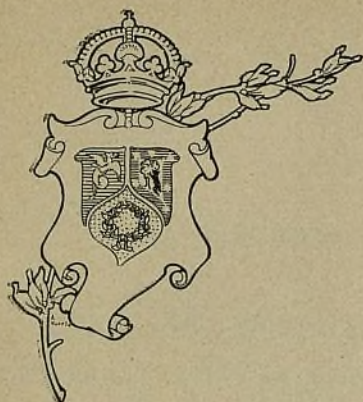


*Picardo Libros*

15491



AYUNTAMIENTO DE MADRID

MODERNA TERAPÉUTICA BIOLÓGICA



LAS VACUNAS Y SUEROS  
DEL  
LABORATORIO MUNICIPAL

POR

EL DOCTOR CÉSAR CHICOTE

DE LA REAL ACADEMIA DE MEDICINA



MADRID

Imprenta Municipal.

1916

Ayuntamiento de Madrid



*Ricardo Leizaola*  
11

Al Excmo. Ayuntamiento:

*No podría afirmarse, en verdad, que el Laboratorio ha procurado cumplir sus deberes en relación con las necesidades de la higiene de Madrid, dentro, naturalmente, de las limitaciones que impone su radio de acción, si no hubiera sido demostrado su constante anhelo de atenderlas; y si, en lugar de seguir atentamente el progreso científico y amoldar a él en todo momento su estructura y su producción, permaneciera hoy estacionado, constituyendo, en vez de un organismo progresivo con función perfectamente definida y ajustada a las modernas orientaciones de la higiene—el alimento puro y la defensa contra las infecciones—una deplorable negación.*

*Siempre insistiendo en tal propósito se ha venido realizando en estos últimos años, con el perfeccionamiento de todos sus servicios, una labor acaso muy modesta, pero sin duda alguna muy beneficiosa para Madrid, cuyo éxito, justo es reconocer, pertenece por entero a su Ayuntamiento, propicio en todas ocasiones para facilitar al Laboratorio los elementos que le han sido necesarios, y que el que esto escribe ha procurado utilizar y aplicar con el mayor acierto posible y con el mismo cariño que si cuidase de su propia hacienda.*





Pedro Llorens



Laboratorio municipal de Madrid.

## PRÓLOGO

*SUMARIO: Motivo de esta publicación.—Terapéutica biológica preventiva y curativa.—La inmunidad natural y la inmunidad artificial.—La inmunidad artificial activa y pasiva.*

Figura entre los diversos servicios del Laboratorio, uno—el de producción de vacunas y sueros de aplicación a la medicina humana—que seguramente merece, como todos los demás, ser conocido, a cuyo fin se encamina la publicación de este pequeño libro.

La aplicación de aquellos nuevos agentes profilácticos y curativos que hoy contribuyen al aspecto más interesante de la moderna terapéutica biológica, responde a la necesidad de defender el organismo normal contra la infección eventual, provocando una inmunidad más o menos duradera: también puede aquélla responder a la de combatir una infección ya existente, constituyendo un nuevo método de curación conocido con los nombres de vacunoterapia o bacterioterapia y de seroterapia.

La inmunidad, o sea la resistencia más o menos acentuada del organismo a la infección, y de la que naturalmente disfrutamos, es debida a la existencia normal, lo mismo en el plasma que en el interior de los glóbulos blancos llamados también leucocitos o fagocitos de sustancias antitóxicas, bacterioaglutinantes y bacteriolísicas. Esta inmunidad natural, como toda energía biológica, puede aminorarse o desaparecer ante la influencia de diversas causas, y puede ser insuficiente ante la cantidad de microbios que se reciba.

La inmunidad, además de innata, puede ser adquirida por haber sufrido una enfermedad infecciosa, o bien provocando en el organismo una infección para perfeccionar sus elementos defensivos, y, en ambos casos, bien sea natural o artificial, la inmunidad es siempre de condición específica.

La inmunidad adquirida artificialmente es, sin disputa, la de más interés por ser la que legítimamente entraña el concepto de la profilaxis en las enfermedades infecciosas. Esta inmunización artificial provoca en el organismo una inmunidad activa y durable cuando él mismo contribuye a la formación de elementos inmunizantes, elaborando substancias que han de servir de defensa contra los gérmenes infecciosos; inmunización que se realiza con las vacunas. Estas no actúan ni como un antiséptico ni como un antídoto; es el mismo organismo el que, bajo su influencia, modifica el estado de los humores y de la sangre y la dota de propiedades nuevas: la inmunidad, pues, resulta no de una impregnación de productos útiles, si no de una reacción contra los que son perjudiciales. Por el contrario, la inmunidad es pasiva cuando el organismo sólo dispone de los anticuerpos o defensas que se le incorporan por intermedio de suero procedente de un animal en estado de inmunización activa, momento en el que, quedando impregnado, se pone al abrigo de la infección sin necesidad de reaccionar y sin que desempeñe papel alguno; inmunidad pasiva que es de corta duración, puesto que se anula cuando son eliminados del organismo los componentes específicos del suero inmunizante.

La inmunización activa artificial puede ser dirigida contra el agente infeccioso o contra sus secreciones y según que se inoculen las toxinas que difunden en vida las bacterias—en medios de cultivo adecuados—o los cuerpos microbianos y endotoxinas que se encuentran contenidas en la célula bacteriana, se consigue una inmunidad antitóxica o una inmunidad antiinfecciosa, provocándose en el organismo la producción de antitoxinas en el primer caso, y en el segundo de bacteriolisinas, aglutininas y de precipitinas, opsoninas, bacteriotropinas y otros anticuerpos defensivos en determinadas condiciones.

Se ha supuesto que desde el momento en que se inoculan en el organismo las bacterias o sus productos con sus principios biológicos normales y activos para provocar la inmunización activa hasta la aparición de las substancias protectoras o anticuerpos, aquél había de encontrarse muy expuesto a la infección.

Este período de incubación o fase negativa explicada por Wright, infunde actualmente poco temor, porque los hechos han demostrado una vez más lo exagerado de esta y otras teorías y la conveniencia de apartarse de los teorizantes y de tener en más estima cuanto procede de la experimentación. Actualmente destruye todo temor a la fase negativa el empleo de la vacunoterapia, pues no deja lugar a duda el hecho de que la vacuna que se usa para curar una infección no es posible perjudique como remedio preventivo; ejemplo, la vacuna antitífica y otras empleadas para combatir procesos septicémicos.

Debo advertir que estas nociones de inmunidad están expresamente dedicadas no a las personas que por su profesión tienen perfecto conocimiento del problema, sino a llevar al público la cultura que necesita para darse cuenta en forma elemental, naturalmente, de lo que, a no dudar, constituye para la mayoría algo que las imaginaciones más despejadas no conciben o explican por una serie de absurdas interpretaciones.

*Diego López*

I

VACUNAS BACTERIANAS

VACUNA COLÉRICA POLIVALENTE

*SUMARIO: Descubrimiento de Ferrán.—Objeciones que se han hecho a la vacunación contra el cólera.—Experiencias del Laboratorio municipal de Madrid sobre ingestión de la vacuna.—Vacunas vivas y vacunas muertas.—Procedimiento de preparación adoptado.—Fenómenos observados en la vacunación.—Comprobación de la eficacia de la vacuna.—La vacuna anticolérica del Laboratorio en el extranjero.—Estado actual de la vacunación contra el cólera.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

Hace próximamente un año, en ocasión inolvidable para mí, me escuchásteis con vuestra proverbial benevolencia la lectura de un discurso sobre la vacuna anticolérica, que terminaba manifestando había sido mi intento demostrar que la inmunización con la vacuna anticolérica constituía un elemento de profilaxis que no debía desdeñarse, siempre que se utilizase con la oportunidad necesaria; no como medio único y exclusivo, sino en combinación con las medidas generales de policía sanitaria al organizar un plan de defensa contra el cólera (1).

Aquel modesto trabajo, redactado sin otra pretensión que la de cumplir una prescripción reglamentaria, me dejó obligado a una segunda parte, y ésta es de la que hoy os daré cuenta, si ahora, como entonces, me dispensáis vuestra atención.

Para abreviar, pues así lo considero necesario, omitiré cuantos antecedentes se relacionan con el descubrimiento de la vacuna anticolérica y con los fundamentos en que se basa su aplicación. Cuestiones son estas que os son sobradamente conocidas, y que, siendo tratadas por mí, me colocaría voluntariamente en la difícil situación del que, desprovisto de autoridad para ello, pretende dar una enseñanza a quienes no la necesitan.

Solamente me limitaré a recordaros que la vacunación anticolérica fué descubierta por Ferrán, y a afirmar, porque así es en verdad, que las vacunas preparadas desde entonces a hoy por distintos autores, no son otra cosa que modificaciones más o menos afortunadas de la que aquél bacteriólogo ideó.

(1) Extracto de la comunicación leída en sesión celebrada por la Real Academia de Medicina, en 1 de junio de 1912.—Doctor César Chicote.

Debo confesar que la vacuna anticolérica no ha tenido por parte de los higienistas la aceptación que consagra definitivamente los descubrimientos útiles a la humanidad. Este hecho innegable bastaría por sí solo para que persona menos convencida que yo del principio científico en que descansa la inmunización activa artificial, hubiese abandonado por completo todo pensamiento de insistir sobre tan interesante problema de higiene.

Prescindiendo de la campaña de vacunación anticolérica hecha por Ferrán a raíz de su descubrimiento, de la de Haffkine en la India y de la de Murata en el Japón, no pueden citarse más que tentativas, hechas dentro de muy reducida esfera, por Slatogoroff en Persia, Serkowiski, Wysokowicz, Klein y Lukjantschenko en Rusia y Nyland en Batavia. En Italia, que sepamos, no ha sido utilizada la vacuna.

Discútese si la inmunización artificial activa o vacunación protege o no contra el cólera, y, sin embargo de existir autores que niegan la eficacia preventiva de la vacuna, ocurre que aconsejan sueros anticoléricos a los que atribuyen propiedades curativas; es decir, que según ellos, el antígeno que no sirve para prevenir utilizado como vacuna, puede, inyectado al caballo, servir para preparar un suero que cura. Yo creo que en todo caso podría, en buena lógica, convenirse que ni la vacuna sirve para prevenir ni el suero para curar; pero que éste cure y aquélla no prevenga, es una paradoja que debiera explicarse.

Entre las objeciones que se hacen a la vacunación anticolérica, no se me oculta que la siguiente merece una seria atención. El cólera es una intoxicación producida por las endotoxinas absorbidas en el intestino; así lo han demostrado las experiencias de varios autores y así se ha demostrado por el mismo Laboratorio mediante las vacunaciones practicadas, en las que a pesar de nuestra constante preocupación de obtener con el menor número posible de molestias una fuerte inmunización, se han presentado en algunas personas vómitos, calambres y diarrea; y como las endotoxinas se producen en cantidades considerables, resulta indudable que sería necesario disponer de una proporción de anticuerpos para combatirla tan crecida, que nunca se encuentra en la persona inmunizada. Esto es exacto; pero como la inmunidad provocada por la vacuna no sólo es humoral sino celular, el epitelio inmunizado debe impedir el paso al organismo de las endotoxinas puestas en libertad por la muerte y desintegración de los vibriones.

Es evidente que la intoxicación colérica, el ataque grave de cólera, no se produce si el epitelio intestinal no se necrosa y desprende; puede, pues, suceder, que los individuos contengan endotoxinas coléricas en el intestino y no lleguen a sufrir una intoxicación general. En efecto; inyectando dos centímetros cúbicos de cultivo puro muerto en el tejido celular subcutáneo, se observa una intoxicación que se traduce por vómitos, malestar general y fiebre, con aparición local de fuerte reacción inflamatoria. En cambio, veinte centímetros cúbicos ingeridos por la boca no producen ningún fenómeno general ni local; no pudiéndose atribuir la inocuidad del cultivo absorbido por la boca a la acción de un epitelio intestinal íntegro que sirve de barrera defensiva contra las toxinas. Así lo han demostrado las siguientes experiencias hechas en el Laboratorio municipal sobre ingestión de vacuna anticolérica.

Los Doctores Lobo y Bolibar, no vacunados, ingieren en tres veces con seis o siete días de intervalo, cinco, diez y veinte centímetros cúbicos de vacuna sin sufrir



ningún trastorno; el Doctor Mayoral, vacunado, ingiere en tres veces espaciadas de igual manera, diez, veinte y veinticinco centímetros cúbicos de vacuna sin sufrir trastorno, así como el Doctor Cubo, no vacunado, con diez centímetros cúbicos. Por su parte, el Doctor A. M. Jiménez G. de la Serrana, que padece, según manifestación suya, una enteritis crónica, bebió la misma dosis de diez centímetros cúbicos de vacuna, y a las cuatro horas sufrió violentos dolores, cólicos y diarrea — con seis deposiciones en una noche — y durante tres a cuatro horas sensación de frío intenso y algidez; a las doce horas de la ingestión reaccionó y se encontraba perfectamente.

Confirmando esto Reiche en el artículo *Cólera*, de la Enciclopedia de Ebstein, dice: «A menudo aparecen síntomas gravísimos en inmediata conexión con una transgresión del régimen, un exceso cualquiera, el uso de un purgante fuerte....., en una palabra, cuando hay condiciones que disminuyen temporalmente las resistencias del organismo y dan ocasión a que la substancia infecciosa, al parecer ya formada en el organismo, haga su invasión».

Kolle y Hetsch, en su tratado de bacteriología, dicen: «Cuando el vírgula llega al intestino, en el que encuentra medio alcalino y peptonas, prospera y puede ocasionar la diarrea premonitória, pero la infección sólo se realiza cuando se altera el revestimiento epitelial del intestino».

El Doctor Raventós, en su Memoria sobre la epidemia de Vendrell, consigna lo siguiente: «Fueron rarísimos los individuos que durante el estado hídrico, o sea del 25 o 30 de agosto al 4 de septiembre, se libraron de padecer diarrea más o menos profusa; examinadas *à posteriori* las deposiciones de alguno de estos individuos, algunos resultaron portadores de vírgulas..... La más ligera transgresión de régimen o una fuerte impresión moral, era causa de una rapidísima y a veces funesta exaltación de síntomas».

Puede, pues, admitirse, que para evitar el cólera grave, la intoxicación colérica que mata, hay precisión de mantener íntegro el epitelio intestinal, y que para ello se dispone de dos grandes recursos: el régimen alimenticio que ayudado por alguna medicación evite las diarreas y la inmunización, para habituar al epitelio intestinal a que sufra la acción de las endotoxinas coléricas y provocar la formación en el



Patio cubierto del Laboratorio.

organismo, por reacción general, de substancias que neutralicen la acción tóxica del vibrión.

A este propósito, se nos ocurre que el hábito de resistencia en el epitelio intestinal a la acción de las endotoxinas, podría conseguirse no sólo por la inmunización mediante inyecciones de la vacuna anticolérica, sino por la ingestión de determinadas dosis y convenientemente espaciadas de la misma vacuna, no en la forma de cultivo líquido, sino en la de comprimidos hechos con el producto de su evaporación en el vacío para evitar el desagradable sabor de aquél.

En confirmación de lo que vengo exponiendo, diré que todas las estadísticas de vacunaciones hechas desde el descubrimiento de Ferrán, demuestran que la morbilidad y mortalidad por el cólera es menor entre las personas vacunadas, y aun no teniendo en consideración este hecho por el escaso crédito que para muchos ofrecen aquéllas, siempre habrá que reconocer importancia a los siguientes datos:

Las personas que han sufrido un ataque de cólera tienen cierta resistencia a padecerlo, y en ellas se observa que el suero de la sangre aglutina el vírgula colérico y produce el fenómeno de Pfeiffer; en los vacunados, el suero aglutina y produce también el citado fenómeno. Es decir, que aquellos fenómenos por los que se manifiesta la inmunidad naturalmente adquirida contra el cólera, se obtienen igualmente con el suero de las personas vacunadas, conforme se demostrará más adelante. Además, las personas que han sufrido un ataque de cólera se inmunizan contra los accidentes locales y generales de la vacunación anticolérica hecha con una proporción de vacuna que provoca accidentes locales y generales en persona no inmunizada, y es lógico pensar, en vista de este hecho no consignado hasta ahora y comprobado por el Laboratorio inoculando vacuna a ex coléricos, que las personas inmunizadas artificialmente se encuentren en igualdad de resistencia para contrarrestar la infección natural.

En España, el uso de la vacuna anticolérica tiene un estado oficial conforme a la Real orden de 7 de septiembre de 1911; ésta, en su regla segunda, permite la vacunación anticolérica, y claro es que al amparo de tan acertada disposición el Laboratorio municipal de Madrid ha realizado trabajos de que doy cuenta a la Real Academia.

Creo, ahora como antes, que debe preferirse la vacuna muerta a la viva y a la sensibilizada muerta o viva, y para justificar esta opinión expondré sucintamente los siguientes razonamientos:

Es cierto que la vacuna viva tiene la ventaja indiscutible de conferir un máximo de inmunidad; pero, en cambio, ofrece un gravísimo inconveniente que estriba en el peligro inherente al manejo y circulación de la vacuna; además, hay que tener presente otros peligros, por hipotéticos que sean, como el de provocar en la persona vacunada la enfermedad que se quiere evitar o el de convertirla en portador de gérmenes. A estas importantísimas objeciones que pueden hacerse a la vacuna con gérmenes vivos, hay que sumar otras que, aun cuando de orden secundario, son dignas de ser tenidas muy en cuenta. Entre ellas, bien merece citarse el inconveniente que supone la cantidad de vacuna que hay necesidad de desperdiciar si ha de evitarse la aplicación de vacunas de distinto poder tóxico, como así sucedería al inyectar en unas ocasiones vacunas de un día y en otras de dos, tres o más, lo que representa una riqueza de gérmenes más considerable, y, por tanto, una

vacuna de acción muy variable y en ocasiones peligrosa. Si a lo expuesto se agrega que la vacuna viva produce grandes molestias generales y locales, se comprenderá con cuánta razón estimo que debe evitarse su empleo, aun reconociendo el mayor poder inmunizante que disfruta.

Por su parte, la vacuna muerta no puede negarse que ofrece menor poder de inmunización, aun cuando autores dignos de todo respeto mantengan la opinión de que los cultivos muertos confieren tanta inmunidad como los vivos. En cambio, se maneja sin peligro de ninguna clase para los individuos y para la sociedad, se valora perfectamente y se conserva con facilidad, circunstancia que permite el poder disponer de suficiente cantidad en un momento dado.

Ultimamente, diré que la vacuna sensibilizada ofrece algunas ventajas, entre ellas la de ocasionar menores molestias; además, la fase negativa subsiguiente a la inoculación es menos acentuada y la inmunidad se establece antes. Al lado de estas ventajas se tropieza con los inconvenientes de su costosa, lenta y complicada preparación, el de su difícil conservación y el de ofrecer una inmunidad menos intensa y durable.

Adoptado, por las razones expuestas, el método de inmunización activa con vibriones muertos, hemos estudiado en el Laboratorio la preparación de una vacuna anticolérica que obtenemos actualmente con sujeción a las siguientes indicaciones.

El medio de cultivo empleado para la obtención de la vacuna es el gelo-peptosal de Metchnikoff, o sea una disolución esterilizada y francamente alcalina al tornasol de 2 gramos de gelatina, uno de peptona Witte y 0'50 de cloruro sódico en 100 de agua. Este medio de cultivo se reparte en frascos de Fernbach de medio litro de capacidad, a razón de 200 centímetros cúbicos; de este modo se disponen siete frascos y cada uno se siembra con una raza de vírgula, conservada en gelatina, abandonándolos durante tres días completos en una estufa a la temperatura de 37° c. Pasados los tres días se examina al microscopio el contenido de cada uno de los frascos, coloreando las preparaciones por el método de Gram y fucsina diluida como colorante de fondo.

Una vez comprobada la pureza de los cultivos, se agrega al contenido de cada frasco centímetro y medio de cloroformo, se agita fuertemente el líquido para que se disuelva aquél y se emulsione en lo posible el exceso que de él exista. Después se vierte el contenido de los siete frascos Fernbach en un matraz cónico de suficiente capacidad y esterilizado, cuya boca se cierra con un tapón de caucho, que atraviesan dos tubos de cristal: uno que llega hasta el fondo del frasco y otro que sólo rebasa un centímetro la base del tapón, sobresaliendo al exterior ambos tubos y ligeramente encorvados, como unos ocho centímetros.

Los cultivos mezclados con cloroformo se dejan en dicho matraz durante veinticuatro horas a la temperatura del Laboratorio, y pasado este tiempo la mayor parte de los gérmenes forman un depósito, quedando el líquido transparente: este fenómeno demuestra que los gérmenes han sido muertos por la acción del cloroformo.

Mientras se llenan las ampollas, se vierten dos o tres centímetros cúbicos de vacuna en tres o cuatro tubos de caldo, que se abandonan en la estufa a la temperatura de 37° c., y si pasadas veinticuatro horas no se aprecia el desarrollo de ningún germen, debe considerarse como desprovista de vibriones vivos.

En esta forma queda preparada la vacuna, que no es otra cosa que un cultivo puro en medio líquido del vibrión colérico muerto por la acción del cloroformo.

Se trata, pues, de una vacuna completa que contiene no sólo las toxinas intraprotoplásmicas, sino también las existentes en el medio de cultivo que ha servido para la vida y desarrollo del vibrión colérico muerto luego mediante la acción antiséptica del cloroformo que, a nuestro juicio, evita toda desnaturalización del antígeno.

Además, la preparación de vacuna en medio de cultivo líquido es de una gran sencillez y economía, lo que hace posible preparar brevemente y con un personal reducido enormes cantidades perfectamente pura y exactamente dosificada.

Con arreglo a esta técnica se han realizado experiencias que alcanzan a 150 personas de todas edades y distinto sexo; esta agrupación está constituida por personal técnico del Laboratorio, auxiliar y subalterno, habiéndose sometido también a la experimentación Médicos que nos honran con su amistad personal, tan entusiastas, que voluntariamente y por su iniciativa han ampliado el campo de experiencia sometiendo a ella mujeres, hijos, padres y hermanos; reciban todos la expresión de nuestro agradecimiento por una cooperación tan emocionante y que tanto enaltece a la clase médica, dispuesta siempre para las más nobles empresas humanitarias, sin detenerse nunca ante la cuantía y calidad del sacrificio.

De las observaciones realizadas, cuyos antecedentes aparecen con todo detalle en el Laboratorio municipal, dedúcense los siguientes datos. Ya he anticipado que las dosis de vacuna que deben inyectarse están calculadas de modo que ocasionen un minimum de molestias compatibles con la adquisición de un grado de inmunidad que pueda proteger ostensiblemente contra la enfermedad; sin embargo, a cada inoculación siguen algunos fenómenos de reacción del organismo, que seguramente nunca han llegado a producir serios trastornos ni aun a rebasar un límite de molestias fácilmente tolerables.

Los fenómenos reaccionales que siguen a las inyecciones de vacuna son, como es natural, locales y generales; los locales aparecen más o menos intensos, según los individuos, pero nunca han dejado de observarse, y, en cambio, los generales sólo se han apreciado en escaso número de vacunados.

Como fenómenos de reacción local, citaremos: dolor muy tolerable, tumefacción, enrojecimiento y calor en la piel que cubre el sitio de la inyección; apareciendo los síntomas de inflamación con mayor o menor intensidad, que pueden ocupar una zona más o menos extensa alrededor del punto en que se inyectó la vacuna, a las tres horas próximamente de la inyección, y durando de veinticuatro a cuarenta y ocho horas. Sólo una vez en 450 inyecciones la inflamación fué muy intensa, extendiéndose a toda la piel del brazo y codo y persistió durante seis o siete días, terminando el accidente sin que se presentase supuración, con tratamiento de fomentos calientes y embrocaciones con glicerina ictiolada.

