importante en la determinación de la inmunidad, o que el umbral es distinto. El análisis suponiendo un distinto umbral podría ser intentado pero no creemos oportuno hacerlo por cuanto las cifras son muy pequeñas y no estarían justificadas las conclusiones que se obtuvieran. Mencionaremos sin embargo el hecho, pues es necesario considerar esa posibilidad para cuando la reunión de un número grande de casos lo permita.

Para el grupo total de los casos estudiados ya hemos analizado la asociación distinguiendo dos grupos separados por 1/30, 1/100, pero podríamos hacerlo con otras dos cantidades por ejemplo 1/300, 1/100. Esto significaría que los sujetos con 1/300 de unidad antitóxica o menos pueden enfermar de difteria y que los de 1/100 o más están inmunes. La cifra de P que se obtiene es de 1/10.000 correspondiendo a la de $\chi^2 = 15$, que es mucho menor que la obtenida para el caso de 1/30, 1/100 de unidad antitóxica. Esta diferencia tiene el significado de que la zona 1/30, 1/100 divide mejor a los sensibles de los inmunes, que la de 1/100, 1/300.

Los gráficos que siguen tienen por objeto mostrar la distribución de la antitoxina en los distintos grupos de enfermos que hemos estudiado. En ellos se ha dispuesto en ordenadas la proporción relativa del número de sujetos que forman el grupo para diferentes valores de la antitoxina, los que figuran en las abscisas en una escala arbitraria.

La diferencia entre los enfermos con angina diftérica y con angina no diftérica con bacteria de LOEFFLER puede ser observada

claramente en el gráfico N.º 1. Este permite ver además que es muy frecuente la existencia de anginas no diftéricas en sujetos sin inmunidad y con la bacteria de LOEFFLER en la lesión.

La comparación de la distribución de la antitoxina en las anginas sin bacteria y en las anginas con bacteria de LOEFFLER en fosas nasales comparadas con las difterias puede ser observada en los gráficos N.º 2 y N.º 3; el gráfico N.º 4 representa la distribución de antitoxina en los portadores de bacteria diftérica en la angina y de los enfermos de angina que no tienen bacteria de LOEFFLER.

La observación de estos gráficos permite claramente apreciar que entre difteria y portadores hay semejanza, y que éstos últimos ocupan una posición intermedia entre las difterias y de las anginas sin bacteria de LOEFFLER o con ella en las fosas nasales.

De todo ello surge inmediatamente entre otras la cuestión ¿hay asociación entre la antitoxina de los casos de anginas no diftéricas y la presencia de la bacteria de LOEFFLER en la angina? Es evidente que el material recogido hasta ahora no permite obtener una respuesta categórica, de modo que no trataremos el asunto; recordaremos en cambio la situación planteada por la presencia de la bacteria de LOEFFLER en anginas no diftéricas sin antitoxina. Antes de intentarlo debemos hacer la salvedad que los grupos pueden mostrar un distinto comportamiento por causa de la diferente edad media de los sujetos. La edad de los enfermos de difteria es menor que la de los portadores no diftéricos, y la de éstos es menor que la de los otros dos grupos.

RESUMEN Y COMENTARIOS

El estudio de la asociación entre difteria y la antitoxina circulante demuestra que la zona 1/30, 1/100 de unidad antitóxica puede ser considerada como umbral de la sensibilidad diftérica.

La falta o escasez de la antitoxina diftérica y la presencia de la bacteria de LOEFFLER en una angina no bastan para determinar la naturaleza diftérica al proceso. Sin embargo es digno de tener presente este hecho por la posible participación de la bacteria de LOEFFLER en la enfermedad, sin alcanzar a dar los signos del proceso diftérico, sobre todo por la diferencia de la distribución de la antitoxina entre los dos grupos de enfermos *con angina con bacteria de LOEFFLER y sin difteria y con angina sin bacteria de LOEFFLER*.

Hasta ahora el estudio de los enfermos no diftéricos que tienen poca antitoxina y bacteria de LOEFFLER en la angina no nos ha permitido sacar ninguna conclusión, pero dedicaremos un especial

estudio a estos casos para establecer en lo posible la participación de la bacteria de LOEFFLER en el proceso, sin considerarlos como simples casos de portadores con una angina de otra etiología.

La existencia de estos casos con poca antitoxina en la sangre y con una angina no diftérica en las que hay bacterias de LOEFFLER pueden sugerir las interpretaciones siguientes: 1º que la causa que determina la sensibilidad a la bacteria de LOEFFLER no es del mecanismo antitóxico, 2º que una vez iniciado el proceso local se reduce la antitoxina y se producen los signos de intoxicación de la difteria o no, según sea la intensidad del proceso y la concentración de la antitoxina. Participarían así en la patogenia de la difteria dos mecanismos, uno desconocido que determina la resistencia de la invasión local y el otro el antitóxico que condiciona la verdadera naturaleza de la difteria y las formas clínicas de mayor o menor gravedad.

Podemos suponer entonces que si la pequeña cantidad de antitoxina no es importante en la iniciación del proceso diftérico, su asociación con la difteria no sería como causa sino como efecto de la difteria, enfermedad que haría reducir la concentración de la antitoxina por absorción de la toxina.

Entre los argumentos que nos hacen desechar la idea de que la sensibilidad a la difteria es debida a una causa necesaria y suficiente, distinta de la antitoxina (del mecanismo de la inmunidad antitóxica mejor dicho), recordaremos que no son de observación las difterias secundarias, es decir que aparecen con tiempo suficientemente largo después de la lesión local, para explicar la falta de antitoxina por su neutralización por la toxina formada en la lesión.

Si admitimos que la presencia de la bacteria de LOEFFLER puede reducir la antitoxina sin lesión diftérica local, como sucede con los portadores con angina no diftérica ¿cómo puede explicarse la detención del proceso, precisamente cuando no hay antitoxina? Podría tratarse de casos en que el contacto anterior con la bacteria de LOEFFLER ha dado una inmunidad potencial que se pone de manifiesto durante las primeras fases de la infección.

Como ya dijimos puede admitirse que la existencia de un proceso diftérico está condicionado: 1º por la pequeña concentración de la antitoxina en la sangre, 2º por otra causa distinta del mecanismo de la inmunidad antitóxica. Este segundo postulado, que puede ser considerado como un atributo del portador de la bacteria de LOEFFLER, contradice la opinión corriente que figura en trabajos y libros, pues la condición de SCHICK positivo con bacteria de LOEFFLER en las fauces es considerada rarísima y como caso en

incubación. DUDLEY (*Med. Research Council Sp. R. S.* 1923, *H. M. S. O.*, N° 75, pág. 58), dice, « los portadores de bacterias virulentas son siempre SCHICK negativos », sin embargo esta afirmación es contradictoria con las siguientes « todos los SCHICK positivos no son igualmente susceptibles a la difteria y algunos son probablemente inmunes a las dosis corrientes (ordinary) de bacilos diftéricos », y en pág. 64: « toda la experiencia de esta escuela revela que el mecanismo de resistencia a la infección por los bacilos no es el mismo que el de la neutralización de la toxina. « A este respecto también parece superfluo decir qué poder tóxico y patógeno son atributos de un parásito aunque en general pueden estar relacionadas ».

En la pág. 54, admite también la existencia de dosis « subinfecciosas » de bacilos diftéricos en las fauces de sujetos SCHICK positivos, los que producen inmunidad sin enfermedad.

Es decir, que las *anginas con bacteria de LOEFFLER sin difteria* pueden observarse en sujetos sin antitoxina, sea a) porque la dosis de bacterias es insuficiente para producir una infección; b) porque la bacteria carece de capacidad de agresión; c) porque las condiciones locales no son favorables a la creación de un estado diftérico; d) por la existencia de una inmunidad « X » que impide el desarrollo de la lesión diftérica y por consiguiente la absorción de toxina; e) por falta de « disposición » local.

Estas mismas consideraciones aplicadas a la difteria se podrían expresar así: a) la dosis o la virulencia de la bacteria han sido suficientes para producir la infección; b) existe disposición local; c) no existe inmunidad « X »; d) no hay antitoxina circulante.