En algunos casos, los ganglios linfáticos de la axila o ingle correspondiente al sitio de la inyección se han puesto tumefactos y dolorosos; pero estos fenómenos no duraron más allá de cuarenta y ocho horas, ni alcanzaron gran intensidad. Debiéndose citar un solo caso en el que la tumefacción de los ganglios de la axila ocasionó la compresión de la vena axilar con edema consecutivo del brazo y antebrazo, desapareciendo todo fenómeno a los tres días sin intervención terapéutica alguna.

Los fenómenos de reacción general ya anticipé que, según los datos recogidos

por los Médicos que han hecho la aplicación de la vacuna, no aparecen constantemente, consistiendo en insomnio la primera noche que sigue a la inyección, malestar general, inapetencia y en algunos casos fiebre, que nunca ha excedido de 38°; en contados individuos se han presentado vómitos y en otros, dolores abdominales, diarrea y calambres (cuatro o cinco deposiciones en el día siguiente al de su inyección) y algunas momentáneas sensaciones de intenso frío.

Estos fenómenos generales nunca han durado más de veinticuatro horas y han desaparecido siempre sin necesidad de tratamiento.

De todos modos, las molestias son de escasa importancia, tanto, que ni un solo individuo del personal del Laboratorio ha dejado de presentarse al día siguiente de la inyección a la hora reglamentaria.

Para la comprobación de la eficacia de la vacuna se ha hecho cuanto prácticamente es posible en el terreno del Laboratorio. Numerosas experiencias llevadas a cabo en el cobaya, han demostrado:

1.º La inocuidad de la vacuna a la dosis inicial de 1 y 2 centímetros cúbicos.



Laboratorio de vacunas bacterianas.

2.º Que las inyecciones de vacuna provocan la aparición de aglutininas específicas en el suero de la sangre, seis días después de la primera inyección y que en dicho suero existen también bacteriolisinas anticoléricas.

Sobre la experimentación en el hombre diré, que admitiéndose como axiomático que el estado de inmunidad general del organismo y resistencia particular del epitelio intestinal, se traduce por la presencia en el suero de los curados de cólera de aglutininas y bacteriolisinas específicas, las mismas sustancias que se encuentran en los curados se encuentran también en la sangre de los vacunados, de donde es lógico pensar que unos y otros se han de hallar en semejantes condiciones respecto de la enfermedad.

De los numerosos análisis de sangre hechos por el Laboratorio municipal en la

procedente de personas vacunadas, se deduce: que el poder aglutinante varía en los distintos individuos, y aun en uno mismo se han observado variaciones en diversos días, pudiendo, no obstante, consignar las siguientes cifras medias: el día en que se practica la segunda inyección, la sangre (no el suero), aglutina al 1 por 50; el día en que se practica la tercera, aglutina al 1 por 100; del cinco al quince días después de la tercera inyección, la sangre, aglutina al 1 por 200, mereciendo citarse como cifra máxima la suministrada por el Dr. Román, que cuatro días después de la tercera inyección, su sangre, diluida al 1 por 500, aglutinaba el vibrión.

Resulta, pues, de lo manifestado, que con la vacuna preparada en el Laboratorio municipal se obtiene un intenso poder aglutinante en la sangre de los vacunados.

Como complemento de estas experiencias, se han llevado a cabo otras encaminadas a conocer el poder aglutinante de la sangre de ex coléricos; y para ello nos hemos servido de la de algunos que últimamente padecieron la enfermedad en Cataluña, comprobando por diez y siete experiencias que aglutina como minimum al 1 por 20, como media al 1 por 50 y como máxima al 1 por 80, no alcanzando nunca al 1 por 100. La sangre de los ex coléricos conserva su poder aglutinante específico de ocho a nueve meses después de haber padecido la enfermedad: en su día veremos la duración del poder aglutinante de la sangre de los vacunados.

A pesar de todo lo expuesto, compréndese fácilmente que, dadas las especiales condiciones de la enfermedad cólera, la experimentación no pueda decidir terminantemente sobre la utilidad o inutilidad de la vacuna y que sólo a la observación clínica ha de ser posible resolver el problema.

Se habrá observado que en alguna ocasión me refiero a experiencias practicadas con ex coléricos, y debo aclarar que estimando de absoluta necesidad la realización de las mismas, comisioné a los Doctores Mayoral y Remis, con el beneplácito y autorización del Alcalde de Madrid, para que se trasladasen a algunos pueblos de Cataluña, y en ellos hiciesen los trabajos necesarios. Los dos bacteriólogos han llevado a cabo un trabajo de verdadero interés en el que han sido secundados desde el Laboratorio por los Doctores Estebáñez y Utande.

Dichos profesores son dignos de todo género de alabanzas que yo no sólo no escatimo sino que prodigo y hago públicas, porque así es de justicia. Singularmente el Dr. Mayoral ha sido para mí un entusiasta colaborador. Últimamente diré que nuestra preocupación en cuanto atañe a la vacuna anticólerica nace de la que sentimos, dentro del cumplimiento de nuestros deberes, con relación a las medidas de profilaxia social, cuya adopción está encomendada al Ayuntamiento para proteger a Madrid contra una posible epidemia. En este orden de ideas creemos que además de los recursos que pueden utilizarse para evitar que el vibrión cólerico llegue al intestino, basados en la adopción de medidas de higiene general de todos conocidas, debe pensarse seriamente en la protección del individuo preveyendo el caso de que dichas medidas no constituyan una barrera infranqueable. Y como a satisfacer esta finalidad aspira la vacunación anticólerica, cuya inocuidad se ha demostrado por nuestra estadística y las razones teóricas y experimentales expuestas unidas a las estadísticas y razonamiento hasta ahora publicados, creo que ante la amenaza del cólera debe practicarse la vacunación.

\* \* \*

La comunicación que precede, convenientemente extractada, se presentó con el título «Expériences sur une nouvelle vaccine anti-cholérique» por el Delegado de España en el *Office International d'Hygiène publique*, Dr. D. Angel Pulido—al que tanto debemos todos los Institutos y Laboratorios de España por su admirable labor para bien de la ciencia patria en el seno de aquella institución mundial—en la sesión celebrada en 5 de noviembre de 1912 por el comité permanente. La comunicación se publicó en el *Annexe au procès-verbal de la quatrième séance*. Página 105, París 1912. En dicha sesión se acordó a propuesta del presidente Dr. Santoliquido, felicitar al Laboratorio, y a ella concurrieron los siguientes delegados: Fr. de Veyga, de Buenos Aires; M. O. Velghe, de Bélgica; A. de Graça Couto, del Brasil; Dr. Chervín, de Bolivia; Conde de la Fargue, de Bulgaria; Dr. Calmette, de Argel; Th. Thomson, de Inglaterra; B. Franklin, de las Indias Británicas; M. Barreiro, de México; W. P. Ruysch, de los Países Bajos; Dr. Ardachir Khan Nazare Aga, de Persia; Dr. N. Freyberg, de Rusia; Dr. Schmid, de Suiza; Doctor Wawrinsky, de Suecia; M. Harismendy, de Tunicia; más el director de l'Office M. Cazotte y el Secretario general Dr. Pottevin.

## ESTADO ACTUAL DE LA VACUNACIÓN CONTRA EL CÓLERA

De los precedentes estudios experimentales hechos por el Laboratorio municipal de Madrid, resulta demostrada la inocuidad de la inmunización anticolérica preventiva, en ausencia de epidemia: además, proporcionan muy fundados motivos para creer que la vacuna es eficaz. Por lo tanto, ante la epidemia debe vacunarse; de este modo, se hace un gran bien a los vacunados y se contribuye al progreso universal, pues la perfecta observación de una epidemia en colectividades en las que se haya vacunado a muchos individuos, decidirá la utilidad o inutilidad de la vacuna.

Afortunadamente, muchos países en estos últimos años han pensado como el Laboratorio municipal en 1911, y ofrecemos los siguientes antecedentes que comprueban la utilidad del descubrimiento de Ferrán.

Durante la primera guerra balcánica, las tropas búlgaras del ejército de Tchaltdja (1) sufrieron el cólera, que se transmitió principalmente por contacto; hasta el 30 de noviembre hubo, según Kraus (2) 1.849 defunciones. Entonces comenzó la vacunación anticolérica de las tropas, incluyendo a los heridos de los hospitales, y el número de casos disminuyó rápidamente. No se observaron efectos perjudiciales en los vacunados, ni aun entre los heridos. La vacuna empleada era del tipo de la de Kolle.

El ejército griego también recurrió a la vacunación anticolérica durante las guerras de los Balkanes. Según C. Savas, Presidente del Consejo Sanitario Superior de Grecia (3) las circunstancias impidieron tomar otras medidas de defensa contra la enfermedad; muchas veces se vacunaron durante la noche tropas que

(1) *Wiener klin. Wochenschr.* 13 febrero 1913.

(2) *Office International d'Hygiène publique*. Bulletin mensuel, año 1914, pág. 1.653.

(3) *Office International d'Hygiène publique*. Bulletin mensuel, año 1914, pág. 1.653.

habían combatido durante el día, otras que habían realizado grandes marchas y gran número de personas civiles que en tropel habían emigrado de las poblaciones ocupadas por los búlgaros.

Aunque la vacunación se hizo en dichas pésimas circunstancias, sólo se observaron algunos casos de rápido y mortal ataque de cólera, uno o dos días después de la inyección; las reacciones generales consecutivas a la inoculación rara vez pasaron de 39°.

La mayor parte de las vacunaciones se hicieron con vacuna de Kolle, pero al comienzo, ante la necesidad de inmunizar rápidamente el mayor número de individuos, se emplearon las vacunas del Instituto Pasteur de París, del Instituto de Berna, de Dresde y de Viena. Se practicaban dos inyecciones con siete días de intervalo.

Se vacunaron 150.000 soldados, y añadiendo las vacunaciones hechas entre la población civil, se llegó a una cifra aproximada de 500.000 vacunados.

El resultado de la vacunación no ha podido ser mejor; en el ejército desapareció el cólera al terminar las vacunaciones, y por lo que pudo observar entre los soldados y población civil, deduce C. Savas que el 99 por 100 de los vacunados dos veces, quedan refractarios al cólera.

Estadísticas detalladas tan precisas como pueda pedir el más exigente, se han hecho en el ejército con los siguientes resultados:

Morbilidad en los vacunados dos veces, 7 por 1.000; en los vacunados una vez, 42 por 1.000; en los no vacunados, 93 por 1.000.

Mortalidad en los vacunados dos veces, 10'2 por 100 atacados; en los vacunados una vez, 12'2 por 100; en los no vacunados, 27'5 por 100.

El ejército rumano empleó también la vacuna anticolérica durante la segunda guerra balcánica; Slatineano y Mihaies (1) emplearon en 1913 vacuna de tipo Kolle-Pfeiffer, y dicen haber obtenido resultados muy satisfactorios. Afirman que puede practicarse la vacunación en plena epidemia, pudiendo emplear fuertes dosis hasta los que albergan en su intestino el vírgula colérico, pues nunca se provocó en ellos el cólera por esta causa.

V. Babes (2) que estudió también la vacunación anticolérica en el ejército rumano durante la guerra de los Balkanes, deduce de sus observaciones que la vacuna anticolérica es eficaz; propone que a las demás medidas de higiene, se agregue la vacunación obligatoria.

Empleó vacuna de tipo Kolle, recomienda que se practiquen dos inyecciones, y dice que a la primera inyección sigue una fase negativa, durante la cual los individuos son más sensibles a la infección. A pesar de dicha afirmación, asegura que no hay peligro en vacunar a los portadores de vibriones.

Durante la guerra actual se ha empleado la vacuna para luchar contra el cólera; el ejército austriaco, durante su retirada de Galitzia en el mes de septiembre (3) comenzó a ser atacado por la enfermedad. Teniendo en cuenta las observaciones de C. Savas en el ejército griego, se comenzó a vacunar las tropas con una vacuna de tipo Kolle, preparada en Viena y Cracovia. La vacunación comprendía dos

(1) *Société de Biologie*. 4 mayo 1914.

(2) *Académie de Médecine*. 20 enero 1914.

(3) *M. m. W.* 16 marzo 1915.



inyecciones con siete días de intervalo, y no se observaron reacciones que incapacitaran a los soldados para prestar el servicio.

La vacunación fué necesario practicarla en pésimas condiciones, a veces en las trincheras, y siempre en el curso de penosas operaciones militares.

No se citan casos que confirmen la producción de fase negativa perjudicial, y de las investigaciones hechas con las deyecciones, resulta que muchos vacunados contenían en su intestino el vírgula, sin resultar perjudicados, pero en condiciones de transmitir la enfermedad. El haber encontrado gran número de portadores de vibriones entre los vacunados, se explica por haber vivido en regiones manifiestamente infectadas, a pesar de lo cual, el cólera no perjudicó a las tropas vacunadas.

El número total de vacunaciones hechas en el ejército austro-húngaro, se eleva a más de un millón, y se han obtenido las siguientes cifras de morbilidad y mortalidad:

Durante octubre y noviembre, en los cuerpos que operaron en Galitzia la morbilidad fué de 2 por 10.000 en los vacunados dos veces; 15 por 10.000 en los vacunados una vez, y 50 por 10.000 en los no vacunados.

En el tercer ejército se observó la siguiente mortalidad entre 2.167 casos de cólera diagnosticados bacteriológicamente: vacunados dos veces, 1 por 100; no vacunados, 29'3 por 100.

En el cuarto ejército, el número de atacados fué de 1 por 10.000 entre los vacunados dos veces; 3 por 10.000 entre los vacunados una vez, y 20 por 10.000 entre los no vacunados.

De 969 casos de cólera confirmados por examen bacteriológico, los vacunados dos veces tuvieron 15 defunciones por 100 atacados; los vacunados una vez 26 por 100, y los no vacunados 39 por 100.

A estas estadísticas no se las puede hacer la objeción de que los vacunados pertenecen a clases elevadas; unos y otros estaban sometidos al mismo régimen de vida.

Kaapp, en un trabajo *Sobre el valor de la vacunación anticólerica en campaña*, afirma que ésta ha dado excelentes resultados, y cita el hecho de que los no vacunados dieron un número de invadidos de 20 casos por 10.000 individuos, mientras que en los vacunados una vez dieron tres casos, y en los vacunados dos veces un solo caso (1).

El médico militar servio Dr. Pietrovitch ha publicado un estudio sobre los *Buenos efectos de la bacterioterapia específica del cólera en el curso de la campaña de Servia* (2). Dicho médico dice que trató con la vacuna cólerica durante 1914 en Valyevo 1.153 enfermos de escasa gravedad con éxito: 90 enfermos de media intensidad que se curaron, mientras que en 95 enfermos en el mismo grado y no tratados por la vacuna arrojaron una mortalidad del 9'4 por 100. Por último, 157 casos graves tratados con la vacuna dieron una defunción de 7, o sea el 14'4 por 100, mientras que la mortalidad en el mismo grupo de enfermos tratados por los medios usuales fué de 58 por 100.

El Dr. Dopter, al hablar en un interesante trabajo sobre la *Profilaxia del cólera en los ejércitos en campaña* (3), afirma que la profilaxia preventiva específica se realiza con la vacunación anticólerica.

(1) *Office International d'Hygiène publique*. Bulletin mensuel, tomo VII, fac. 8, pág. 1.345.—1915.

(2) *Office International d'Hygiène publique*. Bulletin mensuel, tomo VII, pág. 1.494.—1915.

(3) *Paris Medical*. Cinquième année, números 11 y 12, pág. 197.—1915.

Buiwid y Artz han experimentado recientemente (1) la vacuna anticolérica en las tropas austriacas en Cracovia, y afirman en un interesante trabajo que no es dudoso que la vacunación profiláctica da buenos resultados. Estos son tanto más apreciables por cuanto a las inoculaciones, por regla general, no acompañan efectos perjudiciales, aun cuando hayan sido practicadas en curso de una epidemia; es decir, sobre individuos que acaso están ya infectados sin ofrecer los primeros síntomas de la enfermedad.

Además, dichos autores dicen que la vacuna anticolérica, utilizada como curativa, ejerce una influencia favorable muy pronunciada sobre la marcha de la enfermedad y sobre la mortalidad, y que la vacunación, practicada en la fase negativa o aun sobre individuos que presenten las primeras manifestaciones del mal, no parece producir ninguna acción perjudicial.

El Dr. Simpson, en un artículo *El cólera y la guerra* (2), al hablar de las medidas profilácticas, insiste sobre todas en las inoculaciones preventivas.

\*  
\* \* \*

De todo lo expuesto en este ya larga exposición, resulta: 1.º Que la experimentación universal confirma cuanto afirmó Ferrán en 1885; por lo tanto, ante la amenaza del cólera debe recurrirse a la inmunización en masa de las poblaciones, sin que sean de temer perjuicios individuales o colectivos. 2.º Que el Laboratorio municipal de Madrid, estudiando experimentalmente la vacunación anticolérica en 1912, vacunando su personal y teniendo dispuestas millares de dosis de vacuna por si la enfermedad hubiera amenazado a la Capital, estuvo más acertado que los que combatieron la vacunación.

## INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA VACUNA PARA SU APLICACIÓN

### VACUNA COLÉRICA POLIVALENTE

Esta vacuna fué presentada por el Dr. C. Chicote en la Real Academia de Medicina de Madrid el día 1 de junio de 1912, y en el *Office International d'Hygiène publique* en la sesión del 5 de noviembre de 1912.

Es una mezcla de cultivos puros de varias razas de vírgula colérico, desarrollado en medio líquido, muerto por la acción del cloroformo.

La inyección de 2 c. c. de esta vacuna en el tejido conjuntivo de un cobaya de 300 gramos no produce alteración general ni local ostensible. La esterilidad del contenido de las ampollas está comprobada por siembra de varias de ellas en medios de cultivo aerobio y anaerobio.

La inyección al hombre sano de las dosis que más adelante se aconsejan, produce reacción local: dolor, tumefacción, enrojecimiento y calor; estos síntomas de

(1) *Office International d'Hygiène publique*. Bulletin mensuel, tomo VII, fasc. 12, pág. 2.055.—1915.

(2) *The Lancet*, 20 abril 1915.

inflamación aparecen con intensidad y extensión variable, según los individuos, tres horas después de practicar la inyección, y desaparecen espontáneamente en veinticuatro o cuarenta y ocho horas.

En algunos casos, los ganglios linfáticos de la axila o ingle correspondiente al sitio de la inyección, se ponen tumefactos y dolorosos; pero estos fenómenos no alcanzan gran intensidad ni persisten más de cuarenta y ocho horas.

Los fenómenos de reacción local suelen ir acompañados de otros de reacción general: insomnio la primera noche que sigue a la inyección, malestar general, inapetencia, y en algunos casos fiebre, que nunca ha excedido de 38°. Existen individuos especialmente susceptibles, que padecen vómitos, escalofríos, dolores abdominales y diarrea.

Estos fenómenos generales nunca persisten más de veinticuatro horas, y desaparecen sin necesidad de tratamiento.

Seis días después de la primera inyección se encuentran aglutininas y bacteriolisinas anticoléricas en el suero sanguíneo de las personas vacunadas.

La vacunación anticolérica se debe al doctor Jaime Ferrán, que en la epidemia de 1885 la descubrió, empleándola en grande escala y demostrando su utilidad.

Después fué estudiada por Haffkine en la India inglesa, donde recogió estadísticas más extensas que las de Ferrán, llegando a las mismas conclusiones: 1.<sup>a</sup> Que la inmunización profiláctica específica protege seguramente contra el cólera. 2.<sup>a</sup> Que dicha inmunización puede obtenerse sin peligro durante el curso de una fuerte epidemia. 3.<sup>a</sup> Que vacunando individuos durante el período de incubación del cólera, se puede detener su aparición o prolongar aquél.

La utilidad de la vacunación anticolérica se demostró igualmente durante las últimas guerras de los Balkanes, en los ejércitos búlgaro, rumano y griego. De las estadísticas hechas en Grecia (1) resulta que la morbilidad en los vacunados dos veces fué de 7 por 1.000; en los vacunados una vez de 42 por 1.000, y en los no vacunados 93 por 1.000.

La mortalidad fué: en los vacunados dos veces, 10'2 por 100 atacados; en los vacunados una vez, 12'2 por 100, y en los no vacunados, 27'5 por 100.

Estos resultados se han confirmado en el ejército austriaco durante la guerra actual, y en Servia se ha empleado la vacuna con excelentes resultados en el tratamiento del cólera (2).

Las siguientes reglas bastan para el empleo correcto de nuestra vacuna en la profilaxis del cólera:

Se practicarán tres inyecciones consecutivas en el tejido conjuntivo subcutáneo del brazo, nalga o espalda, con cinco o siete días de intervalo, a la dosis de 1 centímetro cúbico en la primera inyección, 2 c. c. en la segunda y 4 c. c. en la tercera.

Se utilizará la jeringuilla de cristal ordinaria, esterilizada por ebullición cada vez que se emplee, y se desinfectará con una gota de tintura de yodo el sitio en que se practique la punción.

Antes de abrir la ampolla que contiene la vacuna, se agitará fuertemente para emulsionar bien su contenido.

(1) *Office International d'Hygiène publique*. Año 1914, pág. 1.653.

(2) Dr. M. Petrovitch. *Académie de Médecine*. París 10 de agosto de 1915.

Si después de la inyección se produce elevación de temperatura superior a 38°, no se aumentará la dosis; en la siguiente se repetirá la anterior.

Nunca se repetirá la inyección hasta que hayan desaparecido los fenómenos reaccionales consecutivos a la anterior.

Si por cualquier circunstancia transcurrieran más de doce días después de una inyección y se deseara continuar la inmunización, se comenzará de nuevo, empleando la mitad de la primera dosis.

En los niños de diez a quince años, en las personas débiles y mujeres embarazadas, se empleará la mitad de las dosis indicadas; en los niños de dos a cinco años un tercio de la dosis.

No se inyectará a las personas que sufran enfermedad aguda; pero no hay inconveniente en inmunizar a enfermos crónicos, disminuyendo las dosis aconsejadas para los adultos sanos.

Cuando las vacunaciones se practiquen en plena epidemia, aconsejamos que durante los dos días que preceden y siguen a las inyecciones, se vigile la alimentación para que no se produzcan trastornos digestivos, y hasta será conveniente administrar, como medio profiláctico contra la diarrea, pequeñas dosis de opio y bismuto.

### VACUNA TIFICA POLIVALENTE Y COMBINADA

*SUMARIO: Ventajas de la vacuna polivalente y combinada.—Importancia de la procedencia de los gérmenes.—Preparación de la vacuna.—Experimentación del Dr. Mayoral.—Ventajas de los medios líquidos para cultivo.—La vacuna en la profilaxis y en la curación de la fiebre tifoidea.—Trabajos del Dr. Gadea en la provincia de Alicante; del Dr. Fontanalls en la Inclusa de Lérida; del Dr. Becares en la provincia de Orense; de los Doctores Fandiño, Montes, Rollán, González, Casas, Lenz, Riobo, Lanzas, Padín y Colmeiro durante la epidemia de Vigo.—Caso de vacunoterapia del Dr. Olano.—La vacunoterapia en Inglaterra.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

Recordarán los que tuvieron la bondad de escucharme (1) en la sesión con que terminaron las tareas del año anterior, que quedé en el uso de la palabra obligado por el escaso tiempo de que en aquélla pude disponer.

No debo ocultaros que he vacilado mucho antes de resolverme, después de pasados siete meses, a retrasar con mi intervención, aunque involuntariamente, otras seguramente más provechosas para la Academia.

Influía insistentemente en mi ánimo la persuasión de que, tratándose de un asunto que ha venido ya con un retraso enorme a la Academia, no sólo yo nada podía deciros que no fuera de vuestro dominio, sino que iba a ser causa de que la discusión de problemas más nuevos sufriesen aplazamiento, defraudándose así la expectación que no solamente existe por parte de los Académicos, sino por la de cuantos habitualmente asisten a estas sesiones públicas.

(1) Discurso. Sesión celebrada en 12 de febrero de 1916. Real Academia de Medicina.

Pero, por una parte, los cariñosos requerimientos de nuestro ilustre compañero el Dr. Pulido, y, de otra, el compromiso que adquirí en la última sesión, me obligan a continuar mi interrumpida tarea, no sin antes rogaros a todos me perdonéis, prometiéndooos a cambio de vuestra benevolente atención no abusar de ella.

El Dr. Pulido os hizo una interesante comunicación, en la que, con el espíritu de generosidad en que se orientan siempre sus apreciaciones de cosas y de personas y que tanto realza su saliente personalidad, tuvo la atención de citar encomiásticamente los modestos trabajos del Laboratorio municipal de Madrid, por lo que aprovecho esta solemne ocasión para testimoniarle mi profunda gratitud (1).

El Dr. Pulido habló elocuentemente acerca del actual estado de la vacunación contra la fiebre tifoidea en los principales pueblos cultos; después el Dr. Salazar, en dos sesiones, nos dió una magistral lección sobre problemas de inmunidad general y en especial de la fiebre tifoidea, que modestamente enunció como crítica científica de la vacunación antitífica en los momentos actuales; y, realmente, señores, aquí debió terminar la discusión si no hubiera sido porque los Doctores Pulido y Salazar, creyendo que yo podía aportar algo interesante, tuvieron la atención, que yo les agradecí y agradezco sinceramente, de aludirme en sus discursos en forma que mi silencio hubiera aparecido como descortesía.

Voy, pues, a entreteneros unos minutos, no sin antes confesaros para que no os déis a engaño, que mi aportación, como mía, es muy modesta, y de ello os voy a convencer inmediatamente.

\*  
\* \*  
\*

No con el propósito de entablar competencias, sino con el de deducir del Laboratorio que dirijo la mayor utilidad posible para el vecindario de Madrid—estimando que al hacerlo no hago más que cumplir un deber—, pensé hace años en la posibilidad de que preparásemos una vacuna antitífica que debería ofrecer, en nuestra opinión, las ventajas de ser polivalente y mixta o combinada; polivalente por el hecho de que en su preparación entrasen varias razas de bacilos Eberth, y mixta o combinada porque a ellas acompañasen los paratíficos A y B. Se ve, pues, que en el Laboratorio municipal de Madrid nos hemos anticipado a lo que hoy constituye la actualidad en cuestiones de vacunación antitífica, que estriba precisamente en la vacunación mixta o combinada, una vez adquirido el convencimiento de que la vacuna triple no ofrece más inconvenientes que la única, con la ventaja de que puede resolver el problema de las infecciones tíficas.

(1) De su parte, el Laboratorio municipal de Madrid, que dirige tan admirablemente el Dr. Chicote, cuya influencia en la evolución de la Sanidad municipal de España toda no es bastante conocida, ni será nunca debidamente premiada, con fecha 26 de octubre de 1912 comunicó al Sr. Alcalde Presidente que desde diciembre de 1911, con motivo del recrudecimiento que se observó en la epidemia de fiebre tifoidea, se había venido ocupando de la preparación de una vacuna antitífica; que esta vacuna, independientemente de la experimentación en los cobayas, se había ensayado en personal de su mismo Laboratorio que a ella se había sometido, y que comprobada la inofensividad de dicha vacuna y su eficacia, el Laboratorio podía poner a disposición del vecindario cuanta hiciera falta para las necesidades del mismo. Esta vacuna es polivalente, esterilizada por el cloroformo; y luego de haber el Laboratorio estudiado sus efectos y después de meditadas y plausibles observaciones, redactó una comunicación que tuve el honor de presentar al *Office International d'Hygiène*, en su reunión de otoño de 1913, preparando así el ánimo general de esta brillante Institución para que se pusiera dicho tema a la orden del día en la reunión que celebró en la primavera de 1914; nota que mereció justas y generales alabanzas, realzando con ello una vez más el buen crédito que ya goza allí dicho Laboratorio por su celo y su laboriosidad.—Dr. Pulido, *Discurso de la Real Academia de Medicina*.

Los primeros trabajos de preparación de esta vacuna antitífica se emprendieron en diciembre de 1911.

Para preparar la vacuna del Laboratorio municipal de Madrid se utilizaron y utilizan bacilos tíficos aislados de la sangre y de deyecciones de enfermos de la sala que en el Hospital provincial tiene el Dr. Marañón — al que testimonio nuestro agradecimiento por habernos autorizado para ello —, y de bacilos paratíficos A y B, aislados, también, de enfermos de Madrid.

Estando esta vacuna dedicada exclusivamente a servir las necesidades del vecindario de esta Capital, la procedencia de la raza de bacilos era, como sabéis mejor que yo, de extrema importancia.

No puede, pues, referirse al Laboratorio municipal de Madrid, cuanto dijo en su disertación el Dr. Salazar censurando haber visto en algún Laboratorio español preparar vacuna polivalente con gérmenes traídos de Praga y de algunos otros Laboratorios de Francia y Alemania. Seguramente, su crítica es justa, pero debo hacer constar que nada se adelanta en realidad con la observancia fiel de principio científico tan razonable, si por los médicos se emplean vacunas extranjeras de preferencia a las españolas, y si cuando hay que usar vacuna antitífica en esta provincia, se utiliza la preparada en Valencia.

Rogándoos me perdonéis esta digresión, os diré que una vez en posesión de los cultivos de bacilos en el necesario estado de pureza, la preparación de la vacuna, tal como en el Laboratorio se practica, es sencillísima. Yo voy a deciros, en pocas palabras y sin reserva de ninguna clase, cómo la preparamos.

Cada variedad de bacilo tífico y paratífico se siembra en un matraz de 300 centímetros cúbicos de capacidad que contiene 100 c. c. de caldo aerobio, y en otro igual que contiene también 100 c. c. de caldo anaerobio. Estos matraces se dejan en la estufa durante veinticuatro horas a 37°; se comprueba la pureza de cada cultivo y se agrega a cada matraz aerobio 8 décimas de centímetro cúbico de cloroformo, y a cada matraz anaerobio 4 de fenol para evitar el inconveniente de que aquél disuelva parte de la capa grasa aisladora. Se agita, y pasadas veinticuatro horas, se comprueba la muerte de los bacilos, se mezcla el contenido de todos los matraces, se determina la toxicidad de la vacuna, el número de gérmenes, y se reparte en ampollas que se calientan a 55° durante treinta minutos en baño de agua eosinada, práctica que permite separar las ampollas imperfectamente cerradas, distinguiéndolas fácilmente por la coloración más o menos rojiza que adquiere su contenido.

La vacuna del Laboratorio municipal contiene 250 millones de gérmenes por centímetro cúbico, e inyectada a la dosis de 2 c. c. en el tejido subcutáneo de un cobaya de 250 gramos, no provoca en él alteración ostensible.

El Dr. Mayoral, de nuestro Laboratorio, ensayando la vacuna, se inyectó 0·5, 1, 2 y 3 c. c. con siete días de intervalo; la víspera de la cuarta inyección, el suero de la sangre aglutinó el bacilo tífico al 1 por 300, pero no al 1 por 500; diez días después de la cuarta inyección el suero de sangre aglutinó al 1 por 500 al mismo bacilo; hechos que después se comprobaron con el suero de sangre de diversos facultativos del Laboratorio sometidos gustosos al ensayo de la vacuna.

El mismo suero mezclado al 1 por 20 de cultivo tífico e inyectado en el peritoneo de cinco cobayas, los salvó de la muerte; pero otros cinco animales a los que

se inyectó igual cantidad de cultivo y suero de persona sana, murieron; el suero fijó el complemento en presencia de antígeno tífico.

Estas experiencias se realizaron en agosto y septiembre de 1912 y se hicieron públicas en noviembre del mismo año, en cuyo momento se entregó la vacuna a la clínica.

De lo expuesto anteriormente se desprende, que la vacuna que preparamos en el Laboratorio municipal de Madrid, es, como ya anticipamos, polivalente y combinada, obtenida por mezcla de cultivos puros en medio líquido, en aerobiosis y anaerobiosis, de diversas razas o variedades bacterianas de bacilos tíficos y paratíficos, muertos por la acción del cloroformo y ácido fénico y una temperatura máxima de 55°.

Hemos preferido el medio líquido, que además nos permite cultivar en anaerobiosis, porque la química biológica no ha podido todavía explicarnos si para la eficacia de las vacunas tiene influencia alguna la constitución de los medios de cultivo; y dentro de este desconocimiento de problema tan difícil, nos ha parecido que no debía prescindirse de las toxinas difusibles en los medios de cultivo líquido, como producto de la vida de los bacilos, de las sustancias tóxicas de naturaleza alcaloidea que también intervienen en la patogenia de la enfermedad, ni de los cuerpos microbianos, pues para proceder en contrario no existe fundamento científico que yo conozca.

No puede dudarse que el desarrollo de las bacterias en medio líquido imita mejor que el desarrollo en medio sólido las condiciones de su vida parásita.

Además, si los bacilos pueden vivir en aero y anaerobiosis, precisa obtenerlos en cada una de estas formas, pues no sabemos cuál adopta cuando ejerce su acción patógena y sí conocemos cambios de composición que se originan según el modo de vida del microbio. Repetidas veces hemos observado que cultivos obtenidos con la misma bacteria toman o no el Gram, según que se haya desarrollado de una manera o de otra, y esta propiedad de teñirse o no, es indudable que depende estrictamente de la composición química del microbio.

Por otra parte, diré que, *teóricamente*, podrá ser cierta la apreciación de que los medios líquidos suman a la proteína de las bacterias elementos extraños (peptonas) que, al ser inyectados con las vacunas, representan otras tantas sustancias extrañas al organismo que ocasionarían quizá fenómenos reaccionales locales y generales más intensos que las vacunas preparadas con gérmenes cultivados en medios sólidos y emulsionados en agua fisiológica. Pero lo cierto es, Sres. Académicos, que actualmente se inyectan deuteroalbumosas o albumosas secundarias de Kuhne, y albúminas de distinto origen, según los recientes trabajos de Lucksch, Petrovich y Kraus, en el tratamiento de varias enfermedades infecciosas, incluso en la fiebre tifoidea, con beneficio para los enfermos; y que el resultado de nuestra práctica no comprueba aquella suposición, puesto que los muchos millares de ampollas de esta vacuna tífica que hemos preparado en medio de cultivo líquido y de otras varias (estafilocócica, gonocócica, etc.) que preparamos de la misma manera y que son utilizadas a diario por la clase médica, nunca han provocado ni fenómenos reaccionales intensos, ni graves trastornos, siempre que se utilizan, claro es, en la forma recomendada y en personas no sujetas a contraindicación.

Debemos, pues, a nuestro juicio, preparar las vacunas con *todo* lo que el ger-

men es capaz de producir y emplear él mismo en todas las formas en que pueda vivir, sin sustraer nada a los cultivos con el pretexto de privarles de substancias perjudiciales o inútiles para la vacunación. Y a propósito de esto, diré que el trabajo que publicó Mr. Vincent en 20 de abril de 1915, titulado *La vacunación experimental contra el cólera por la vacuna esterilizada por el éter, en la Revista de Higiene y de policía sanitaria de París*, me sugirió la idea de realizar un trabajo de comprobación, que, apremios de tiempo y exceso de labor no nos han permitido



Laboratorio —Edificio auxiliar.

acabar. Mr. Vincent dice: «cuando se trata la vacuna por el éter y se abandona a sí misma la emulsión, ésta se disocia en dos capas: una superior, blanca, muy coherente, rica en substancias grasas o lipoides extraídas del cuerpo bacilar, y otra, la inferior, que constituye la verdadera vacuna, privada de productos tóxicos inútiles y que no contienen ningún poder inmunígeno».

Yo he pretendido comprobar si en la vacuna tífica esto resultaba cierto, y para averiguarlo se sembraron diez tubos de agar inclinado, en los cuales no existía agua de condensación en la parte inferior, con cinco razas de bacilos tíficos.

A las cuarenta y ocho horas de cultivo a 37°, se añadió a cada tubo 5 c. c. de éter; se raspó la superficie del cultivo, y bacilos y éter se vertieron en un frasco. Se volvió a añadir 5 c. c. de éter, se agitó bien para lavar perfectamente la superficie del medio de cultivo, y se mezclaron en el líquido anterior.

Se agitó bien el frasco, que contenía perlas de vidrio para triturar los bacilos.

Después de tres días de maceración se filtró el éter dos veces sobre papel, quedando incoloro y transparente. El éter filtrado se recogió en un matraz Erlenmeyer que contenía 80 c. c. de disolución fisiológica con 0'5 de fenol, y se agitó: el agua adquirió un aspecto opalino. Se dejó el matraz a la temperatura ordinaria hasta que se evaporó todo el éter.

Con el agua que contenía las substancias que disolvió el éter, se inmunizaron tres conejos ordinarios de 1.500 a 2.000 gramos de peso, de los que murieron dos.



antes de poderlos sangrar; sangrado el conejo que quedaba vivo, se pudo apreciar que el suero de la sangre aglutinaba el bacilo tífico al 1 por 500, pero no al 1 por 2.000, y fijaba la alexina en presencia de emulsiones de bacilo tífico.

Estos hechos, aunque no sean apreciados como concluyentes, demuestran que no es conveniente, como decíamos antes, privar de nada a los cultivos, pues al beneficio no bien demostrado de suprimir substancias perjudiciales o inútiles para la vacunación, se opone el hecho real de disminuir innecesariamente el poder inmunígeno de la vacuna.

Asimismo tampoco tenemos por qué arrepentirnos del empleo del cloroformo para esterilizar la vacuna tífica y otras, agradeciendo al Dr. Salazar que afirmase en su elocuente disertación haber apreciado que la empleada en Vigo, según pudo personalmente comprobar, dió bastantes buenos resultados. El cloroformo no destruye las diastasas ni los albuminoides más alterables, como la hemoglobina; y, por otra parte, la temperatura de 55° durante media hora, son tiempo y temperatura suficientes que ni disminuye su poder inmunizante, ni influyen en el aumento de reacción local. Por otra parte, el empleo del ácido fénico para los cultivos en anaerobiosis está, como ya expliqué, perfectamente justificado.

\*  
\* \*

La vacuna tífica del Laboratorio municipal de Madrid se ha utilizado en forma que nos permite exponer a la consideración de la Academia una estadística de relativa importancia numérica, pero de innegable importancia bajo otros diversos aspectos: no debiendo olvidarse entre ellos la labor que supone vacunar en el elemento civil, empresa algo más ardua que las vacunaciones hechas en el elemento militar, sumiso siempre al mandato del superior. Vosotros, los Médicos, seguramente apreciaréis mejor que nadie y de manera justa, el valor real y efectivo de la labor realizada por vuestros compañeros, al aplicar a millares de personas la vacuna tífica; mucho más, recordando que la inmunización requiere cuatro inyecciones que tienen, sin poderlo evitar, en tensión diaria durante unos veinte días al interesado.

Prescindiendo de entreteneros con la relación de hechos aislados, me limitaré sólo a consignar los datos relativos al empleo colectivo de nuestra vacuna, no sólo como profiláctica, sino como curativa, y que han llegado a mi conocimiento.

En el año de 1913, el Sr. Inspector provincial de Alicante, Dr. Gadea Pro, se sirvió de nuestra vacuna en la epidemia tífica de la ciudad de Villena.

Esta epidemia comenzó el 6 de julio de dicho año y terminó en 27 de noviembre, registrándose en este espacio de tiempo 73 invasiones y 10 defunciones. Los casos para cada forma de la enfermedad fueron, según el Dr. Gadea, 39 de forma ordinaria; ninguno de forma atáxica; 12 de forma adinámica; 2 de forma ataxoadinámica y 20 de forma hiperpirética; todos ellos de diagnóstico aseverado, cuando menos, por dos médicos, y confirmado por el hemo-cultivo aquellas veces que la observación clínica dió lugar a dudas muy racionales.

El Dr. Gadea afirma que las vacunas empleadas en 25 enfermos sujetos a la vacunoterapia, fueron: autovacunas en 3, en 2 autovacunas y vacuna nuestra, y en los 20 restantes sólo vacuna de nuestra procedencia. Y ya al llegar a este extremo

me permitiréis que deje la palabra al Dr. Gadea, leyendo aquella parte de su escrito que es oportuna a mi comunicación:

«En cuanto a las dosis empleadas— dice el Dr. Gadea—, se ha seguido en la mayoría de los casos la técnica de Chantemesse, poniendo a los adultos 1 c. c. en la primera inyección, a los cinco días  $\frac{1}{2}$  c. c., y si la defervescencia no era completa  $\frac{1}{4}$  a los otros cinco días. A los niños se les ha inyectado: primero, un millón de bacilos por cada kilogramo de peso; a los cinco días medio millón, y a los otros cinco días un cuarto de millón.

Se han puesto inyecciones a dosis creciente a los números 57, 58, 63, 64, 67 y 73, empezando por inyecciones de 5 a 10 millones, según se trataba de un niño o de un adulto; aumentando la dosis de 5 en 5 o de 10 en 10 millones de bacilos, hasta llegar a la defervescencia.

Si en casos sucesivos se obtuvieren los mismos resultados, absolutos y proporcionales que en las pocas unidades observadas, nos atreveríamos a sentar como principio *que la vacunoterapia debe emplearse, sea cual fuere el período en que se encuentre la enfermedad*. Buen resultado se ha obtenido con ella, empleada en los números 48 y 63, a los diez y ocho y veinte días de enfermedad, respectivamente.

Empleándola en los primeros días se han obtenido verdaderas yugulaciones en los números 52, 55, 56, 65 y 73, que sólo necesitaron una inyección los dos primeros y dos los demás.

Fueron vacunados por segunda vez los recaídos números 47, 53 y 54, así como también los números 56 y 67 por lo prolongado del ciclo térmico recorrido; en ninguno de estos enfermos se observaron fenómenos anafiláxicos, a pesar de que entre una y otra vacunación siempre medió un plazo mayor de doce días.

En cuanto a los resultados de la vacunoterapia, los números no pueden ser más elocuentes.

Trátase de formas graves o de formas corrientes u ordinarias, siempre se ha observado en los 28 vacunados la atenuación primero y la desaparición después del estado tifoide (excepción del núm. 68): el enfermo se despeja y entra en la vida de relación dándose cuenta de cuanto le rodea; las temperaturas descienden, la diarrea disminuye, la boca se humedece y la lengua adquiere su flexibilidad.

Entre los 48 casos no vacunados, se registraron 8 defunciones; entre 25 vacunados, sólo 2.

De 7 hiperpiréticos no vacunados, fallecieron 5; entre 13 hiperpiréticos vacunados, no hubo ninguna defunción.

Entre 48 no vacunados, hubo 10 reinfecciones o recaídas; entre 25 vacunados, sólo hubo 3.

La vacunoterapia, aplicada en la forma y dosis ya expuesta, no ha sido causa de ninguna complicación de la cual se pueda deducir contraindicación alguna para en lo sucesivo, pues a pesar de lo que algunos habían indicado, ha producido su acción bienhechora en los números 63 y 67, que tuvieron enterorragias en el curso de la enfermedad.

De todo lo expuesto, se deducen las siguientes conclusiones:

Primera. La epidemia de fiebre tifoidea ocurrida en la ciudad de Villena, ha durado tres meses y veinte días.

Segunda. Las invasiones han sido en número de 73, y ninguna ha ocurrido en el campo.

Tercera. El sexo no ha tenido influencia etiológica.

Cuarta. El número mayor de invadidos (19) se hallaba comprendido entre cinco y diez años de edad.

Quinta. Se ha comprobado que el período de incubación puede llegar a treinta y cinco días.

Sexta. Entre las formas graves, la hiperpirética ha sido la que más casos ha proporcionado.

Séptima. Que de los 73 invadidos, en 25 se ha empleado la vacunoterapia.

Octava. Que las dosis empleadas han obrado de un modo igualmente favorable, hayan sido crecientes o decrecientes.

Novena. Que la vacunoterapia puede emplearse favorablemente en cualquier período de la enfermedad.

Décima. Que no se producen fenómenos anafiláxicos cuando hay que usar la vacuna en dos períodos diferentes de un mismo invadido.

Undécima. El estado tifoide del enfermo desaparece o disminuye notablemente a las veinticuatro horas de empleada la vacunoterapia.

Duodécima. La mortalidad ha sido para los no vacunados de 16'66 por 100; para los vacunados, el 8 por 100. La mortalidad entre hiperpiréticos no vacunados fué de 71'45 por 100, y de 0 por 100 entre los vacunados.

Décimatercera. Las recaídas o reinfecciones fueron el 20'83 por 100 para los no vacunados, y de 23 para los vacunados.

Décimacuarta. No se ha comprobado contraindicación alguna de la vacunoterapia.

El mismo Dr. Gadea dice que la vacunación contra la fiebre tifoidea la empleó en las proximidades de Alicante en febrero de 1913; que desde dicha fecha hasta 1 de enero de 1914, se vacunaron 292 varones y 186 hembras; y que de los datos muy escrupulosamente reunidos y de sus personales observaciones, se deduce:

1.º Que la vacuna antitífica empleada como tratamiento en los casos reputados clínicamente como fiebre tifoidea, y comenzada la inoculación antes de los ocho días subsiguientes a la terminación del período prodrómico; es decir, en el primero de la enfermedad, a los cinco días después de la primera inyección disminuye la taquicardia y la temperatura no rebasa la de los primeros días, disminuyendo generalmente en dos o cuatro décimas con relación a la de aquéllos, no empleando balneación ni antitérmicos y sólo algún laxante y antisépticos intestinales.

2.º La remisión matinal se ha manifestado intensamente después de la segunda inyección; la remisión vespertina alcanza regularmente de uno a dos grados.

3.º Los síntomas todos a partir de aquélla, aparecen con menor intensidad, y es positivamente notable la reducción del número de defunciones.

En los inoculados, unos en comunicación continua con los tíficos, otros habitando en localidades epidemiadas y otros para marchar a Casablanca, Alcazarquivir y Larache, no se ha dado un solo caso de fiebre tifoidea.

Resumiendo, el Dr. Gadea opina:

1.º Que se debe organizar una activa lucha contra la infección tífica, utilizando la vacunación preventiva.

2.º Que no sólo es conveniente recomendar su empleo, sino decretarla como obligatoria cuando ocurran pluralidad de casos y el número de los fallecidos por aquella infección excediera de un tanto por mil (que debiera fijarse teniendo presente estadísticas) del total de las defunciones.

3.º El temor remoto que pudiera abrigarse es la excitación de algún estado o función supersensible de ciertos individuos; pero hasta ahora no se ha presentado a pesar de la multitud de casos en que se ha utilizado la vacuna; y

4.º Conviene seguir estudiando la acción terapéutica de aquélla.

En 1914, el tantas veces citado Dr. Gadea, entusiasta propagandista de la vacunación anti-tífica, logró un total de 332 vacunaciones en los pueblos de Alicante, Orcheta, Gallosa de Segura, huerta de Orihuela, Catral, Rafal, Sella, Onil, Castilla, Castells y Novelda, condensando sus observaciones de la siguiente manera:

«*Reacción local.*—En todos, muy acentuada en cinco casos, presentóse en la tercera inyección una zona extensa erimatososa y pruriginosa.