CONCLUSIONES

1º. — El examen de la literatura demuestra:

a) Que la difteria puede existir ocasionalmente en sujetos que tienen más cantidad de antitoxina que el umbral de 1/30, 1/100 de unidad antitóxica, aceptado para la diferenciación de la inmunidad y de la sensibilidad.

b) Que existen portadores de gérmenes virulentos, en la faringe, que no tienen antitoxina en la sangre y por tanto la ausencia de antitoxina no es causa suficiente para determinar la sensibilidad.

c) Que en general la difteria está asociada a la ausencia de antitoxina, aunque falta un estudio comparado adecuado para afirmar la existencia de la asociación de esos atributos.

2º — Por el estudio de 105 casos de difteria, 23 de anginas no diftéricas con bacteria de LOEFFLER virulenta en la lesión, 26 casos de angina no diftérica con bacteria de LOEFFLER virulenta en las fosas nasales y 39 casos de anginas no diftéricas sin bacteria de LOEFFLER, se ha podido demostrar que:

a) Existen muy pocos casos de difteria con antitoxina en la sangre (5 casos en un total de 105).

b) El análisis de estos casos excepcionales permite excluir 2, dejando su número reducido a 3 de los cuales dos ocurren en adultos. Estos contienen la cantidad límite de antitoxina diftérica de 1/30 de unidad antitóxica.

c) Las curvas de distribución de antitoxina revelan una diferencia en la constitución del grupo de difterias comparadas con el de los portadores que tienen angina; éste se diferencia a su vez, probablemente por causa de la edad mediana menor, del grupo de enfermos de angina sin bacteria de LOEFFLER, o con bacteria de LOEFFLER en las fosas nasales.

d) El estudio de la asociación entre los atributos difteria antitoxina circulante, comparando los grupos de difteria con el de anginas no diftéricas con bacteria de LOEFFLER en la lesión, da para valor de P una cifra menor de 1/10.000 ($\chi^2 = 36$) para todas las edades. Para los menores de 15 años: $P = 1/1.600$ ($\chi^2 = 11,6$) y para los mayores $P = 1/70$ ($\chi^2 = 6$). Es decir que existe una asociación entre antitoxina y difteria que es menos evidente en los mayores de 15 años.

e) Entre los portadores de bacteria de LOEFFLER virulenta con angina no diftérica, se encuentra un número relativamente grande de casos (15/23) que tienen 1/100 o menos de unidad antitóxica.

BIBLIOGRAFIA

1. KLEMIENSIEWICZ und ESCHERICH, 1893, « Über einen schutzkörper im blute der von Diphtheriae geheilten menschen ». *Zbl. f. Bakt.* Bd, 13.
2. ABEL, R., 1894, « Über die schutzkraft des blutserums von diphtheriere konvaleszenten und gesunden undividuen gegen todtliche dosen von diphtherie. *Deutsche Medicinische Woch.* 20, p. 399.
3. WASSERMANN, 1895, « Über die persönliche disposition und die prophylaxe gegenüber diphtherie ». *Ztschr. f. Hyg.* Bd. 19.
4. ESCHERICH, 1884, « Zur pathogenese der diphtherie ». *Wien. Klin. Wchnschr.* 7, 397.
5. ORLOWSKI, 1895, « Über die antitoxischen eigenschaften des blutserum bei kindern ». *Dtsch. Med. Woch.* 21, 400.