*Reacción general.*—Primera inyección. En todos los casos se ha observado, no habiendo excedido de cuarenta y ocho horas de duración en los intensos, siendo de veinticuatro horas el término medio; sin presentarse trastorno alguno de gravedad y sólo de alarma en pocos casos, por el gran quebrantamiento general. De ordinario, la temperatura se eleva desde una décima a grado y medio, con cefalalgia y ligeras molestias que desaparecen en menos de veinticuatro horas.

Segunda inyección. Es la que más sienten; la temperatura suele llegar a los 39 y 40º.

Tercera inyección. La reacción y las molestias son menores.

Cuarta inyección. La temperatura no suele rebasar los 38º, pero en algunos casos llegó a 40º.

Se ha observado que los niños de cuatro a diez años toleran muy bien la vacunación, siendo poco sensibles el aumento térmico y las molestias generales.

*Observaciones.*—En Orcheta, donde existió una intensa y pertinaz epidemia tífica, sólo la padeció, de los vacunados, una niña de nueve años; la forma fué benigna y curó rápidamente.»

El Dr. Gadea también afirma haber utilizado la vacuna para el tratamiento de muchos tíficos con resultados admirables, palabras suyas; no sólo las observaciones de ilustrados compañeros de los pueblos, sino las suyas, dice que le obligan a declarar que con la vacuna ha obtenido en todos los casos tan notables y rápidas curaciones, que hace tiempo la emplea como único tratamiento, ayudado de los necesarios cuidados de higiene y la oportuna intervención, cuando los síntomas lo demandan. El Dr. Gadea dice haber tratado en el Hospital provincial 12 casos durante el año último, de los que algunos fueron de una extraordinaria virulencia, habiéndose conseguido la curación en todos.

«Médicos de Alicante, en vista de dichos resultados, comienzan a emplearla, y recientemente una joven de veintidós años, tratada por el Sr. Rico, fué un caso notabilísimo y positivo para proclamar la evidente bondad de la vacuna del Laboratorio municipal de Madrid como medio excelente en el tratamiento de las infecciones eberthianas; habla el Dr. Gadea.

El Dr. Fontanalls y Araujo, Médico de la Casa provincial de Maternidad, Inclusa de Lérida, tiene publicado un interesante trabajo que presentó en el primer Congreso español de Pediatría celebrado en Palma de Mallorca en abril de 1914,

que titula: *Primeras vacunaciones antitifoídicas colectivas en la infancia practicadas en España.*

Después de hacer en dicho trabajo un detenido estudio de las vacunas tíficas en uso, decidióse a utilizar la nuestra en un total de 174 niños. El Dr. Fotanalls afirma «que el empleo de la vacuna preventiva polivalente del Dr. Chicote, que se ha utilizado en la inmunización contra la fiebre tifoidea de la población del Asilo-Inclusa de Lérida, ha resultado inofensiva y poco molesta. Teniendo en cuenta que los primeros ensayos demostraron gran resistencia en los niños respecto a la dosis de la vacuna, hemos administrado la cantidad señalada a los adultos, siendo magníficamente tolerada.»

El Dr. Becares, Inspector provincial de Sanidad de la provincia de Orense, ha tenido también la bondad de utilizar nuestra vacuna tífica en localidades epidemizadas, afirmando que con admirable resultado y que después de una larga serie de observaciones, puede hacerlo también respecto a su valor como curativa.

Los pueblos en que la ha empleado, son: Trasmiras, Blancas, San Amaro, Rioseiras, Beade, Lobera, Allariz y Orense, con un total de 607 vacunaciones.

El Dr. Becares, dice: «De los 607 vacunados, fué negativa toda reacción en 129; positiva y local en 348, y general en 130.

*Reacción negativa.*—129 individuos no sufrieron alteración de ningún género después de la inoculación, y continuaron dedicándose a sus habituales ocupaciones.

Más de la mitad de los vacunados sufrieron algunas manifestaciones reaccionarias en el sitio y en las inmediaciones de la inyección: tumefacción dolorosa, irradiaciones del dolor a las partes inmediatas, sensación de calor vivo en la parte, rubefacción extendida a una zona de unos cinco centímetros de diámetro, todo ello acompañado de dificultad y dolor en los movimientos. Estos fenómenos reaccionales se presentaron de preferencia en los inoculados en las regiones glúteas e interestapular y fueron muy raros en los inyectados en las deltoideas.

La duración de estos accidentes osciló entre treinta y seis y setenta y dos horas, desapareciendo después sin reliquia de ningún género.

*Reacción general.*—Se presentó en una quinta parte de los vacunados y consistió en malestar general, escalofríos, elevación variable de la temperatura de varias décimas a un grado, aunque en siete individuos la temperatura subió a 38°,7, y ligera cefalalgia.

Estos fenómenos, cuya duración fué de unas cuarenta a cuarenta y seis horas, se presentaron preferentemente en los inoculados en las regiones glútea y anterolateral del abdomen.

De los 607 vacunados en las localidades que se citan, 52 sufrieron la enfermedad cuando habían recibido la cuarta dosis de la vacuna y a los pocos días de ésta. Estos sujetos, que no se encontraban todavía inmunizados, pero que indudablemente tenían ya en su sangre anticuerpos defensivos, padecieron una fiebre tifoidea muy atenuada, con escaso aparato sintomático, pequeña fiebre (38°,5), ligerísima cefalalgia, muy poco meteorismo, sin diarrea, manchas rosadas, etc., etc., curando sin el menor accidente entre los catorce y veinte días.

Los 555 vacunados restantes no sufrieron la menor alteración, a pesar de que muchos de ellos estuvieron asistiendo enfermos graves y sometidos a la influencia del contagio.»

El Dr. Becares dice haber tenido ocasión de emplear nuestra vacuna antitífica como recurso curativo y con un admirable resultado en la mayoría de los casos.

Según el Dr. Becares, el *efecto de las inyecciones de vacuna antitífica* varían según el período en que se encuentre la enfermedad.

\*Si el proceso infectivo—dice el Dr. Becares— se halla *en el período de invasión*, la vacuna antitífica da lugar a una más rápida evolución; pocas manifestaciones sintomáticas, ligera fiebre, sin complicaciones, produciéndose la curación entre los diez y nueve y los treinta días. La mortalidad observada en estos casos fué de 1'50 por 100.

Si la enfermedad se encuentra *en el período de estado*, la evolución sigue con lentitud, las manifestaciones se atenúan a partir de la segunda inyección, son excepcionales las complicaciones, y la duración total del proceso varía entre veinticinco y cuarenta y dos días. La mortalidad en estos casos ha sido de un 3 por 100.

Sea cualquiera el período de la enfermedad en que se inyecte la vacuna, y más si la dosis es masiva, *siguen a la inyección fenómenos reaccionales violentos*, como brusca elevación de la temperatura, mayor quebrantamiento y postración, que contrastan con la pequeña cefalalgia y despejo intelectual del enfermo, y que después de unas diez y ocho horas de duración se van atenuando para dar lugar a un estado de tranquilidad y bienestar del sujeto, que continúa su enfermedad con la evolución correspondiente a las formas que anteriormente se han descrito.

*Evolución de la fiebre tifoidea en los no vacunados.*—En los enfermos no vacunados (76), aunque sometidos al tratamiento balneoterápico y de medicación corriente, la enfermedad sigue siempre su larga evolución con graves manifestaciones sintomáticas; fiebre alta de 39° a 40°,2, gran adinamia en unos casos, fenómenos atáxicos en otros, delirio violento, diarrea profusa, manchas rosadas características y frecuentes complicaciones, hemorragia o perforación intestinal, miocarditis sobreaguda con colapso cardíaco y una mortalidad de 14 por 100, cuando menos.

En los enfermos no vacunados, el Dr. Becares observó cuatro recaídas, no presentándose ninguna en los vacunados, y como consecuencia de sus observaciones llega en un interesante trabajo a las siguientes conclusiones:

Primera. Que la vacuna antitífica del Dr. Chicote es de una inocuidad absoluta.

Segunda. Que es de una eficacia positiva y real empleada como medio preventivo contra la fiebre tifoidea.

Tercera. Que de hecho produce inmunidad después de inoculada la dosis correspondiente, y que aunque no puede precisarse la duración de este estado, la observación permite asegurar que al menos debe ser de dos años, plazo en que hemos podido comprobarlo en nuestros vacunados.

Cuarta. Que conviene seguir la técnica recomendada haciendo la inyección en la región deltoidea.

Quinta. Que son poco frecuentes y menos importantes los fenómenos reaccionales.

Sexta. Que no hay ningún peligro en inyectarla, aun cuando el sujeto se halle en el estado prodrómico del mal.

Séptima. Que puede y debe emplearse como recurso curativo en el tratamiento de las infecciones tifoideas.

Octava. Que su eficacia en estos casos es tanto mayor cuanto más al principio de los accidentes se haga la inoculación.

Novena. Que son preferibles las inyecciones masivas (dos dosis y cuatro días de intervalo) a las inoculaciones espaciadas y crecientes.

Décima. Que en la mayoría de los casos la inyección de vacuna antitífica en los estados tifoideos modifica favorablemente su evolución, y que lejos de facilitar las complicaciones, las disminuye o las suprime.

Undécima. Que la vacunoterapia en la fiebre tifoidea es un procedimiento eficaz, racional y científico, que merece ocupar un puesto preferente en el tratamiento de la enfermedad que nos ocupa.»

Todos cuantos me escuchan recordarán la epidemia de Vigo, ocurrida en agosto de 1914; a esta población, y a petición insistente de su Ayuntamiento, enviáronse 3.650 ampollas de 1 c. c. Ya el Dr. Salazar, en su disertación, hubo de decirnos que en aquella población se utilizaron vacunas nacionales y extranjeras, y esto, sumado a otras circunstancias que no son del caso, deja comprender la dificultad con que se luchó para hacer un estudio perfecto. Sin embargo, yo, gracias al interés, nunca bastante agradecido, de mi compañero el Director del Laboratorio municipal de Vigo Dr. Casas, puedo disponer de algunos datos proporcionados por Médicos de aquella localidad.

El Dr. Fandiño empleó la vacuna como curativa, observando reacción local variable y general en algunos casos; no observó ningún caso de anafilaxia, y, según afirmación suya, consiguió la curación en todos los casos.

El Dr. Montes utilizó la vacuna como preventiva, observando reacciones locales y generales en algunos casos; asimismo la empleó como curativa, sin que consigne explícitamente el resultado conseguido.

El Dr. Rollán la empleó como preventiva, sin haber observado nada que pudiera aconsejar su empleo; y el Dr. Calviño dice que de 200 que inoculó, ninguno padeció el tifus.

El Dr. González manifiesta que observó reacción local y general algunas veces moderadas, que no advirtió ningún caso de anafilaxia y que ninguno de sus inyectados padeció fiebre tifoidea. Además, ha empleado la vacuna como curativa, apreciando reacciones locales moderadas y generales poco apreciables, con resultados satisfactorios en los casos tratados, y más rápida convalecencia de los tíficos vacunados.

El Dr. Casas empleó la vacuna en unas 500 personas, no observando nunca reacción local en la primera inyección y sí en las demás, advertidas de dos a cuatro horas después de la inyección, observándose que la reacción local se hallaba en razón inversa de la general, siempre intensa en algunos casos pasadas seis o doce horas de la inyección. No observó ningún caso de anafilaxia. Asimismo afirma el Doctor Casas, que ninguno de los inmunizados sufrió la fiebre tifoidea, a pesar de la gravedad de la epidemia. También empleó la vacuna como curativa en algunos casos, observando reacciones locales poco intensas, así como reacción general que se presentaba más pronto que en los atacados, obteniendo buenos resultados.

El Dr. Casas hace constar que los niños soportan mejor la vacuna que los adultos.

El Dr. Lenz sólo empleó la vacuna del Laboratorio de Madrid como curativa,

observando la aparición de reacción local no muy intensa, cuando más tarde a las diez horas, durando cuarenta y ocho, así como reacción general poco intensa y duradera, con disminución notable de temperatura en algunos casos; no observó caso de anafilaxia, pudiendo apreciar que en todos sus enfermos fué más rápida la convalecencia.

El Dr. Fernández Iglesias utilizó la vacuna como preventiva y curativa, con resultados semejantes a los consignados, haciendo constar que consiguió la curación en un caso muy grave y siempre obtuvo buen resultado curativo.

El Dr. Riobo dice haber vacunado 372 personas; en varias observó reacción local, intensa en un 10 por 100, que se presentaba en las primeras veinticuatro horas, durando en la mayoría tres días. En la casi totalidad observó reacción general, que aparecía de veinticuatro a treinta y seis horas después de la inyección y en algunas antes; en tres, la temperatura osciló entre 39 y 39  $\frac{1}{2}$  grados. No observó ningún caso anafiláctico. Dice que obtuvo excelentes resultados, pues durante la epidemia sólo tuvo siete atacados de fiebre y éstos en forma benigna.

Aplicada como curativa, observó reacciones locales y generales poco intensas y duraderas manifestando que consiguió resultados sorprendentes.

El Dr. Lanzas empleó también la vacuna como profiláctica y curativa, haciendo observaciones semejantes a las de sus compañeros, y manifestando que atribuye a ella muchas de las curaciones.

Otro tanto afirma el Dr. Padín, que asimismo utilizó la vacuna como preventiva durante la epidemia de Vigo, sin que ninguno de los inoculados llegase a padecer fiebre tifoidea; afirma que empleó la vacuna como curativa en sus enfermos, no perdiendo ninguno de los vacunados a pesar de ser varios gravísimos; que inyectó en todos los septenarios, y con complicaciones cerebrales, broncopneumónicas, hemorrágicas, etc., apreciando una mejoría rápida, y sorprendiéndole éxitos que de ningún modo esperaba.

Por último, el Dr. Colmeiro, con residencia en Vigo, como los anteriormente citados, aplicó a 300 personas la vacuna como profiláctica, observó reacciones locales bien definidas, muy intensa en uno, y asimismo reacciones generales en algunos, con temperatura máxima de 38°, advirtiéndose en la mayoría solamente un pasajero malestar general. No tuvo un sólo caso de anafilaxia. El Dr. Colmeiro cita lo siguiente en apoyo del éxito de la vacuna como profiláctica, ocurrido en una familia compuesta de cuatro hermanos; al enfermar el primero aconsejó la vacunación de los otros, de los que dos se negaron y cayeron enfermos, salvándose el cuarto, vacunado, muy a pesar de que fué el que cuidó a sus tres hermanos. El mismo doctor Colmeiro empleó nuestra vacuna como curativa en 46 enfermos, de los que no murió ninguno, pudiendo apreciar que la enfermedad se acorta y que la convalecencia es mucho más rápida, solo hecho que en su opinión hace necesaria la vacuna en el tratamiento de la fiebre tifoidea.

Para terminar esta sucinta exposición de los antecedentes que he podido conocer sobre la aplicación de nuestra vacuna, reproduciré una interesante nota que me ha entregado el Dr. Olano. Dice así:

«Trátase de un caso de fiebre tifoidea con el cuadro sintomático característico de esta enfermedad, en la cual, por no haber contraindicaciones de ningún género y por el buen estado del corazón y del riñón, me decidí a aplicar la vacuna tífica

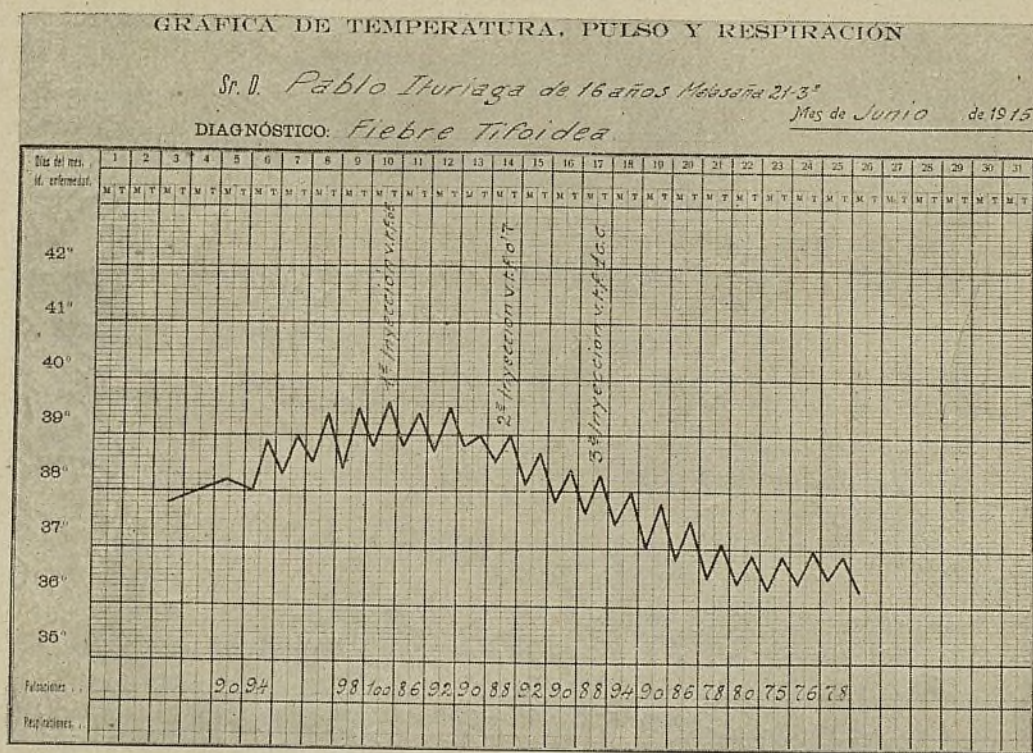


polivalente del Laboratorio municipal en el séptimo día de enfermedad, habiendo empleado antes fermentos lácticos de Fournier, en cuyo empleo cesé al aplicar la vacuna.

»A más de la vacuna tífica prescribí desde el principio irrigaciones intestinales (tres al día) y una poción tónica de extracto de kola, canela y coñac, desde el día siguiente a la inyección.

»Resultado de este tratamiento:

»Al día siguiente de aplicar la primera inyección empezó el descenso de la temperatura, acentuándose notablemente después de la segunda y tercera, y como la enfermedad marchaba rápidamente hacia su curación, suspendí todo tratamiento, excepto el lavado intestinal».



La curva de temperaturas que acompaña a la nota es bien sugestiva, y seguramente vosotros la apreciaréis en cuanto representa como éxito de tratamiento.

Muchos otros antecedentes pudiera hacer públicos, pues son numerosos los Médicos que han utilizado la vacuna del Laboratorio municipal de Madrid; mas como quiera que se refieren unos a vacunaciones individuales y otros a vacunaciones de pequeños núcleos, temo que de hacerlo habría de abusar demasiado de vuestra atención, sin aportar ningún dato que en anteriores referencias no se haya consignado, y, por tanto, renuncio a ello, mucho más recordando la promesa que os hice al comienzo.

Cuanto os he dicho no responde, señores, al deseo de satisfacer una vanidad que no siento; nuestra parte en ello sólo supone la intervención en una labor de comunidad, y, por eso, al referirme a la vacuna antitífica digo siempre *del Laborato-*

*rio municipal de Madrid*; pero si algo encontráis digno de aprobación, dirigid vuestro parabién a mis compañeros de Laboratorio, los Doctores Mayoral, Olano y Lobo, y a su auxiliar D. Juan Chicote, que, bajo la jefatura del primero, constituyen el personal de la sección de vacunas.

Y en cuanto se refiere a la cooperación de los entusiastas Médicos apóstoles de la vacunación antitífica cuyos nombres os he hecho conocer, unamos todos nuestros aplausos como merecido premio a una interesantísima labor que es de desear—seguramente los Doctores Pulido y Salazar pensarán lo mismo y con ellos toda la Academia—tenga muchos imitadores que difundan su práctica, cuya utilidad, bien sea como elemento profiláctico o terapéutico, ya no es dudosa.

Y si no se trata, señores, de un acto de pueril vanidad, ni tampoco de una disfrazada propaganda mercantil, porque con la venta de ésta ni de ninguna vacuna de las que se preparan en el Laboratorio nos lucramos, ¿qué finalidad hemos perseguido con este discurso? Ya lo hemos anticipado: cumplir con un deber de atención para con los Doctores Pulido y Salazar, y daros a conocer opiniones autorizadas sobre el problema de la vacunación y de la vacunoterapia antitífica, puesto que se basan no en referencias, si no en la experimentación, y ofrecer públicamente nuestro sincero agradecimiento a cuantos en una o en otra forma nos han auxiliado.



Considero conveniente reproducir las conclusiones de un trabajo de los señores H. W. Wiltshire y A. R. N. Mac Guillycuddy, *Ensayo de tratamiento de la fiebre tifoidea por una vacuna antitífica polivalente*, publicado en el *The Lancet*, número de 25 de septiembre de 1915, y que he conocido por el extracto que aparece en el número correspondiente a enero de 1916 del Boletín mensual del *Office International d'Hygiène publique*, pág. 101.

Los autores han tratado 50 enfermos por inyecciones de la *Stock vaccine*, suministrado por el *Royal Army Medical College*.

Los autores dicen que por regla general las inyecciones las han hecho con intervalo de tres días, pues cada dos se soportaban mal. Después de cada inyección observaron una reacción traducida por una elevación de temperatura de  $\frac{1}{2}$  a un grado, acompañada de un aumento de 5 a 10 pulsaciones por minuto; estas reacciones aparecían en las cuatro primeras horas y se atenuaban durante las doce siguientes: la reacción local en general fué nula o poco apreciable.

Los autores recomiendan practicar una primera inyección de 250 millones de gérmenes en el momento en que se sospeche la presencia de la fiebre tifoidea. Ha sucedido en varias ocasiones poner una primera inyección a enfermos atacados de otras enfermedades, sin que se haya observado nunca en aquéllos la menor acción nociva. Confirmado el diagnóstico, se continúan las inyecciones cada tres días: 375 millones en la segunda dosis y 500 en cada una de las sucesivas. Cuando existe una toxemia marcada o complicaciones pulmonares, deben reducirse las dosis. Si la temperatura desciende a la normal, se repite tres veces la última dosis para evitar una recaída. Si en lugar de tres días han transcurrido cuatro después de la última inyección, no debe aumentarse la dosis; si el intervalo es superior a cuatro días se debe reducir la dosis, y si el intervalo ha sido de diez días debe comenzarse

con la dosis inicial de 250 millones. Los 50 casos tratados los agrupan los autores en tres categorías:

1.<sup>a</sup> En 6 casos (12 por 100) los efectos de las inyecciones fueron malos; en 3 casos al principio de las experiencias los intervalos entre las dosis eran muy cortos: estos 3 casos, sin embargo, curaron.

2.<sup>a</sup> En 12 casos (24 por 100) los efectos fueron nulos.

3.<sup>a</sup> En 32 casos (64 por 100) las inyecciones dieron un buen resultado.

De los 50 enfermos tratados, 12 habían recibido dos inyecciones preventivas, 13 una sola inyección hacía próximamente dos años, 25 no habían sido vacunados. La vacunación preventiva no ha parecido ejercer influencia en la eficacia o en la ineficacia del tratamiento con la vacuna. La mortalidad ha sido del 14 por 100, y 6 de los casos mortales se hallaban complicados de broncopneumonía *grave* y en el séptimo la muerte fué motivada por la perforación intestinal.

Los autores afirman que, contrariamente a lo que pudiera esperarse, los casos en que el resultado se mostró más favorable fueron precisamente aquellos en los que más frecuentes fueron las recaídas: sobre 24 casos en que la mejoría se demostró bien manifiesta bajo la influencia de las inyecciones, hubo 5 recaídas, o sea el 20·8 por 100. Estas recaídas no fueron graves, pero demostraron que la inmunidad conferida por las inoculaciones es muy fugaz e insuficiente para impedir una nueva infección. Para impedir estas recaídas frecuentes los autores dan tres inyecciones después que la temperatura baja a la normal.

Para evitar las complicaciones pulmonares, frecuentemente fatales, los autores en experiencias subsiguientes asocian una vacuna antipneumocócica a la antitífica, con buen resultado.

Las conclusiones de la Memoria son las siguientes:

1.<sup>a</sup> La vacuna antitífica tiene un valor terapéutico real en el tratamiento de la fiebre tifoidea.

2.<sup>a</sup> El tratamiento debe comenzarse lo más pronto posible con una dosis inicial de 250 millones.

3.<sup>a</sup> Una sospecha de fiebre tifoidea constituye una indicación suficiente para comenzar el tratamiento.

4.<sup>a</sup> El tratamiento es inofensivo si se aplica por error a enfermos atacados de otra enfermedad.

5.<sup>a</sup> El intervalo entre las dosis debe ser de tres días. Las inyecciones más frecuentes se soportan mal.

6.<sup>a</sup> Se debe prestar gran atención a las complicaciones pulmonares. A ser posible, a la vacuna antitífica debe asociarse la vacuna específica de la infección secundaria.

7.<sup>a</sup> Las inyecciones deben continuarse durante diez días después que la temperatura haya descendido a la normal, en previsión de una recaída.

8.<sup>a</sup> La vacunación preventiva no parece ejercer ninguna acción sobre el tratamiento por la vacuna.

\*  
\*  
\*

He creído conveniente consignar estos hechos, porque los Doctores Wiltshire

y Mac Guillycuddy, en su trabajo, posterior al de los Médicos que han utilizado la vacuna como curativa — conforme se consigna en páginas anteriores —, comprueban experimentalmente los resultados que ellos han obtenido, por lo que son bien merecedores de una expresiva felicitación.

## INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA VACUNA PARA SU APLICACIÓN

### VACUNA TÍFICA POLIVALENTE Y COMBINADA

Es una mezcla de cultivos puros de seis variedades de bacilos tíficos aislados de enfermos de Madrid y de bacilos paratíficos A y B. Estos cultivos se han desarrollado en aero y anaerobiosis y están muertos por acción del cloroformo y el calor a 55° durante treinta minutos.

La vacuna contiene 250 millones de gérmenes por c. c. y su esterilidad está comprobada por siembra en medios de cultivo aerobio y anaerobio. La inyección de 3 c. c. de vacuna en el tejido conjuntivo subcutáneo de un cobaya de 300 gramos no produce alteración general ni local ostensible.

La inyección de esta vacuna en el tejido conjuntivo subcutáneo del hombre a la dosis que más adelante se indica, provoca reacción inflamatoria local y malestar general; suelen observarse escalofríos, pesadez de cabeza y la temperatura se eleva algunas décimas de grado por encima de 37°. En algunas personas, especialmente sensibles, la inflamación en el sitio en que se inyectó la vacuna es muy intensa, o la reacción febril llega a 39° y 40°, pero estas molestias desaparecen sin ningún tratamiento en las veinticuatro o cuarenta y ocho horas que siguen a la inyección.

Diez o doce días después de la última inyección de nuestra vacuna se encuentra en el suero de la sangre de las personas inoculadas tal cantidad de anticuerpos específicos, que un c. c. de suero protege al cobaya contra los efectos de la inyección intraperitoneal de diez dosis mortales de bacilos tíficos vivos.

La vacuna tífica se debe emplear en las personas que por su profesión o circunstancias accidentales están expuestas al contagio de la fiebre tifoidea o de las fiebres paratíficas. La acción preventiva de la vacunación antitífica está plenamente demostrada; la vacuna del Laboratorio municipal se ha empleado con éxito en las epidemias de varias poblaciones de la provincia de Alicante, en Lérida y en Vigo (1).

La fase negativa consecutiva a la inyección de vacuna no se debe temer, pueden inocularse sin inconveniente las personas que se encuentran en el período de incubación de la fiebre tifoidea.

Para obtener todo el beneficio de nuestra vacuna tífica con el mínimo de molestias, hay que practicar cuatro inyecciones consecutivas separadas por un intervalo de cinco días; las inyecciones se practicarán en el tejido conjuntivo subcutáneo de

(1) Dr. C. Chicote. Real Academia de Medicina. Sesión del 12 de febrero de 1916.

la región deltoidea, nalga, escápula o abdomen, con jeringuilla de cristal hervida cada vez que se use, practicando la punción, previa desinfección de la piel, con una gota de tintura de yodo. Antes de abrir la ampolla se agitará para homogeneizar su contenido.

La primera vez se inyectará medio c. c. de vacuna, la segunda inyección será de un c. c., la tercera de uno y medio y la cuarta de dos c. c. Estas dosis se refieren al hombre adulto sano; en las mujeres débiles y niños de diez a quince años se empleará la mitad de la dosis y en los niños de cinco años la cuarta parte.

El Dr. Fontanalls (1) ha demostrado con su estadística de la Inclusa de Lérida, lo bien que soportan los niños nuestra vacuna tífica.

En los enfermos crónicos del corazón, hígado y riñón habrá que disminuir la dosis de vacuna reduciéndola a la mitad o la cuarta parte, según la naturaleza e intensidad del proceso; especialmente en los cardiópatas habrá que extremar las precauciones, empleando en la primera inyección una cantidad pequeña, dos o una décima de c. c., con objeto de tantear la susceptibilidad del enfermo. En los tuberculosos la inyección de vacuna suele producir intensa reacción febril, y algunos creen que no debe emplearse en ellos la vacuna.

Las primeras horas de la tarde son las más adecuadas para practicar las inyecciones de vacuna; los vacunados evitarán toda clase de excesos y se acostarán temprano.

La vacuna del Laboratorio municipal se ha empleado en el tratamiento de la fiebre tifoidea por los Doctores Gadea (Alicante), Becares (Orense), Fandiño, Montes, González, Casas, Lenz, Fernández Iglesias, Riobo, Lanzas, Padín y Colmeiro (Vigo), coincidiendo todos al asegurar:

- 1.º Que no ha producido ningún accidente a los enfermos.
- 2.º Que ha influido segura y favorablemente en la evolución de la enfermedad.

Estas conclusiones coinciden con las que posteriormente han publicado varios autores ingleses (2).

En el tratamiento de la fiebre tifoidea las inyecciones de vacuna se practicarán como queda dicho, pero cada tres o cuatro días, según lo que tarden en desaparecer los fenómenos reaccionales consecutivos a cada inyección, y la dosis será la mitad de las indicadas para la profilaxis, aumentándolas progresivamente hasta llegar a dos c. c.

La bacterioterapia específica de la fiebre tifoidea es compatible con los demás tratamientos que la experiencia ha comprobado.

Si alguna inyección produce violenta reacción local o general, no se elevará la dosis en la siguiente, se repetirá la anterior y después se continuará el ascenso progresivo. En los enfermos profundamente intoxicados, en la que se hayan producido hemorragias intestinales o que presenten aumento excesivo del volumen del hígado, creemos peligroso el tratamiento con la vacuna.

Si por cualquier circunstancia transcurren más de diez días desde la última inyección, tanto en la profilaxis como en el tratamiento, habrá que volver a empezar inyectando la primera dosis, en vez de la que correspondiera.

(1) *Primeras vacunaciones antitífoidicas colectivas en la infancia practicadas en España.* Congreso español de Pediatría celebrado en Palma, 1914.

(2) *The Lancet.* 25 de septiembre 1915

## VACUNA DE BACILOS COLI Y LACTIS AERÓGENES POLIVALENTE

*SUMARIO: La infección peritoneal post-operatoria.—Inmunización del organismo contra la acción de las bacterias intestinales.—Las bacterias intestinales en el peritoneo.—La vacuna preventiva.—Experiencias que demuestran su eficacia.— Composición de la vacuna.— Dosis y su efecto.— Experimentación.— Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

En las sesiones que en 22 y 29 de noviembre del pasado año celebró la Academia Médico-Quirúrgica Española, presentaron los Doctores Blanc-Fortacin y Mayoral, una vacuna de bacilos coli y lactis dedicada esencialmente a prevenir las infecciones peritoneales post-operatorias, correspondiendo al primero el estudio clínico, y al segundo, la preparación y estudio experimental. Dichos señores dieron cuenta, como sigue, de su interesantísimo trabajo.

\*  
\* \*  
\*

Dijo el Dr. Blanc-Fortacin:

No he de insistir acerca de los medios puestos en práctica para evitar la infección peritoneal post-operatoria. La asepsia absoluta, o lo más aproximada a ella, del material empleado en la intervención; la esterilización de las manos del operador asegurada por los guantes de goma; la desinfección de la piel del operado; la protección y cuidado del peritoneo con compresas calientes que impidan la refrigeración y desecación de la serosa; la limitación del campo operatorio intra-abdominal; la disminución de maniobras traumatizantes innecesarias, etc., etc. Todos estos medios no bastan, sin embargo, a evitar la presentación de accidentes de índole infectiva en las intervenciones abdominales. En algunos casos la contingencia de la infección está prevista (operaciones practicadas con motivo de focos sépticos, o en aquellas en que el peritoneo, las asas intestinales, etc., etc., han debido sufrir contactos, violencias o exteriorizaciones algo continuadas). Pero en otras ocasiones la infección aparece cuando no lo esperábamos, dada la brevedad, corrección y asepsia con que ha sido practicada. Estos, naturalmente, son casos raros, pero debemos esforzarnos en que desaparezcan en absoluto.

Aun en aquellos sitios en que las maniobras han sido de alguna intensidad y duración, que son los más dados a sorpresas desagradables, la asepsia no se ha interrumpido durante la intervención con poco hábito y serenidad que tenga el Cirujano encargado de practicar la operación. Y en aquellos otros casos de lesión circunscrita, aunque séptica (salpingitis, quistes supurados, etc.), y en que la infección se presentó en el peritoneo, frecuentemente después de las intervenciones a ella dirigida, parece que debiera ser menor el número de las defunciones o de cuadros graves post-operatorios, si se tiene en cuenta que la técnica permite disminuir considerablemente los contactos sépticos de peritoneo.

Contrasta más esta receptividad del peritoneo con la inocuidad que los proce-

dimientos actuales de asepsia dan a las intervenciones sobre otras serosas que se reputaron más sensibles y aptas a la infección.

Hoy podemos penetrar en pleura y serosas articulares con casi absoluta seguridad, realizando en ellas maniobras repetidas y violentas a veces, sin que la infección malogre el éxito. Se dirá que la serosa peritoneal es más amplia, pero también podemos limitar el campo donde operamos. Que las intervenciones, por razón de procesos sépticos, son más frecuentes en peritoneo que en otras serosas; pero también es verdad que la abdominal tiene elementos de defensa muchísimo mayores que las otras. En que existe dentro de ella un tubo digestivo rico en gérmenes, que en ocasiones y por mecanismos diversos amenaza a la cavidad serosa ambiente; ese es argumento de valor, y precisamente a esa amenaza que la flora intestinal ofrece al peritoneo tratamos de oponer nuestra vacuna de *lactis aerógenes y coli*.

La temida infección post-operatoria ha sido objeto de procedimientos profilácticos diversos. Los unos de orden químico (lavados antisépticos del peritoneo, impregnación con éter de la superficie de la serosa, etc.); físicos los otros (protección de las superficies desnudadas con ténues capas de oro, inyección intraperitoneal de aceite alcanforado); biológicos los otros, como la inyección preventiva de ácido nucleínico y nucleínatos, suero de caballo, suero pneumocócico, etc. Pero estos últimos, más racionales que los primeros, pretendían abarcar demasiado; iban dirigidos a excitar las defensas orgánicas para destruir todos los gérmenes que en el peritoneo pudieran anidar; se proponía, en fin, con ellos, combatir la peritonitis en todos los aspectos de su complejo proceso patológico.

Nuestra misión es más modesta. Pretendemos, únicamente, inmunizar al organismo contra la acción patógena de las bacterias intestinales que creemos, según se verá después, que pueden pasar al peritoneo del operado con o sin la concurrencia de otros gérmenes allí llegados, y creemos, además, que en muchos casos la acción defensiva del peritoneo daría buena cuenta de aquéllos, si no se sumaran a los mismos colonias de bacilos procedentes del intestino y que emigran desde la mucosa intestinal al peritoneo aun sin efracción alguna de la pared intestinal. La inmunización contra estos últimos dará al peritoneo incalculables ventajas para luchar contra los primeros.

Que las bacterias intestinales llegan al peritoneo a través de pared intestinal, está fuera de duda hoy día. Pero para que nuestro estudio fuera completo en sus fundamentos, faltaba demostrarlo; y, a este fin, seleccionamos algunas autopsias de peritoníticos, muertos después de intervenciones motivadas por procesos no sépticos, y en las cuales no se hubieran verificado secciones de pared intestinal o en que dicha intervención hubiera sido rápida y sin contactos prolongados.

Las autopsias verificadas poco tiempo después de la muerte del operado, fueron las siguientes:

1. Resección de epiplón por adherencias a fosa ilíaca y a saco herniario. Muerte a los ocho días de la intervención con accidentes abdominales y broncopulmonares.

Autopsia.—Peritonitis.—En el exudado se encuentran pneumococos, muchos de ellos en el interior de los leucocitos, y un bacilo de extremos redondeados que no toma el Gram. En los cultivos se aísla el bacilo *lactis aerógenes* y el pneumococo.

2. Histerectomía total por fibroma subseroso y cavitario.

Autopsia.—Peritonitis.—En el exudado se encuentran leucocitos polinucleares,

muchos de ellos contenían estafilococos libres. En el exudado se halló el coli en abundancia.

3. Fibromioma cavitario y anexitis bilateral. Muerte por peritonitis a los seis días de operado. Se aísla el coli en el exudado peritoneal.

4. Gastroenterostomía retrocólica posterior por proceso inflamatorio de píloro. Gran cantidad de especies bacterianas y numerosos polinucleares. En agar se aisló un bacilo coli.

5. Apendicectomía en período de atenuación inflamatoria. Muerte a los tres días, con presentación súbita de fenómenos adinámicos de marcha rápida. La autopsia del enfermo no descubre alteraciones graves de peritoneo; la sutura de invaginación del muñón apendicular está oculta y cicatrizada. Se remite al laboratorio un trozo de peritoneo parietal, próximo a ciego, y se halla en él el coli en abundancia.

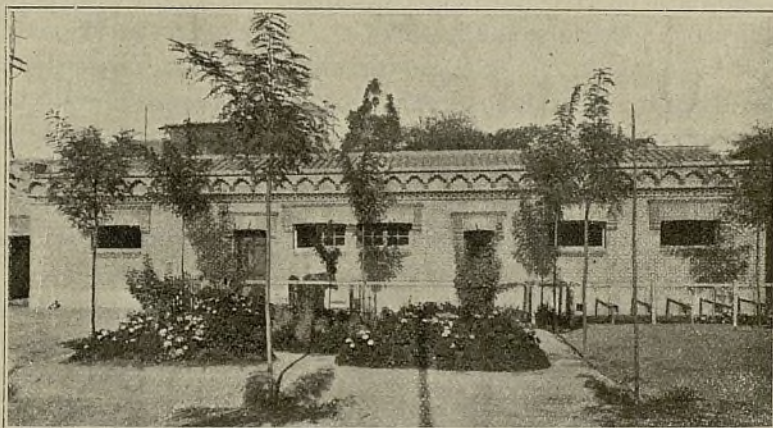
Todos estos exámenes de laboratorio han sido practicados por el Dr. Mayoral.

Quedaba, pues, con estas autopsias confirmada la presencia de bacterias intestinales en el peritoneo de los enfermos muertos a consecuencia de infecciones peritoneales post-operatorias, hecho ya conocido en investigaciones necróscicas y operatorias de otros autores; estas últimas señalan el hecho de haberse podido demostrar dicho paso en época precoz; hasta se han encontrado durante la intervención. De suerte que no es probable que en nuestros casos fueran el coli y el lactis elementos secundarios en la determinación de los fenómenos peritoneales graves que sufrieron los enfermos, actuando a manera de legiones que se aprovecharan de la victoria obtenida por otros gérmenes de otra naturaleza, recogidos en los exámenes microscópicos del exudado peritoneal. Circunscribiéndome a argumentos de orden clínico, se veía en dos de los autopsiados defensas peritoneales potentes contra aquellos pneumococos y estafilococos que estaban en el interior de los leucocitos fagocitados y en vías de ser destruidos. De no haber concurrido la flora intestinal en el proceso, es casi seguro que el peritoneo hubiera dado buena cuenta de ellos.

La presencia del coli cambió por completo la faz del asunto, en perjuicio del organismo, que estaba hasta entonces en buenas condiciones de defensa. El cuadro clínico de muchos peritoníticos confirma estas ideas; vemos muchos infectados que siguen durante algunos días un curso relativamente favorable; el pulso es amplio, la temperatura se mantiene en términos moderados, las funciones urinarias se realizan bien, el estado general indica resistencia para la lucha; de pronto el cuadro cambia, y cambia en el espacio de pocas horas en sentido completamente desfavorable; enfriamiento súbito, pulso que se acelera, tensión circulatoria que se deprime, etcétera. Cabe pensar que, de pronto, las resistencias orgánicas han desfallecido, que se han inhibido los mecanismos antitóxicos y antimicrobianos, que las funciones renales han disminuído en actividad o se han suprimido, etc., etc. Pero ¿por qué no interpretar estos hechos como resultado de la llegada al peritoneo de nuevos gérmenes que por su cantidad han hecho insuficientes los recursos orgánicos que contra los otros eran suficientemente potentes? Porque hay que tener en cuenta que la cantidad de elemento morbozo que el paso de bacterias intestinales al peritoneo supone, es enormemente mayor que aquél otro que podamos nosotros aportar con nuestras maniobras o aquél que quede como resultante y residual del foco séptico extirpado.



¿Por qué pasan y cuándo pasan esos gérmenes intestinales al peritoneo? Caben dos interpretaciones: o que las maniobras abdominales, determinando trastornos de inervación intestinal, produzcan paresias de la técnica muscular, que adelgazando su pared, faciliten el paso, o que esa paresia haya sido determinada por el mismo coli endointestinal exaltado en su virulencia por razones desconocidas, muy probablemente por el elemento etiológico traumatismo sobre asas intestinales, inevitable en toda intervención abdominal; y llamo traumatismo, no ya a la tracción, manoseo o presión inmoderada de una intervención realizada por quien no esté suficientemente preparado para una intervención abdominal, sino a las maniobras suaves,



Pabellón para animales pequeños.

cuidadas y prudentes de una mano habituada a explorar dentro del abdomen, a la misma posición anormal, en que las asas se colocan en una posición de Trendelenburg.

Cúmplese dentro del intestino por el elemento traumático aquel hecho ya conocido de patología quirúrgica general, la exaltación virulenta de gérmenes atenuados que puede operarse, y de hecho se opera, cuando la región donde ellos se alojan es asiento de violencias, a veces de poca intensidad. ¿Por qué, pues, el intestino había de escapar a esa ley?

Desmostrada, pues, la presencia del lactis aerógenes y coli intestinales en el peritoneo de los muertos por peritonitis, y razonada la eventualidad probable de que aquellos gérmenes no hubieran pasado sólo en los últimos períodos de la vida en la fase agónica como flora cadavérica, sino en época precoz como flora patógena, se cultivaron en las condiciones que el Dr. Mayoral dirá, las especies recolectadas y se preparó con ellas la vacuna que hemos tenido el honor de presentar a esta Academia.

Para que un medicamento o agente terapéutico tenga aplicación en la práctica, es preciso ante todo, probar que su empleo no puede determinar trastornos locales ni generales de importancia en la salud del enfermo.

Para ello ensayamos la inyección de vacuna en treinta individuos enfermos de mi clínica. Téngase en cuenta que los expresados individuos no eran más que sujetos de experimentación, y que en ellos no pretendíamos ver efectos ni profilácticos ni terapéuticos, sino única y exclusivamente efectos de tolerancia a la vacuna.

Comenzamos con gran cautela las inyecciones; era desconocida para nosotros la substancia a inyectar y debíamos proceder tanteando la tolerancia. Comenzamos por dos o tres décimas de centímetro cúbico, y aumentamos progresivamente la dosis a medio, uno y uno y medio; las experiencias fueron practicadas en todas edades y sexos. En algunos viejos la reacción fué nula. En la mayoría los efectos fueron los siguientes: en el sitio de la inyección una placa de infiltración del tejido celular del diámetro de un duro y una coloración eritematosa de la piel algunas veces más extensa; ligero dolor y molestia pasajera en período de veinticuatro a cuarenta y ocho horas. La elevación térmica ha sido moderada; en muchos casos sólo de décimas, en otros ha ascendido a 38 o 38°,5, pero sin malestar general ni trastornos digestivos, etc. Generalmente ha sido la primera inyección la que más reacción ha producido. Las otras se han tolerado casi sin protesta orgánica alguna, y sólo al forzar las dosis han reaparecido los fenómenos iniciales con la misma benignidad.

A pesar de que no buscábamos en estas experiencias efecto terapéutico alguno, estos surgieron durante las mismas en forma que nos sorprendieron, por lo mismo que no los esperábamos. Algunos de los enfermos a quienes la vacuna fué aplicada mejoraron notablemente de sus lesiones, y de ellos citaremos en forma sintética algunos:

1.º Enfermo con fístula suprapubiana consecutiva a talla hipogástrica; infección vesical intensa. Cicatrización de la fístula al cabo de un mes de tres inyecciones de 0'3, 0'5 y 1 centímetro cúbico.

2.º Enferma operada de sarcoma de la nalga en región próxima a la isquio-rectal. Infección de la herida con supuración fétida. Inyección de 0'5 y 1 c. c. de vacuna coli-lactis; desaparición de la supuración y fetidez.

3.º Amputación de recto por carcinoma (procedimiento Quenu); esfacelo de la porción de recto abocada a periné y fenómenos septicémicos intensos. Inyección de 0'3 c. c., 0'5 c. c., 1 c. c., hasta 2 c. c. Mejoría notable y curación operatoria de la enferma.

4.º Abceso perinefrítico no calculoso. Gran fetidez de pus, 0'3 c. c., 0'5 centímetros cúbicos, 0'8 c. c., 1 c. c., 1 y 1 1/2 c. c. y 2 c. c. Mejoría y próxima curación de la herida operatoria y de las molestias de la paciente.

5.º Flemón isquio-rectal fétido y extenso; inyección de vacuna a dosis de 0'3 centímetros cúbicos, 0'5 c. c., 1 c. c. y 2 c. c. Limitación del abceso y supresión de la fetidez.

6.º Amplia superficie cruenta, consecutiva a extirpación de escirro mamario, 0'5 c. c. y 1 c. c.; desaparición de la fetidez y disminución de la supuración.

Estas y otras parecidas mejorías y curaciones permiten esperar que la vacuna de coli-lactis que hemos estudiado, surta efectos terapéuticos eficaces en todos aquellos procesos infectivos en que se demuestre o se sospeche la presencia de dichos gérmenes; es de presumir que sus aplicaciones puedan ser muy frecuentes en patología urinaria.