6. LOOS, 1896, « Untersuchungen über das Verhalten des blutserums gesund und diphtherie kranker kinder zund diphtheriaetoxin ». *Wiener Klin. Wo.* 9, 455.
7. DOULL, J. A., « Is the profilactic use of diphtheria antitoxin justified? ». *Publ. Health Rep.* 1924, vol. 39, pág. 283.
8. BRAUN, W., 1913, « Bedeutung und durchführbarkeit von prophylaxe und frühbehandlung der diphtherie ». *D. M. W.*, pág. 255.
9. BEHRING, 1914, « Das neue diphtherie schutz mittel ». *D. M. W.*, 40, S. 1139.
10. BEHRING, 1914, « Aufgaben und leistungen meines neuen diphtherie schutz mittels ». *Klin. Woch.*, 51, 917.
11. KLEINSCHMIDT und VIERECK, 1913, « Vierte mitteilung über von Behring's diphtherievakzin ». *Deutsche Med. Woch.*, 39, 1977.
12. KISSLING, 1913, « Fünfte mitteilung über von Behring's diphtherievakzin ». *D. M. W.*, 51, 2500.
13. ROHMER, P., 1918, « Über die diphtherie schutzimpfung nach von Behring ». *Ergebn. d. inn. med. u. kinderheilk.*, 16, 192.
14. ISABELLA JHON, KASSOWITZ, 1922, « Über die häufigkeit und dauer der postinfektiösen diphtherie immunität ». *Klin. Woch.*, 23, 1146.
15. BIEBER, W., « Experimentelles zur diphtherie prophylaxe ». *Zeitschrift für immunität forschung*, 32, 466, 1921.
16. KARASAWA und SCHICK, 1910, « Untersuchungen über den gehalt des menschlichen serums an schütz Körpern gegen diphtherietoxin ». *Jahrb. f. kinderheil.* 72, 264.
- 16bis. KARASAWA und SCHICK, 1910, « Über den gehalt des serums diphtherie und masern kranken kinder an schütz körper gegen diphtherietoxin ». *Jahrb. f. kinderheil.* 72, 460.
- 16ter. BEYER, W., 1912, « Antitoxinuntersuchungen bei diphtherie kranken die mit heilserum behandelt wurden ». *D. M. W.*, 50, 2353.
17. OTTO, R., *D. M. W.*, 40, 542, 1914.
18. OPTIZ, H., 1915, « Antitoxinbestimmung bei diphtherie kranken vor und nach heilserum injection mit besonderer berücksichtigung einiger fälle mit relativen hohen antikörpertiter ». *Deutsche Med. W.*, 31, 914-915.
19. WEARER and LORETTA, 1915, « The diagnostic value of intracutaneous injection of diphtheria toxin ». *The Journal of Infectious Dis.*, 16, 342.
20. SCENÜRER, J., « Über diphtherie disposition und immunität ». *Ztschr. für Exp. Med.*, 10, 225, 1920.
21. BLAUNER, 1921, « Diphtheria among immunized children ». *Am. J. Dis. child.* 21, 472.
22. PARK, 1921, *Arch. f. Pediat.*, 38, 329.
- 22bis. HAMBURGER und HADVOGL, 1927, « Klinisch. Exp. unter über diphtherie ». *Arch. Hig.*, 98, 108.
23. HADVOGL, 1926, « Diphtheriekrankheit bei aktiven immunität ». *D. M. W.*, 73, 358.
24. HAMBURGER, F. und SIEGL, 1929, « Beobachtungen bei spontan geheilten diphtherieerkrankungen ». *D. M. W.*, 76, 1537.
25. SELIGMANN, E., 1918, « Über diphtherieimmunität ». *Zeitschrift für Hyg.*, 87, 243.

- 25bis. GUTHRIE, MARSHALL, MOSS, 1921, « Experimental inoculation of human throats with virulent diphteria bacilli ». *John's Hopkins Hosp. Bull.*, 32, 369.
26. MADSEN, E., 1939, « Antitoxin production in cases not treated with serum ». *Acta Path. et Microbiol. Scandinav.*, 16, 113-143.
27. STEINMAURER, H., 1938, *Med. Klin.*, 34, 463-464.
28. SCHICK, B., 1908, « Kutanreaktion bei impfung mit diphterie toxin ». *M. M. Wo.*, 55, 504.
29. MICHELS und SCHICK, 1913, « Die intrakutanreaktion des menschen auf diphterie toxin injektion als ausdruck des schutzkorpergehaltes seines serums ». *Z. Kinderheilkunde*, 5, 255.
30. MICHELS and SCHICK, 1913, « Ueber die wertbestimmung des schutzkorpergehaltes menschlichen serums durch intrakutane injeektion von diphterie toxin beim menschen ». *Zts. f. kinder.*, 5, 349.