¿Qué pruebas puedo aportar para demostrar que la vacuna coli-lactis es eficaz en el concepto profiláctico? Hoy por hoy, no tengo casos demostrativos. La he usado en laparotomías por quiste hidatídico, por apendicitis, por mixosarcoma ovárico, por coledocistitis, por gastroenterostomía y por quiste papilar de ovario. Mis impresiones son favorables. Las funciones intestinales de los operados se han normali-

zado muy pronto, pero téngase en cuenta que esas laparotomías han sido practicadas en condiciones de asepsia, de cuidados pre y post-operatorios minuciosos y exquisitos; inhumano hubiera sido el proceder de otro modo. El valor profiláctico de estas vacunas ha de verse a la larga, después de muchos casos; comparando estadísticas de intervenciones y viendo los resultados de éstas en cuanto a normalidad y a complicaciones post-operatorias, antes y después de usar las vacunas, viendo la evolución de los fenómenos abdominales en laparotomías difíciles en individuos inmunizados. Esto no es labor de uno sólo, es labor de todos, y a emprenderla invita el hecho demostrado de ser medicina que no daña, que puede curar y que puede evitar complicaciones de importancia.

El Dr. Blanc, al rectificar, hizo las siguientes manifestaciones: «De la discusión habida en esta Academia el día anterior, pareció quedar admitida la real y eficaz acción terapéutica de nuestra vacuna; los hechos vienen cada vez más a afirmar estas propiedades; así acabamos de recibir un nuevo testimonio de un distinguido Médico, el cual manifiesta haber obtenido con ella la curación de una gastroenteritis gravísima; se ve, por tanto, que el campo de acción es amplio y que se extiende a procesos de orden médico.

Mas al hablar de la acción profiláctica, parecieron pronunciarse en contra las opiniones, y en verdad, he de decir, que, si bien pudo haber en mí dificultad de expresión, o poca claridad en la exposición de la parte de tema a mí encomendada, no es menos cierto que me pareció advertir una cierta predisposición a no querer entenderlo. Y para no divagar, expondré en síntesis y en forma de conclusiones, lo más importante de mi comunicación, con lo cual contestaré en parte a las objeciones que aquí se han expuesto:

Primero. El primer precepto profiláctico de la infección peritoneal post-operatoria, debe consistir en la asepsia segura y en la destreza quirúrgica, con la cual se logra una técnica correcta.

Segundo. Las infecciones peritoneales que, a pesar de ello se presentan en la práctica, son producidas por gérmenes intra-abdominales; unas veces procedentes de la lesión séptica que motivó la intervención, y otras, del tubo digestivo del propio enfermo.

Tercero. Las bacterias intestinales pueden pasar desde el interior del intestino al peritoneo del enfermo a través de pared íntegra, en virtud del hecho, traumatismo inherente a toda intervención, entendiendo, por tal traumatismo, no sólo a maniobras violentas, sino a las maniobras quirúrgicas correctas de una mano habituada a operar en abdomen, y aun a la anómala posición en que el intestino se coloca en una posición declive algo prolongada.

Cuarto. Favorecen también ese paso las alteraciones serosas debidas a otros gérmenes. Las peritonitis que estos determinan serán muchas veces curables sin la concurrencia de las bacterias intestinales que en gran número suman su acción patógena a las anteriores.

Quinto. Estas bacterias intestinales no pasan al peritoneo solamente en los últimos períodos de la vida o después de la muerte; no es flora cadavérica, es flora patógena. Es posible que la dilatación de asas que se presenta en época precoz de las peritonitis sea efecto de la exaltación virulenta del colí y expresión de que su paso al peritoneo se está realizando.

Sexto. Nuestra vacuna se propone inmunizar al organismo contra los gérmenes intestinales, haciendo así complementarias asepsia y vacunoterapia.

Bien claro queda expuesto aquí que no nos proponemos curar todas las infecciones peritoneales con nuestra vacuna, y que mucho menos pretendemos el que con ella no haga falta el cumplir todas, absolutamente todas, las reglas de asepsia y técnica más esmeradas; para el que no sepa operar o no observe una asepsia rigurosa no debe haber vacuna, lo que debe aplicársele es una sanción penal.

El Dr. Mayoral, en la sesión del día 29, se ocupó de la parte bacteriológica de la vacuna de bacilos coli y lactis aerógenos, que es, dijo, «una mezcla de cultivos puros en medio líquido de algunas variedades de colibacilo y de *bacillus lactis aerógenos*, desarrollados en aero y anaerobiosis». De este modo, la vacuna es más completa y los gérmenes se obtienen en las dos formas que pueden encontrarse cuando ejercen su acción patógena.

Es una vacuna mixta y polivalente; los colibacilos se han aislado del peritoneo de operados de laparotomía, pocas horas después de la muerte, y de las deyecciones de enfermos de infección intestinal. Las variedades de lactis aerógenos proceden también del peritoneo de operados, del intestino de enfermos y de la orina de diversos casos de infección urinaria. La vacuna contiene 100 millones de gérmenes muertos por cloroformo, por centímetro cúbico, y a la dosis de 1 c. c. no produce en un cobaya de 300 gramos de peso alteración alguna local ni general. La esterilización está comprobada por siembras.

El colibacilo y el lactis, son muy abundantes en el intestino humano, y ambos son causa de rinitis, anginas, pneumonías, cistitis, otitis, peritonitis, septicemias, etcétera. En estos procesos puede comprobarse el papel patógeno de los gérmenes que integran la vacuna, y por ello, si las circunstancias clínicas son favorables, estará indicada como medio terapéutico. Estará tanto más indicada cuanto más crónico sea el proceso y más localizado, pero puede ser también útil en casos agudos febriles de infección general, usada con prudencia y observando la temperatura.

Las inyecciones se harán con la jeringa ordinaria de cristal y previos los cuidados sépticos de rigor. Serán subcutáneas y se pondrán cada tres o cuatro días con arreglo a la siguiente marcha ascendente: primera inyección, 0'3 c. c.; segunda, 0'5 centímetros cúbicos; tercera, 0'7 c. c.; cuarta, 1 c. c.; quinta, 1'15 c. c.; sexta, 2 c. c.; esta última dosis podrá repetirse varias veces. Aun con esta pauta, se ajustará la dosis a la reacción individual.

La inyección produce moderada reacción local y escasa fiebre, no debiendo ponerse otra hasta que desaparezcan o se atenúen mucho los fenómenos reaccionales. Si la fiebre provocada excediera de 38°, no se elevará la dosis en la inyección siguiente. Y caso de interrupción de la inmunización por más de doce días y haya que continuarla, se inyectará la mitad de la primera dosis, y a los dos días se puede proseguir la inmunización. Esto tiene por objeto evitar accidentes anafilácticos.

El empleo de esta vacuna estará justificado, como lo ha dicho ya el Dr. Blanc, en que la mayoría de las defunciones consecutivas a laparotomías se deben a infección peritoneal por gérmenes contenidos en focos sépticos, motivo de la intervención, y a las bacterias intestinales que pasan al peritoneo por la paresia y disminución de resistencias de la pared, consecutiva a la operación; con mayor motivo sucede-

r a esto si hay que seccionar el conducto intestinal. En todos los casos dichos, el bacilo coli y el lactis aerogenes intervienen como causa de infecci3n.

Para afirmar esto, basta recordar los estudios clásicos de la apendicitis y peritonitis herniaria, y las peritonitis producidas por doble ligadura de un asa intestinal. Sin embargo, para comprobarlo, se hizo la observaci3n del exudado peritoneal de cinco cadáveres de operados de vientre pocas horas después de la muerte. En los cinco se encontr3 el coli en gran cantidad, y en cuatro el lactis aerogenes. El bacillus subtilis, en tres casos; estafilococo, en dos casos: diplococo Gram positivo, en dos casos; bacilo pseudo-diftérico, en dos casos; estreptococo, en un caso, y pneumococo, en uno.

Resulta, que el coli siempre se encuentra, y después de él, sigue en frecuencia el lactis; las otras bacterias no son constantes. Es posible que el paso del coli y del lactis suceda en la agoni a, pero ello mismo demuestra que, entre todas las contenidas en el intestino, ellas son las más aptas para invadir el organismo en cuanto flaquean sus defensas, y contra ellas hay que protegerle artificialmente.

Teniendo presente los experimentos de inmunizaci3n de animales contra la inyecci3n intraperitoneal de gérmenes virulentos, está justificada la pretensi3n de emplear esta vacuna en la profilaxis de las infecciones peritoneales post-operatorias. En estos casos, ante la necesidad de inmunizar rápidamente, no importa provocar reacciones algo fuertes y convendr a practicar tres inyecciones con cuatro días de intervalo a la dosis de 0'5 c. c. la primera, 1 c. c. la segunda y 1'5 de c. c. la tercera.

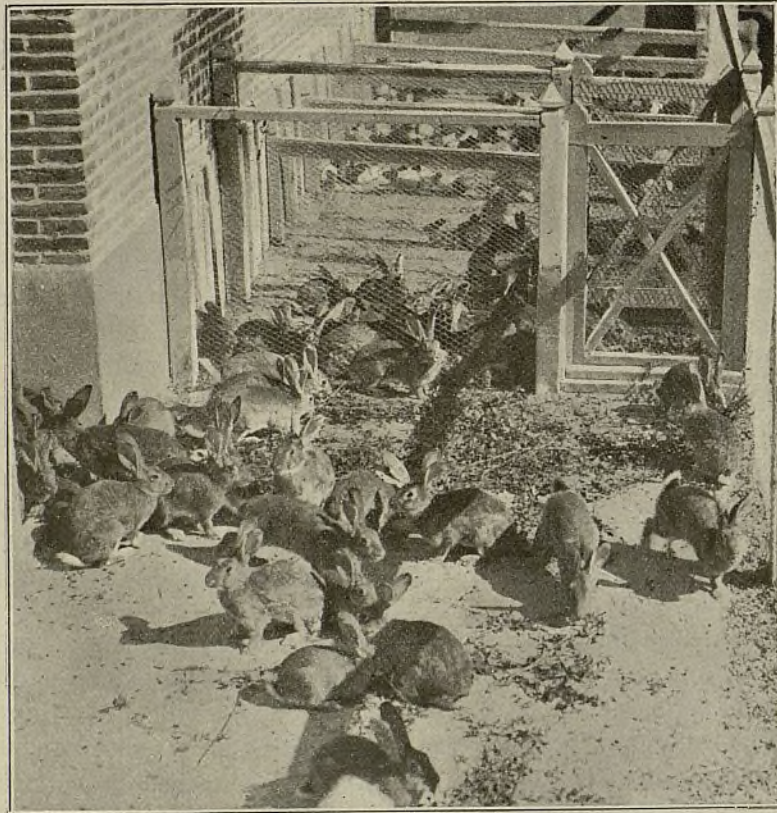
Examinado el suero sanguíneo de las personas y animales (conejos) vacunados del modo expuesto, se ha visto que aglutina a los bacilos coli y lactis en proporci3n de 1'150 a 200 al de las personas; y 1'400 o 500 al de los animales. Algunas razas de coli y lactis no se aglutinan, pero esto no autoriza a creer que el individuo carezca de defensa contra ellas conferida por la vacunaci3n, pues no conocemos aun todos los mecanismos de la inmunidad contra las infecciones.

En una serie de investigaciones de vacunaci3n de animales e inyecci3n consecutiva de cultivos vivos de coli y lactis en el peritoneo, se ha observado que el número de muertos por peritonitis es mayor entre los testigos. Para hacer aún más demostrativos estos experimentos, se hizo lo siguiente: inyecci3n a dos cobayas con cuatro días de intervalo, de 0'25 de c. c. y 0'5 c. c. de la vacuna. Cuatro días después de la última inyecci3n se introdujo en el peritoneo de éstos y de otros testigos 0'5 c. c. de cultivo de veinticuatro horas de deyecciones humanas en caldo aerobio y anaerobio. A las veinticuatro horas estaban muertos los dos testigos y uno de los vacunados, y en el peritoneo de los primeros había un enorme número de bacilos del tipo coli contenidos en un líquido sanguinolento. En el del vacunado había pus e igual clase de gérmenes.

Cuando la vacuna se use como medio profiláctico de intervenciones quirúrgicas, convendr a practicar éstas en los días que median entre el cuarto y el duod esimo después de la última inyecci3n.

Termin3 el Dr. Mayoral su conferencia diciendo, que en los casos de heridas de vientre, como media un plazo entre el traumatismo y la aparici3n de la peritonitis como complicaci3n, pudiera intentarse la inmunizaci3n profiláctica con esta vacuna, pero midiendo bien la dosis para no sumar a la enfermedad en incubaci3n la into-

xicación que siempre produce la vacuna. Quizá fuera más útil en estos casos el empleo de un suero anti-coli-lactis, pero esta cuestión prefiere aplazarla hasta haber realizado los necesarios estudios experimentales.



Conejeras de la sección de vacunas.

Por último, se asociará a esta vacuna la aplicación de otras cuando sea conocida la indicación (gonococia, supuraciones abiertas).

---

#### INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA VACUNA PARA SU APLICACIÓN

##### VACUNA DE BACILOS COLI Y LACTIS AERÓGENES POLIVALENTE

Esta vacuna, ideada y estudiada experimentalmente en la clínica y el laboratorio por el profesor del Hospital de la Princesa Dr. Blanc y Fortacín y el personal de la sección, es una mezcla de cultivos puros en medio líquido, de algunas variedades de colibacilo y de *bacillus lactis aerógenes*, desarrollados en aero y anaerobiosis.

Es una vacuna mixta y polivalente; los colibacilos se han aislado del peritoneo de operados de laparotomía, pocas horas después de la muerte, y de las deyecciones de enfermos de infección intestinal.

Las variedades de *Bacillus lactis aerógenes* contenidas en la vacuna, proceden también del peritoneo de operados, del intestino de enfermos y de la orina de diversos casos de infección urinaria.

La vacuna contiene 100 millones de gérmenes por centímetro cúbico, muertos por acción del cloroformo, e inyectada en el subcutáneo de un cobaya de 300 gramos de peso, a la dosis de 1 c. c., no produce alteración local ni general ostensible.

La esterilización del contenido de las ampollas está comprobada por siembra en caldo aerobio y anaerobio.

El colibacilo y el bacilo *lactis* son los gérmenes que en mayor cantidad se encuentran en el intestino del hombre; por su semejanza de forma y caracteres de coloración, pueden confundirse en los productos patológicos.

Uno y otro germen son causa de rinitis, anginas, broncopneumonías, pneumonías y pleuresías. Otitis y meningitis. Infecciones urinarias: cistitis y pielonefritis. Metritis, salpingitis e infecciones puerperales. Inflamaciones e infecciones intestinales de niños y adultos, apendicitis, infecciones de las vías biliares, supuraciones paraintestinales y peritonitis. Endocarditis, septicemias y piohemias.

El examen microscópico de los productos patológicos basta en las citadas enfermedades para asegurar la intervención en el proceso de alguna de las bacterias que constituyen nuestra vacuna, y si las circunstancias clínicas son favorables, estará indicada como medio terapéutico auxiliar.

La bacterioterapia con vacuna coli-lactis está tanto más indicada, cuanto mayor sea la cronicidad del proceso y más localizado esté; pero puede también prestar grandes servicios en casos agudos, febriles, en que la infección esté generalizada. En estos casos hay que emplear dosis pequeñas y elevarlas con arreglo a la marcha de la temperatura.

En general, el tratamiento se hará con arreglo a las siguientes prescripciones.

Se empleará la jeringuilla de cristal, esterilizada por ebullición cada vez que se utilice.

Antes de abrir la ampolla de vacuna se agitará para homogeneizar su contenido.

Con una gota de tintura de yodo se desinfectará la piel del sitio en que se ha de practicar la inyección.

Las inyecciones serán subcutáneas e intramusculares, en los sitios de costumbre.

Las inyecciones se practicarán cada tres o cuatro días, con arreglo a la siguiente marcha de ascenso:

Primera inyección, 0'3 c. c.; segunda íd., 0'5 íd. íd.; tercera íd., 0'7 íd. íd.; cuarta íd., 1'0 íd. íd.; quinta íd., 1'5 íd. íd., y sexta íd., 2'0 íd. íd.

Esta última dosis podrá repetirse varias veces.

La inyección de vacuna produce reacción inflamatoria, casi siempre moderada, en el sitio en que se practica, y desaparece espontáneamente en veinticuatro o cuarenta y ocho horas. También se produce simultáneamente ligera elevación de temperatura.

No se repetirá ninguna inyección hasta que desaparezcan completamente o se atenúen mucho los fenómenos reaccionales consecutivos a la anterior, y si se produce elevación térmica superior a 38°, no se elevará la dosis en la inyección siguiente; se repetirá la que produjo reacción febril, continuando después el ascenso progresivo.

Cuando por cualquier circunstancia se suspendiera la inmunización durante más de doce días y haya que continuarla, se inyectará la mitad de la primera dosis, y a los dos días se puede proseguir la inmunización.

La mayoría de las defunciones consecutivas a laparotomías se deben a infección peritoneal por gérmenes contenidos en los focos sépticos que motivan la intervención, y a las bacterias intestinales que pasan al peritoneo por la paresia y disminución de resistencia de la pared consecutiva a la operación; con mayor motivo se verificará este paso, cuando hay que seccionar el conducto gastrointestinal. En todos estos casos, el bacilo coli y el *lactis aerógenes* intervienen como principal causa de infección.

Teniendo presente los experimentos de inmunización de animales contra la infección intraperitoneal de gérmenes virulentos, está justificada la pretensión de emplear nuestra vacuna en la profilaxis de las infecciones peritoneales post-operatorias.

En estos casos, ante la necesidad de inmunizar rápidamente, no importa provocar reacciones algo fuertes, y aconsejamos practicar tres inyecciones con cuatro días de intervalo, a la dosis de 0'5 c. c. en la primera inyección, 1 en la segunda y 1'5 c. c. en la tercera.

La operación se practicará en los días que median entre el cuarto y duodécimo día que sigue a la última inyección. Si la intervención se retrasa hay que practicar otra inyección de 1'3 c. c., de modo que nunca se practique el acto operatorio mediando un plazo mayor de doce días desde la última inyección de vacuna.

Cuando la operación esté motivada por procesos gonocócicos, debe combinarse la acción profiláctica de la vacuna coli-lactis, con el empleo de la gonocócica. Igualmente se inmunizará con las bacterias encontradas en el pus, cuando se intervenga por procesos abdominales supurados abiertos al exterior.

En los casos de quistes de equinococos, para evitar los perjuicios de la rápida absorción del líquido de hidátides se inmunizará con nuestra vacuna y líquido de quiste hidatídico.

---

## VACUNA CONTRA EL OCENA POLIVALENTE Y COMBINADA

*SUMARIO: El ocena.—Bacteriología del ocena.—Bacterias constantes en la mucosa nasal de los ocenosos.—Preparación de la vacuna.—Resultados obtenidos con la vacuna.—Investigaciones sobre la patogenia de la enfermedad.—Conclusiones.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

Es el ocena enfermedad eminentemente crónica, y, por lo tanto, muy estudiada bajo todos sus aspectos; no obstante, creímos conveniente dedicarla algún tiempo sin la pretensión de alcanzar lo que otros no lograron, deseando, únicamente, tener personal experiencia sobre tan importante cuestión (1).

---

(1) *Estudios de bacteriología y bacterioterapia del ocena*, por los Sres. S. García Vicente y P. Mayoral.



Pero todo estudio deducido de la observación directa de los hechos, tiene siempre cierto interés, y, por tanto, nos parece oportuno dar a conocer nuestros trabajos.

No es pertinente hacer ahora un estudio completo de la etiología y patogenia del *ozena o rinitis atrófica fétida*, revisando las múltiples teorías expuestas, pero sí haremos algunas consideraciones sobre ciertos hechos fundamentales que nos impulsaron a dedicar gran número de horas y bastante material, al estudio que hoy presentamos. Justo es consignar que este trabajo se ha realizado gracias a la cooperación del Director del Laboratorio. Dr. César Chicote.

I. Puede existir rinitis atrófica sin fetidez nasal, y fetidez de la nariz sin rinitis atrófica; la fetidez se debe única y exclusivamente a la descomposición de los exudados por las bacterias. Si las bacterias no se desarrollan en el exudado nasal alterándolo, no hay olor; por lo tanto, será inútil estudiar y conocer las bacterias que producen la putrefacción de los exudados en el *ocena*.

II. Es un hecho aceptado por todos que cierta disposición estructural de las fosas nasales favorece el estancamiento y desecación de los exudados; esto hace posible la formación de las costras propias del *ocena*, y da tiempo a las bacterias para desarrollarse y producir las transformaciones fétidas.

La influencia de la desecación de los exudados en la producción de la fetidez se manifiesta por el hecho de que los enfermos y personas de su familia aseguran que la fetidez es más intensa durante el verano que en el invierno.

No basta la presencia de determinadas bacterias en el moco nasal para que se produzca la putrefacción y el olor; los gérmenes necesitan tiempo para que su acción se haga ostensible, y si los exudados se expulsan normalmente, si no se estancan en la nariz, la putrefacción no avanzará lo suficiente para que el enfermo despida el olor de los *ocenosos*.

Esta disposición especial de las fosas nasales consiste en una anchura exagerada.

III. En los *ocenosos* existe un proceso de esclerosis, de atrofia de la mucosa y submucosa de las fosas nasales que alcanza incluso al esqueleto, y este proceso actúa agravando las condiciones que favorecen el estancamiento de las mucosidades, aumentando la anchura de las fosas.

IV. En algunos enfermos de *ocena* se observa la propagación del proceso a los senos de la cara, faringe, laringe y tráquea, produciéndose en estos órganos costras iguales que las de la nariz.

V. Los estudios bacteriológicos realizados por diversos investigadores han conducido al hallazgo de ciertas bacterias en las costras nasales de los enfermos de *ocena*.

Løwenberg encontró una bacteria que creyó específica, y que denominó *cocobacilo de ocena*; lo mismo ocurrió a Abel, que describió dicho germen con el nombre de *bacterium ozænæ*.

Paulsen aisló otra bacteria semejante a la anterior, que llamó *bacillus capsuli mucipare*, por tener cápsula y formar colonias de aspecto y consistencia parecida al moco.

Belfanti y Della Vedova hallaron un bacilo igual que los citados, y otro que corresponde al grupo del bacilo pseudodiftérico, al que consideraron como agente específico de la enfermedad. Gradenigo, Attilio y otros han encontrado estos dos gérmenes.

Pérez (1) encontró una bacteria distinta de las citadas, que denomina *cocobacillus foetidus ozenæ*, cuyos cultivos producen la fetidez característica del ozena, e inyectados en las venas del conejo lo mata por septicemia, produciendo intensas rinitis, en cuyo exudado se encuentra el germen que se inyectó. En otros casos, la inyección intravenosa no mata, pero se produce una infección crónica nasal con atrofia de los cornetes.

Según Pérez, el germen encontrado por él se halla en el hombre enfermo de ozena, pero no en los sanos; en el perro también lo ha encontrado dicho investigador, y sostiene que este animal contagia muchas veces al hombre.

VI. Hofer, Henry, Horn y S. Mazza (2) han tratado enfermos de ozena con una vacuna preparada con varias razas del cocobacilo de Pérez, y aseguran haber alcanzado excelentes resultados.

Abel, Poge (3) y Nagle (4) han empleado con éxito vacunas preparadas con bacilo del ozena.

Resumiendo los datos expuestos, resulta: Que sin la intervención de microorganismos no se produce mal olor, y si las mucosidades no se retienen en la nariz, las bacterias carecen de tiempo para descomponerlas y producir fetidez. Retención de exudados y putrefacción consecutiva, no es lo único en la enfermedad que estudiamos; hay enfermos que no tienen anchura exagerada de las fosas nasales, y en todos se produce una atrofia de la pared de éstas y principalmente de los cornetes. Las lesiones características de la enfermedad se propagan a veces a otros órganos, y algunos autores creen que se debe a la acción específica de ciertas bacterias, habiéndose obtenido buenos resultados con las vacunas preparadas con ellas.

Estos datos son esenciales para formarse idea de la etiología y patogenia del ozena, los demás tienen importancia secundaria; demuestran la transcendencia que tiene el conocimiento de la flora nasal de los enfermos de ozena y la conveniencia de ensayar en ellos la bacterioterapia, ya que en esta enfermedad existe una infección crónica localizada.

La herencia interviene como factor etiológico del ozena, en tanto que puede heredarse la especial disposición de las fosas nasales, favorable a la retención de exudados (Zaufal), y la comunidad de vida entre padres e hijos favorece el contagio de las bacterias causantes de la fetidez (Pérez).

La debilidad constitucional alegada por algunos autores no basta para que el proceso se desarrolle, aunque sea circunstancia favorable a su persistencia.

Aceptar como causa un trastorno neurotrófico de la pared de las fosas nasales o una alteración general de naturaleza humoral, sólo es aplazar la cuestión, pues hay que investigar a qué se debe el trastorno neurotrófico o la alteración humoral.

Comenzamos nuestro trabajo investigando bacteriológicamente el exudado nasal de los enfermos de ozena; sirviéndonos del espejo frontal y espéculum, tomamos con el asa de platino una fracción del exudado que tapiza la mucosa por debajo de las costras, o del moco que generalmente existe formando puente entre

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, año 1899, pág. 937, año 1901, pág. 409.

(2) *Etiología y tratamiento del ozena*, nota preliminar presentada al 66 Congreso anual de la *American Medical Association*.—San Francisco, junio de 1915.—*La bacterioterapia del ozena*, S. Mazza.—*Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde*, Amsterdam, 1915, pág. 1.810.

(3) *Journal of Medical Research*, julio 1912.

(4) *Annals of Otolaryngology and Laryngology*, Saint Louis, 1912, vol. XXI.

el cornete y el tabique nasal. Con el producto recogido extendemos *frotés*, que al comienzo de nuestras investigaciones examinábamos directamente en vivo, tiñendo otros por los métodos de Ziehl, Gram y Giemsa, pero que después, en vista de la uniformidad de resultados obtenidos, sólo teñimos por el método de Gram, coloreando el fondo de la preparación con fuchina Ziehl diluida.

Otras porciones del exudado las sembramos por diseminación mecánica en la superficie de tubos de agar y suero coagulado, en posición inclinada, agar sangre, agar con suero humano, y en caldo dispuesto en aero y anaerobiosis. Examinamos los cultivos a las veinticuatro y cuarenta y ocho horas de permanencia en la estufa a 37°, aislando y caracterizando las especies desarrolladas.

Hemos intentado inocular al conejo los gérmenes contenidos en el moco nasal de los enfermos, cauterizando la mucosa del tabique de la nariz del animal con el asa de platino puesta al rojo, y embadurnando la cauterización con exudado de ocena.

Los primeros enfermos estudiados fueron tratados con autovacunas preparadas con todos los gérmenes contenidos en el exudado nasal del individuo en que había de emplearse. Estas vacunas contenían 100 millones de gérmenes por c. c., muertos por la acción del cloroformo y el calor a 55° durante treinta minutos. La esterilidad de las ampollas que contienen la vacuna la comprobamos por siembra en caldo y su toxicidad por inyección al cobaya.

El tratamiento consistió en inyecciones subcutáneas practicadas cada tres, cuatro o cinco días a dosis variables, según las condiciones del enfermo, y progresivamente crecientes en todos para obtener la máxima inmunización sin ocasionar graves molestias. Generalmente no se ha excedido la dosis de 3 c. c. inyectada de una sola vez y se han practicado unas diez inyecciones en cada enfermo.

No creemos necesario sobrepasar la citada dosis máxima, y de no observarse mejoría con las inyecciones, es inútil insistir, pues de no estar mal preparada la vacuna, el fracaso se debe a que el enfermo, por condiciones especiales, no reacciona lo suficiente para producir el grado de inmunidad necesaria.

El resultado de los exámenes bacteriológicos realizados en enfermos de ocena se resume en lo siguiente:

De 25 enfermos de ocena examinados, en 24 encontramos en gran cantidad, tanto en los *frotés* de exudado como en los medios sólidos sembrados con él, dos especies bacterianas; el bacilo del ocena (*bacterium ozaenae*, de Loewenberg y Abel), pertenecientes a la misma especie que el *pneumobacilo* y al *bacillus lactis aerógenes*, y un bacilo del grupo pseudodiftérico. (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, Hofman Wellenhof).

Muchos exudados nasales contienen gran número de leucocitos, cuyo protoplasma está cargado de bacilos pseudodiftéricos fagocitados; el bacilo del ocena se encuentra muy pocas veces en el interior de los leucocitos.

Además de las citadas especies bacterianas, hemos encontrado otras cuya presencia en el exudado nasal no es constante, son las siguientes:

Pneumococo diplococcus pneumonial (A. Frankel), diez veces en 25 enfermos, o sea el 40 por 100 de los casos.

Diplococcus catarrhalis, micrococcus catarrhalis (R. Pfeiffer), diez veces en 25 enfermos, o sea el 40 por 100 de los casos.

Estafilococo piógeno, *micrococcus pyogenes* (Rosenbach), nueve veces en 25 enfermos, o sea el 36 por 100 de los casos.

*Diplococcus crasus*, tres veces en 25 enfermos, o sea el 12 por 100 de los casos.

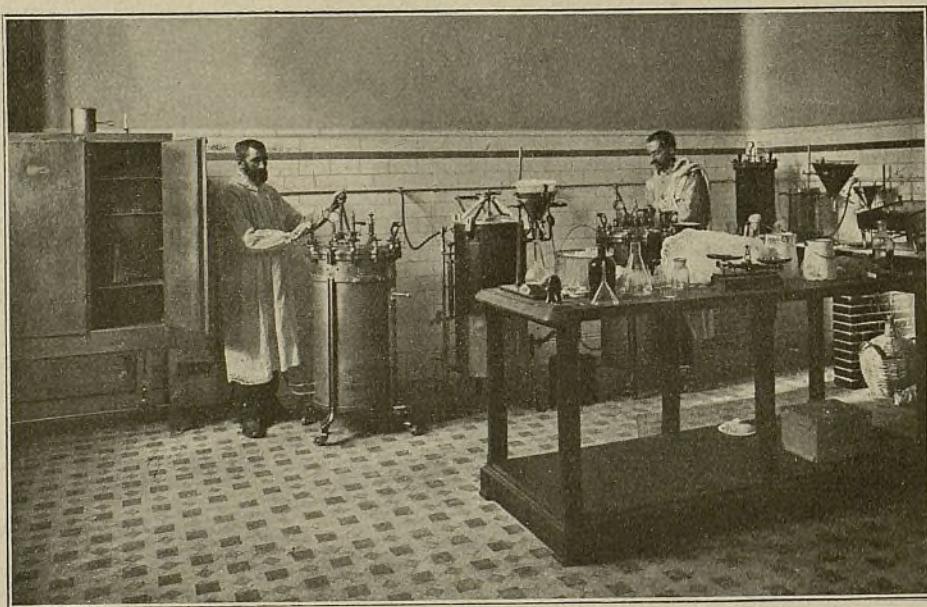
*Micrococcus tetragenis*, *sarcina tetragena* (Koch, Gaffky), una vez en 25 enfermos, o sea el 4 por 100 de los casos.

En siete enfermos hemos encontrado, por examen microscópico de la mucosidad nasal, un cocobacilo semejante al de Pérez, habiendo conseguido aislarle cinco veces.

Resulta que el *cocobacillus foetidus ocnæ*, de F. Pérez, lo hemos encontrado en el 28 por 100 de los enfermos. Quizá sea mayor el número de casos en que realmente exista dicha bacteria en el exudado nasal de los enfermos de ocena, y la razón de no encontrarla nosotros más veces, sea que en los primeros exámenes carecíamos del hábito necesario para descubrirla.

Creemos que el cocobacilo aislado por nosotros es la bacteria de F. Pérez, porque, menos uno, reúne los caracteres descritos por él.

Es un cocobacilo que no se tiñe por el Gram y carece de movilidad. Se cultiva



Departamento de esterilización y preparación de medios de cultivo.

bien a 37° en aero y anerobiosis; no coagula la leche, no liquida la gelatina, ni fermenta la lactosa. Fermenta la urea.

Sembrado en caldo que contiene suero sanguíneo, da un olor semejante al de los enfermos de ocena, pero poco intenso.

En agar inclinado da abundante cultivo espeso, de bordes transparentes; en la patata el cultivo es parecido, de color amarillento, sin burbujas gaseosas.

Es patógeno para el conejo, pues la inyección intravenosa de un c. c. de cultivo de veinticuatro horas en caldo, lo mata por septicemia en un plazo de dos o tres días. En la sangre del corazón se encuentra después de la muerte el microbio inyectado.

No hemos podido comprobar la producción de rinitis en cuatro animales inoculados, y uno que, por haber inyectado en las venas medio c. c. de cultivo sobrevivió un mes, no presentó alteración de las fosas nasales.

Vista la constancia con que se encuentra el bacilo del ocena y el pseudodiftérico en la mucosa nasal de los ocenosos, estudiamos detenidamente los caracteres biológicos y culturales de algunas muestras de estos bacilos aisladas en distintos enfermos.

El bacilo del ocena (*bacterium ocenæ*), es grueso, generalmente corto, de extremos redondeados, dispuesto siempre por parejas. Gram negativo, con cápsula en los productos patológicos y primeras generaciones en medio sólido, inmóvil, no esporula.

Anaerobio discrecional, se desarrolla bien en los medios de cultivo. En agar y suero da colonias grandes, salientes, viscosas. No liquida la gelatina, no produce indol.

Algunas muestras coagulan la leche, pero la mayoría no la coagulan; cosa semejante ocurre con los cultivos en patata, pues algunas semillas producen colonias con burbujas gaseosas como las del *bacillus lactis aerógenes*, mientras que la generalidad no las producen.

Los caracteres relatados son muy semejantes a los del pneumobacilo (*bacterium pneumoniae*, Friedlander) y *bacillus lactis aerógenes* (*bacterium acidi lactici*, Hope, por lo que la mayoría de los autores considera estas bacterias como pertenecientes a la misma especie.

Cozzolino asegura haber producido, por inyección intravenosa del bacilo del ocena en el conejo, la rinitis atrófica; es decir, que ha obtenido una acción patógena igual que la de F. Pérez ha provocado inyectando al citado animal cultivos de *cocobacillus foetidus ocenæ*. F. Pérez (1) afirma que los resultados de Cozzolino se deben al empleo inconsciente de cultivos impuros, que además del bacilo del ocena, contenían su cocobacilo. Según Pérez, el bacilo de ocena es incapaz de producir las lesiones características de la enfermedad.

El bacilo pseudodiftérico (*corinebacterium pseudo-diphtheriticum*, Hofmann-Vellwnhof) aislado en los enfermos de ocena, toma el Gram, pero en algunas muestras de Gram negativo con granos de Gram positivos contenidos en el espesor del bacilo. De extremos redondeados y desigual grosor, se agrupa generalmente en forma de empalizadas. Su longitud es muy variable en las distintas muestras.

Es inmóvil, tiene corpúsculos polares como los del bacilo diftérico.

Anaerobio discrecional se desarrolla bien en los medios de cultivo ordinarios, y sus colonias tienen iguales caracteres que las del bacilo diftérico.

No coagula la leche, no liquida la gelatina, no produce indol.

No es tóxico; dos c. c. de cultivo de veinticuatro horas en caldo, inyectado en el tejido celular subcutáneo de un cobaya 300 gramos de peso, no produce alteración ostensible.

Sometido a la acción aglutinante de suero antidiftérico obtenido de modo que el animal productor haya sufrido la inyección de cuerpos bacterianos, no se aglutina al 1 por 25, 1 por 50 y 1 por 100.

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*. Año 1901, pág. 409.

Hemos preparado una vacuna mixta y polivalente, con varias muestras de bacilo del ocena, bacilo pseudodiftérico y cocobacilo de Pérez, para ello sembramos las semillas en caldo dispuesto en aero y anaerobiosis, y después de veinticuatro horas de permanencia a 37°, comprobamos la pureza de los cultivos y se matan los gérmenes con cloroformo.

Se mezcla el contenido de los distintos matraces de cultivo, se dosifica la vacuna de modo que contenga 250 millones de gérmenes por c. c. y se reparte en ampollas que se cierran a la lámpara y calientan a 55° durante media hora.

Antes de emplear la vacuna se comprueba la muerte de los gérmenes sembrando en caldo aerobio y anaerobio el contenido de varias ampollas, y se tantea la toxicidad inyectando 2 c. c. de vacuna en el tejido celular subcutáneo de un cobaya de 2'50 gramos de peso. El animal no debe presentar alteración general ni ostensible después de la inyección de vacuna.

Esta vacuna polivalente y mixta contra el ocena, se emplea en inyección subcutánea cada dos, tres o cuatro días, según lo que tardan en desaparecer los fenómenos reaccionales consecutivos a cada inyección, y aconsejamos la siguiente marcha de inmunización.

Primera inyección, 0'3 c. c.; segunda inyección, 0'5 c. c.; tercera inyección, 0'7 centímetros cúbicos; cuarta inyección, 1'0 c. c.; quinta inyección, 1'5 c. c.; sexta inyección, 2'0 c. c.; séptima inyección, 2'5 c. c.; octava inyección, 3'0 c. c.

No conviene exceder la última dosis que puede repetirse.

Cuando una inyección produzca reacción local muy molesta o elevación de la temperatura superior a 38°, no se aumentará la dosis en la inyección siguiente y se repetirá la que produjo excesiva reacción, continuando después el ascenso progresivo.

Si por cualquier circunstancia transcurriesen más de quince días después de una inyección, y se quisiera reanudar el tratamiento, para evitar accidentes anafilácticos, se inyectará la mitad de la primera dosis, continuando luego la marcha ordinaria de inmunización.

Los resultados que hemos obtenido con la bacterioterapia en el ocena, son los siguientes: los enfermos se han tratado simultáneamente con lavados de la nariz hechos con disolución fisiológica de cloruro sódico, pues la inmunización activa es perfectamente compatible con los tratamientos locales que la experiencia ha consagrado.

De 25 enfermos estudiados hay que separar 9; 5, por haber desaparecido antes de recibir las inyecciones necesarias para poder juzgar, y 4, por encontrarse al comienzo del tratamiento. Entre 16 que han recibido suficiente número de inyecciones, tenemos: curaciones, 5; mejorías, 7; fracasos, 4.

El resultado total expresado anteriormente, hay que descomponerlo en dos parciales por la clase de vacuna empleada, según que hayan sido tratados con autovacunas o vacuna polivalente.

La vacuna polivalente se ha empleado en 16 enfermos, de los que hay que deducir 8 por desconocer el resultado del tratamiento. Entre los 8, cuya observación está completa, tenemos: curaciones, uno; mejorías, 4; fracasos, 3.

Con vacunas autógenas se han tratado a once individuos, en dos de los cuales se había empleado sin éxito la vacuna polivalente. Los once casos quedan reducidos

a nueve, por lo que se refiere al resultado, pues dos no se han seguido durante el tiempo suficiente; entre nueve hemos obtenido:

Curaciones, 4; mejorías, 3; fracasos, 2.

Con vacunas autógenas hemos obtenido mayor número de éxitos que con la polivalente, y un caso en que había fracasado ésta, el enfermo mejoró considerablemente con la autógena.

La ventaja de las vacunas autógenas sobre la polivalente está en que contienen todos los gérmenes que se encuentran en el exudado nasal y que en cierta medida intervienen en el proceso; la vacuna polivalente contiene las tres bacterias, cuya importancia etiológica parece mayor, pero muy pocas veces se encuentran solas.

El resultado terapéutico alcanzado con las vacunas autógenas y polivalentes es muy satisfactorio, pues no hay que olvidar que la enfermedad es eminentemente crónica y rebelde contra todo tratamiento. Mientras que otra cosa demuestren los hechos, aconsejamos la bacterioterapia en el ocena, y teniendo presente que las vacunas autógenas no siempre evitan los fracasos y son de más costosa aplicación que la polivalente, creemos que lo práctico es comenzar el tratamiento con ésta. Si después de practicar siete u ocho inyecciones no hay mejoría, se recurrirá a la preparación y aplicación correcta de la vacuna autógena.

Debemos consignar que en algunos enfermos curados bajo el punto de vista clínico, persiste en el moco nasal el bacilo del ocena y el pseudodiftérico. Además, fáltanos saber el curso ulterior de los enfermos mejorados y curados, pues pudiera ocurrir que el individuo perdiese la inmunidad artificialmente adquirida con la vacunación, y de nuevo prosperaran en la mucosa nasal los gérmenes causantes del proceso.

Si tal contingencia se presentase, estará indicado otra cura con vacuna polivalente, o mejor, autógena.

La constancia con que se encuentra en los enfermos de ocena el bacilo de Abel y el bacilo pseudodiftérico, la importancia de los trabajos del Dr. F. Pérez, comprobados por Hofer (1) y en parte también por nosotros, y la mejoría observada en los enfermos tratados con nuestra vacuna polivalente inclinan a creer en la patogenia específica de la enfermedad.

Deseando reunir mayor número de datos que permitan formar juicio exacto sobre tan importante cuestión, hemos investigado si el suero de la sangre de los enfermos de ocena, aglutina el bacilo pseudodiftérico, el del ocena y el cocobacilo de F. Pérez.

El suero de la sangre de los enfermos números 11, 13, 14 y 15, separado veinticuatro horas después de extraída por punción venosa, no aglutinó en dilución al 1 por 25 y 1 por 50 a las bacterias citadas. Este resultado negativo no invalida la posibilidad de que el ocena sea una enfermedad específica, y causada por alguno o todos los gérmenes sometidos a la aglutinación, pues tratándose de una infección eminentemente local no es extraño que el organismo no contenga anticuerpos en cantidad demostrable. Además, los bacilos con cápsula, a cuyo grupo pertenece el bacilo del ocena, y quizá también el cocobacilo de Pérez, son difícilmente aglutinables.

En vista del anterior resultado, nos dedicamos a estudiar el exudado nasal de

(1) *Etiología y tratamiento del ocena*, 66.º Congreso anual de la American Medical Association.

personas sanas y enfermas de la nariz que padecían enfermedades distintas de la *rinitis fétida atrófica*; la técnica empleada ha sido la misma que nos sirvió para el estudio bacteriológico de los enfermos de ocena.

Estudiando los resultados obtenidos, se ve que en 13 personas sanas hemos encontrado por examen microscópico del exudado nasal y por el método de los cultivos, las siguientes bacterias:

Bacilo pseudodiftérico (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*), ocho veces, o sea 61'5 por 100 de los casos.

Diplococcus crasus, seis veces, o sea 46'1 por 100 de los casos.

Pneumococo (*Diplococcus pneumoniae*, A. Frankel), cinco veces, o sea 38'4 por 100 de los casos.

Diplococcus catarrhalis (R. Pfeiffer), cinco veces, o sea 38'4 por 100 de los casos.

Bacilo del ocena (*Bacterium ozaenae*, Abel), cuatro veces, o sea 30'7 por 100 de los casos.

Bacilo coli (*Bacterium coli*, Escherich), cuatro veces, o sea 30'7 por 100 de los casos.

Estafilococo (*Micrococcus pyogenes*, Rosenbach), dos veces, o sea 16'9 por 100 de los casos.

*Bacterium fluorescens* (Lehmann y Neumann), una vez, o sea 7'6 por 100 de los casos.

El cocobacilo de Pérez no lo hemos encontrado en la nariz de las personas sanas.

En nueve enfermos de la nariz no ocnosos, hemos encontrado:

Bacilo pseudodiftérico, cinco veces, o sea 55'5 por 100 de los casos.

Pneumococo, cinco veces, o sea 55'5 por 100.

Bacilo del ocena, cuatro veces, o sea 44'4 por 100.

Estafilococo, cuatro veces, o sea 44'4 por 100.

Diplococcus catarrhalis, tres veces, o sea 33'3 por 100.

Diplococcus crasus, tres veces, o sea 33'3 por 100.

Bacilo de Pfeiffer (*Bacterium influenzae*), dos veces, o sea 22'2 por 100.

En el enfermo núm. 2, encontramos por examen microscópico un cocobacilo semejante al de F. Pérez, pero no podemos asegurar que lo fuera, por no haberle podido aislar y caracterizar.

Los enfermos números 2, 6 y 9, en cuyo exudado nasal se encontró el bacilo del ocena y el pseudodiftérico, no tenían fetidez; esta ausencia de fetidez no puede atribuirse al tratamiento, pues no practicaban lavados nasales cuando fueron examinados. Las costras nasales de los enfermos 2 y 9 contenían los citados gérmenes en proporción igual o superior que los enfermos de ocena típico.

Los enfermos 1, 4, 7 y 8 padecían hipersecreción nasal sin retención; en el exudado se encontraron muy pocos gérmenes, menos que en muchas personas sanas.

Si comparamos la flora bacteriana de los enfermos de ocena, de los sanos y de los enfermos de la nariz no ocnosos, resulta que en los primeros se encuentra constantemente el bacilo del ocena y el pseudodiftérico. Decimos constantemente a pesar de que en el enfermo núm. 22 no encontramos estas bacterias en dos exámenes, pues la circunstancia de haber curado con vacuna polivalente que no conte-



nía el estafilococo, único germen que se encontró, hace creer que aquellas bacterias existían en sitio o cantidad que nos impidió encontrarlas.

El bacilo del ocena y el pseudodiftérico se encuentran en la mitad de las personas sanas y enfermos no ocenosos, y las dos bacterias juntas, como en el ocena, en un tercio de los casos examinados.

El cocobacilo de Pérez se encuentra en el 28 por 100 de los enfermos de ocena, y no lo hemos aislado en los sanos y enfermos no ocenosos.

El pneumococo se encuentra próximamente en la mitad de los individuos, sanos o enfermos.

El diplococcus catarrhalis, el crassus y el estafilococo existen frecuentemente en la nariz de enfermos y sanos; los bacilos coli, fluorescens y de Pfeiffer y el micrococcus tetrágenes se encuentran pocas veces, en relación con las especies antes enumeradas.

De los precedentes datos resulta que si los bacilos pseudodiftéricos y del ocena existen abundantes en los exudados de la rinitis atrófica fétida, su presencia en el moco nasal no basta para que la enfermedad se produzca. El cocobacilo de Pérez sí que parece ser una especie propia del ocena, pero no se encuentra en todos los casos, y sus caracteres le diferencian poco del bacilo de Abel o del ocena, por lo que bien pudiera ser una variedad de éste.

Debemos hacer notar que los cultivos en caldo del bacilo del ocena desprenden un olor fétido que recuerda al de los enfermos y que sus colonias en agar son mucosas y filantes. El bacilo pseudodiftérico tiene en general una importancia patogénica superior a la que le conceden los tratados de bacteriología; nosotros lo encontramos repetidamente en el pus de procesos inflamatorios crónicos, principalmente óseos, y no hace mucho tiempo que lo aislamos en la sangre de un enfermo que tenía un síndrome septicémico.

La inconstancia de las demás bacterias que hemos visto en el exudado de ocena, demuestra que no tienen esencial importancia en la patogenia de la enfermedad.

En el curso de este trabajo se ha dicho que hemos intentado transmitir la enfermedad al conejo por inyección intravenosa de cultivos puros del cocobacilo de Pérez y de bacilo del ocena; habiendo sido negativo el resultado, no habiendo podido reproducir la enfermedad como Pérez y Cozzolino, no aceptamos las radicales conclusiones de dichos autores.

La inoculación de exudado del ocena y cultivo mixto de bacilos del ocena y pseudodiftérico en la fosa nasal del conejo, previa cauterización, no ha producido lesiones características ni la persistencia de las bacterias sembradas en el moco nasal del animal.

La experimentación en los monos antropoides quizá permita resolver el problema de la transmisión experimental del ocena; pero nuestros medios no nos han permitido realizar esta observación.

Teniendo en cuenta los resultados de nuestro estudio bacteriológico y los hechos bien conocidos expuestos al comienzo de este trabajo, nos permitimos fundamentar un criterio sobre la patogenia y tratamiento del ocena, que exponemos en forma de conclusiones, salvando los razonamientos que las justifican, para no prolongar excesivamente este artículo:

Frimera. La rinitis atrófica fétida no es una enfermedad específica, causada

siempre por uno o varios microbios determinados; pero en esta enfermedad existe una infección mixta de la mucosa nasal, que produce la fetidez y la atrofia. Esta infección crónica de la mucosa nasal es un factor importantísimo, pues agrava la disposición estructural de las fosas nasales propia de la enfermedad, y hasta puede crearla por atrofia de las paredes si la infección persiste.

Segunda. Los bacilos pseudodiftérico y del ocena, incluyendo en esta última especie como una variedad el cocobacilo de Pérez, tienen una importancia etiológica superior que las demás especies microbianas conocidas.

Tercera. La mayor o menor intensidad y extensión del proceso infectivo de la mucosa nasal, quizá explique por qué en algunos individuos existen las dos especies bacterianas citadas sin que se produzca fetidez.

Cuarta. No es probable que el ocena esté causado por un microbio desconocido por insuficiencia de nuestros actuales medios de investigación, pues la enfermedad no se transmite a los animales por inoculación de productos patológicos. La experimentación en los monos superiores resolverá por completo este punto.

Quinta. Todo agente o circunstancia individual capaz de aumentar y retener los exudados en la nariz, facilita el desarrollo y persistencia de las bacterias que mejor se adaptan al medio, y, descomponiéndole, producen la fetidez y la atrofia de la mucosa.

Sexta. Los microbios perfectamente adaptados a la vida parásita en la mucosa nasal de los ocenosos, quizá puedan persistir y multiplicarse en las fosas nasales de personas sanas cuando accidentalmente lleguen a ellas y la enfermedad pueda contagiarse.

Séptima. Las vacunas preparadas con bacilo del ocena, cocobacilo de Pérez y bacilo pseudodiftérico son útiles en el tratamiento del ocena y de las rinitis, en cuyo exudado se encuentren estos gérmenes, aun cuando exista hipertrofia de la mucosa, hipertrofia que puede constituir la primera etapa del proceso.

Octava. Las probabilidades de la curación por la bacterioterapia son tanto mayores cuanto menos avanzada se encuentre la atrofia de la mucosa, y de aquí la importancia del diagnóstico bacteriológico en las rinitis crónicas, aun cuando no exista fetidez, pues nos puede encaminar hacia un tratamiento específico eficaz.

Apéndice.—Entendemos por *curación clínica* la desaparición de las molestias características de la enfermedad; la fetidez y la formación de costras y otros síntomas inconstantes, pero que suelen añadirse a los anteriores; cefalalgias, etc. En uno de los diversos tratados, esta molestia constituía lo más penoso de su enfermedad.

La *mejoría* de algunos enfermos consiste en la disminución de la intensidad de los síntomas, que no llegan a desaparecer, o en la desaparición de uno sin gran mejoría de otros. El síntoma que con más frecuencia desaparece es la fetidez.

En todos los casos de curación y alivio, la mejoría se ha iniciado por enrojecimiento de la mucosa nasal, que estaba pálida y atrofiada; facilidad en el desprendimiento de las costras y producción de secreción nasal flúida, en mayor o menor cantidad según los casos. Esta mejoría objetiva ha sido acompañada de sensación de bienestar general del enfermo, los que, a pesar de las molestias, en algunos casos muy intensas, de la inyección, acudían puntualmente y llenos de fe a la consulta.

## INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA VACUNA PARA SU APLICACIÓN

## VACUNA CONTRA EL OCENA POLIVALENTE Y COMBINADA

Esta vacuna, ideada por el Dr. S. García Vicente y el personal de la sección, es una mezcla de cultivos puros en caldo aerobio y anaerobio, de varias razas de bacilo pseudodiftérico (*Corynebacterium pseudo-diphtheriticum*, Hofmann-Vellenhof), bacilo del ocena (*Bacterium ocenæ*, Abel), y *Cocobacillus fætidus ocenæ* (F. Pérez), aislados en enfermos de ocena.

Contiene 250 millones de gérmenes por centímetro cúbico, muertos por la acción del cloroformo y el calor a 55° mediante media hora. La esterilidad de la vacuna está comprobada por siembra en medios de cultivo aerobio y anaerobio, y en cuanto a toxicidad, la inyección de 2 c. c. en el tejido conjuntivo subcutáneo de un conya de 300 gramos no produce alteración local ni general ostensible.

Sirve para el tratamiento de los enfermos de rinitis atrófica, con o sin fetidez, y también de los que padecen rinitis crónica sin atrofia, en cuyo exudado se encuentran los gérmenes que componen la vacuna.

La inyección parentérica de vacuna, provoca la colaboración de la totalidad del organismo en el proceso natural de defensa contra la infección mixta nasal, que por estar localizada se hace crónica y conduce a la atrofia de la pared de las fosas nasales. Este tratamiento general es perfectamente compatible, y completa los tratamientos locales que la experiencia ha consagrado.

La vacuna puede emplearse en inyección subcutánea intramuscular e intravenosa, pero la primera es suficiente y carece de peligro. La nalga, abdomen, espalda y parte posterior del brazo, son sitios convenientes para la inyección, desinfectando la piel con una gota de tintura de yodo.

Se empleará jeringuilla de cristal dividida en décimas de centímetro cúbico y esterilizada por ebullición; antes de romper el cuello de la ampolla que contiene la vacuna se agitará para homogenizar su contenido.

Las inyecciones se practicarán cada tres, cuatro y cinco días, según lo que tardan en desaparecer los fenómenos reaccionales consecutivos a cada inyección, empleando las siguientes dosis:

Primera inyección, 0'3 c. c.; segunda inyección, 0'5 c. c.; tercera inyección, 0'7 centímetros cúbicos; cuarta inyección, 1'0 c. c., quinta inyección, 1'5 c. c.; sexta inyección, 2'0 c. c.; séptima inyección, 2'5 c. c.; octava inyección, 3'0 c. c.

No conviene exceder la última dosis, que puede repetirse varias veces.

Las inyecciones pueden practicarse a cualquier hora del día y no impiden el desempeño de las ocupaciones habituales; pero habrá que evitar la fatiga y excesos de alimentación el día de la inyección.

En los niños de diez a quince años se empleará la mitad de las dosis indicadas, y en los de cinco años la cuarta parte. También hay que emplear la mitad de la dosis en los enfermos crónicos del corazón y riñón y en los sospechosos de tuberculosis, vigilando la temperatura durante los dos días siguientes a cada inyec-

ción, y el estado funcional del órgano enfermo, para proceder con cautela en la elevación progresiva de la dosis.

Cuando alguna inyección produzca reacción inflamatoria local muy molesta, o elevación de la temperatura superior a 38°, no se aumentará la dosis en la inyección siguiente; se repetirá la que produjo mucha reacción, continuando después el ascenso progresivo.

Si por cualquier circunstancia transcurriera más de quince días después de una inyección y se quisiera reanudar el tratamiento, para evitar la posible producción de accidentes anafilácticos, se inyectará la mitad de la primera dosis, continuando después la marcha ordinaria de inmunización.

La vacuna guardada al abrigo de la luz y en sitio fresco se conserva sin alteración durante más de un año.

---

### VACUNA ESTAFILOCÓCICA POLIVALENTE

---

*SUMARIO: El estafilococo.—Importancia clínica de la bacterioterapia estafilocócica.—La vacuna y sus efectos.—Dosis.—Las autovacunas estafilocócicas. La vacuna y la clínica.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

El estafilococo piógeno es uno de los agentes microbianos que con más frecuencia atacan al hombre; seguramente, nadie llega a la edad adulta sin haber sufrido su acción, y ni aun la inmunidad adquirida que representa una larga vida pone siempre freno a sus ataques. Huésped constante de la piel y mucosas, la menor efracción epitelial, cualquier causa local o general de debilitación orgánica, facilita la invasión del germen; éste no siempre se limita a producir una inflamación local, seguida o no de supuración, pues invadiendo la sangre puede causar septicemias, endocarditis, arteritis y flebitis.

Para la mayoría de los médicos el estafilococo piógeno sólo es el agente causal del forúnculo, el ántrax, la osteomielitis y alguna que otra complicación infecciosa de las heridas; a este conocimiento le dan importancia muy relativa, pues suponen que no tiene aplicación práctica. Cuando el azar les obliga a tratar un proceso inflamatorio, supurado o no, piensan: «sea uno u otro el germen causante, los anti-sépticos y medios quirúrgicos, son los únicos recursos de que disponemos». Creen que ninguna indicación se deduce de conocer o no el agente causal. Esto es un error, que puede perjudicar gravemente al enfermo y al prestigio del médico.

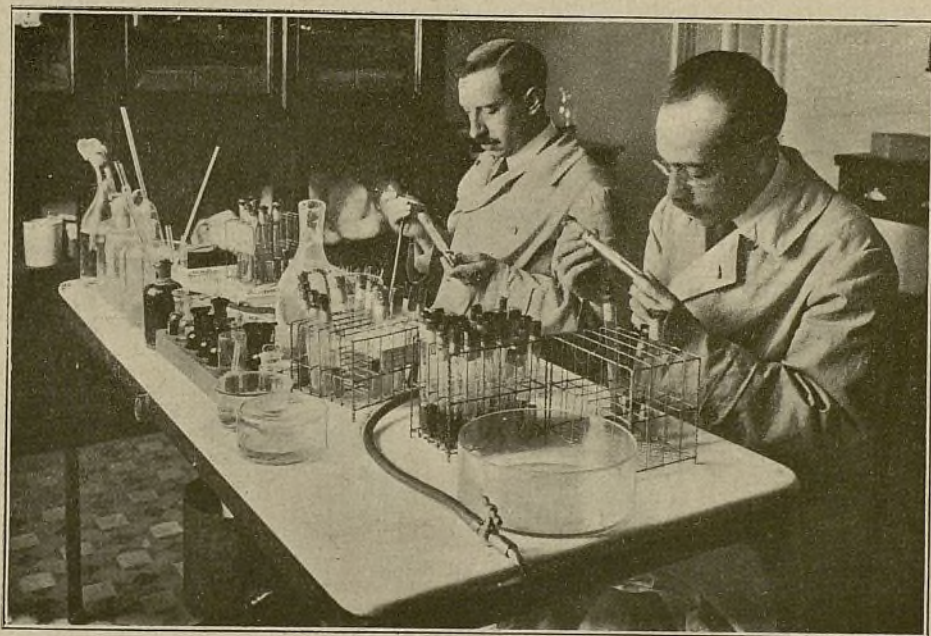
La bacterioterapia es hoy un método eficaz de tratamiento que tiene indicaciones precisas deducidas del diagnóstico etiológico y del conocimiento de las circunstancias de la infección e inmunidad.

Desde el 1 de octubre de 1911 (1) en que un alumno nuestro publicó algunas observaciones de forúnculos y ántrax tratados con una vacuna estafilocócica prepa-

(1) Algunas consideraciones sobre la bacterioterapia estafilocócica, Dr. Pedro Mayoral. Segovia Médica. Segovia, 1915. Reproducción íntegra del trabajo del Dr. Mayoral.

rada por nosotros en el Laboratorio de Higiene de la Facultad de Medicina, no habíamos creído necesario publicar ningún estudio sobre esta cuestión, por suponer que la bacterioterapia estafilocócica y sus indicaciones eran bien conocidas del público médico, pero el tiempo se encarga de demostrarnos con lamentable frecuencia nuestro error. Enfermos que se beneficiarían con la bacterioterapia se pasan sin ella, y médicos que poseen regular cultura, demuestran desconocer el método oponiéndose que se sometan a él enfermos en quienes está indicado.

De este estado de cosas son en parte responsables los tratados de Bacteriología,



Los Sres. Olano y Lobo examinando cultivos.

pues en la mayoría, por no decir en todos, no se da la importancia clínica que tiene la bacterioterapia estafilocócica.

Decimos que el estafilococo no sólo es el germen que produce el forúnculo, ántrax, osteomielitis, flemones y absesos. Causa también corizas, laringitis, bronquitis y broncopneumonías; sólo o asociado al bacilo diftérico, produce muchas anginas, causa otitis agudas y crónicas, conjuntivitis, empiema de los senos, nefritis, cistitis, endocarditis, arteritis, flebitis, septicemias, angiocolitis y peritonitis. Además, las infecciones por el estafilococo complican muchos procesos debidos a otros gérmenes; el Dr. José S. Covisa y el Dr. G. Agustina han podido obtener excelentes resultados con la bacterioterapia estafilocócica en el tratamiento de las periadenitis venéreas.

Por desgracia no en todas las enfermedades citadas puede hacerse el diagnóstico bacteriológico con la necesaria precisión y rapidez, y ni muchas, aunque se haga, puede ir seguido de una eficaz terapéutica específica, pues la inmunización pasiva o sueroterapia estafilocócica no está tan adelantada que permita yugular las infecciones generales y agudas que produce el estafilococo, casos en los que la

bacterioterapia estafilocócica pudiera ser contraproducente (1). Pero restringiendo la bacterioterapia estafilocócica a los casos en que está indiscutiblemente indicada, cuando se trata de procesos *locales, subagudos o crónicos*, son tan frecuentes, que ningún médico deja de observarlos casi diariamente.

En la mayoría de los casos en que se ha demostrado eficaz la bacterioterapia estafilocócica, los datos clínicos bastan para precisar la naturaleza del proceso: los forúnculos, ántrax, impétigo, osteomielitis aguda, flemones leñosos, siempre se deben al estafilococo. Además, debemos pensar en dicha bacteria siempre que observemos un proceso inflamatorio supurado o no, de marcha subaguda o crónica, que produce poca o ninguna reacción general. En estos casos, el examen bacteriológico servirá para precisar el diagnóstico, y en otros muchos sólo él será capaz de establecerlo; cuando por circunstancias especiales no se pueda recurrir a la bacteriología y se sospeche la naturaleza estafilocócica del proceso, creemos que pudiera permitirse dada la inocuidad del método, recurrir a un breve *tratamiento de prueba* que, de ser eficaz, confirmará el diagnóstico de estafilococia.

Las reglas elementales que permiten un empleo correcto de la bacterioterapia estafilocócica, son fáciles de retener y aplicar. La determinación del índice opsónico que sirvió para establecer y cimentar el medio, es innecesaria, bastan los datos clínicos para conducir el tratamiento.

Las vacunas estafilocócicas, cultivos muertos de estafilococos desarrollados en medios sólidos o líquidos, se encuentran en el comercio y todas son buenas; nosotros creemos tener el pequeño mérito de ser los primeros que en España han preparado en gran cantidad vacuna estafilocócica obtenida con estafilococos de varias procedencias, lo que ha permitido la fácil difusión del método bacterioterápico. El Laboratorio municipal de Madrid hace ya varios años que tiene dicha vacuna a disposición del público.

Estos cultivos de estafilococos, inyectados en el tejido celular subcutáneo con jeringuilla de cristal hervida y haciendo la punción en un punto de la piel desinfectado con tintura de yodo, producen ligera reacción inflamatoria en el sitio de la inyección, y alguna que otra vez elevación de la temperatura, que no suele pasar de 5 a 7 décimas de grado. Algunas veces la reacción local es muy intensa, pero siempre desaparece sin ocasionar perjuicios.

Los síntomas de la enfermedad que se trata de combatir sufren una agravación transitoria que no suele durar más de doce a cuarenta y ocho horas; esta es la *fase negativa*. Simultáneamente con las reacciones local y general, y coincidiendo con la fase negativa, se produce una inmunización del organismo contra el estafilococo y sus toxinas; los anticuerpos formados por la totalidad del individuo, después de librarle de lo que artificialmente penetró en él, sirven para combatir el proceso estafilocócico que padece. El fin que debemos proponernos es inyectar la máxima cantidad de vacuna que el individuo pueda tolerar sin perjuicio, pues de este modo activaremos en lo posible la producción de anticuerpos, y, por lo tanto, la curación del proceso.

Una inmunización tan intensa, capaz de curar la enfermedad, quizá no pueda

(1) En las anginas agudas acompañadas de intensa reacción general y local ganglionar que produce el estafilococo, la vacuna se ha mostrado como un excelente remedio, de efectos tan claros como el mismo suero antidiftérico. Recientemente hemos tenido nueva ocasión de comprobarlo en una niña de diez y ocho meses.

obtenerse sólo con una inyección, y de aquí que sea necesario repetir las inyecciones vacunantes periódicamente, dando tiempo al organismo para que reaccione cada vez con mayor producción de anticuerpos, pues las dosis de vacuna que se inyecten serán crecientes.

Si inyectamos excesiva cantidad de vacuna, por ser muy grande la dosis con relación al individuo, o por haber repetido la inyección cuando el organismo no se había librado de las toxinas que se inyectaron, podemos ocasionar un perjuicio; a infección que el organismo padece se suma la intoxicación terapéutica, produciendo una intensa fase negativa.

Este perjuicio es fácil de evitar ateniéndose a las indicaciones que acompañan a toda vacuna y teniendo en cuenta la probable capacidad reaccional del individuo. Si a pesar de todo, por circunstancias individuales resulta elevada la dosis, se producirá aumento de temperatura superior a un grado, el enfermo acusará malestar general e intensa reacción inflamatoria en el sitio de la inyección. Habrá agravación de la enfermedad que se trata de combatir.

En estos casos se esperará que pasen cinco o seis días y desaparezcan espontáneamente los fenómenos reaccionales; entonces, habiendo mejorado los síntomas de la enfermedad, volveremos a inyectar la misma dosis en vez de aumentarla, y después se continuará la inmunización en la forma aconsejada por el preparador de la vacuna, dando por no puesta la inyección que resultó excesiva a los efectos de la marcha progresiva de las dosis.

Supongamos que la marcha aconsejada sea  $\frac{1}{2}$  c. c. de vacuna para la primera inyección, 1 c. c. para la segunda y 1'5 c. c. para la tercera. Practicamos la primera inyección de  $\frac{1}{2}$  c. c. y se produce una reacción demasiado intensa; la segunda vez que inyectemos la vacuna en vez de poner 1 c. c., que es la dosis indicada para la segunda inyección, inyectaremos  $\frac{1}{2}$  c. c.; la tercera vez no inyectaremos 1'5 centímetro cúbico, sino 1 c. c., y así sucesivamente.

El Dr. D. Juan de Azúa aconseja inyectar dosis enérgicas que produzcan reacción febril, pues supone fundadamente, y su experiencia lo confirma, que son las que inmunizan con mayor rapidez e intensidad. Este procedimiento tiene el inconveniente de que no es aceptado por todos los enfermos, y sólo es aplicable a los procesos en que no sea de temer la producción de una fase negativa; pero proporciona los éxitos más brillantes.

Cuando por cualquier circunstancia se suspendiera la inmunización y hubiera que reemplazarla pasado un plazo superior a diez o doce días, hay que tener presente la posible existencia del estado anafiláctico. En este caso, para evitar la producción de accidentes bastará comenzar de nuevo por la primera dosis que se inyectó, y mejor en la mitad de ésta.

El método bacterioterápico tiene la ventaja de que no pretende sustituir a los que la experiencia ha reputado como mejores; sobre todo los tratamientos locales son perfectamente compatibles con él, y hasta son necesarios para completarle.

La cuestión de las autovacunas y vacunas individuales, preparadas con los estafilococos aislados del propio enfermo en que se ha de emplear es importantísima y a nuestro juicio ha perjudicado mucho a la difusión del método; son muchos los que queriendo emplear lo mejor, la autovacuina, no recurren a lo bueno; la vacuna polivalente de depósito.

Es muy cierto que si se pretende inmunizar al enfermo contra el germen que lo ataca, lo mejor será que la vacuna inyectada contenga el mismo estafilococo que produce la enfermedad; esto se consigue aislando de la lesión el agente que la produce, cultivándole en cantidad suficiente y preparando la vacuna con estos cultivos. Si en vez de esta vacuna individual se emplea otra formada por diversas variedades de estafilococos, pero entre los que no figura el estafilococo que produce la lesión, puede ocurrir que aun perteneciendo a la misma especie que el microbio causante de la enfermedad, la diferencia de composición entre uno y otro sea tal, que los anticuerpos formados por el organismo y cuya acción es absolutamente específica, no actúen con suficiente energía sobre el agente causal.

Representando por 100 la totalidad de los anticuerpos formados como consecuencia de la vacuna polivalente, sólo se utilizaría un 30 o 40, el resto sería inútil por no encajar exactamente con el antígeno o microbio productor de la lesión, y, por lo tanto, se han forzado sin gran provecho las resistencias del organismo.

Las anteriores indudables ventajas de las autovacunas, están compensadas con la dificultad de orden práctico que supone su preparación. Suponiendo que sea posible aislar el germen, cosa que no siempre ocurre, por mucha que sea la rapidez con que se prepare la autovacuna, pasarán dos o tres días durante los cuales será privado el enfermo de las ventajas del método, retraso no despreciable en algunos casos. Además, si hubieran de tratarse con autovacunas todos los casos en los que la bacterioterapia estafilocócica está indicada, no habría personal ni material suficiente.

Lo más práctico, y, por lo tanto, más útil, es emplear las vacunas polivalentes en cuanto se establezca el diagnóstico clínico o bacteriológico de estafilococia, y reservar la preparación y empleo de las autovacunas para los casos en que fracasen las primeras, bien porque el estafilococo del enfermo difiera mucho de los empleados en la preparación de la vacuna polivalente, o porque exista una asociación microbiana que complique el problema.

Las autovacunas tienen especial aplicación en muchos procesos quirúrgicos debidos a gérmenes distintos del estafilococo y en las inflamaciones crónicas no tuberculosas del aparato respiratorio. Es este un campo de acción de la bacterioterapia que en nuestro país no se ha desarrollado lo debido en bien de los enfermos y del prestigio médico.

Siguiendo el criterio expuesto en el presente artículo, y empleando la vacuna que prepara el Laboratorio municipal de Madrid, los Doctores B. Landete, Juan de Azúa, José S. Covisa, Sáinz de Aja, Alfin, Fernández Seco, García Vicente, Sánchez del Val (Cartagena), García Marín (Valencia) y Selma (Zaragoza), han obtenido y publicado excelentes resultados terapéuticos en distintas formas de estafilococia.

Nosotros hemos recogido personalmente numerosas observaciones que prueban de modo decisivo la imprescindible necesidad de la bacterioterapia estafilocócica, y precisamente en casos quirúrgicos es cuando los resultados han sido más notables. Entre otros, una pleuresía supurada que había resistido la intervención quirúrgica y un dedo que se quería amputar por distinguidos cirujanos, curaron con tal rapidez, haciéndose ostensible la mejoría desde la primera inyección, que no pudo ser más patente la beneficiosa influencia del tratamiento específico.

La mayoría de nuestros cirujanos no se han percatado aún del partido que pue-



den sacar del diagnóstico bacteriológico y de la bacterioterapia, antes y después de emplear el bisturí.

## INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA YACUNA PARA SU APLICACIÓN

### VACUNA ESTAFILOCÓCICA POLIVALENTE

Esta vacuna es una mezcla de cultivos puros de estafilococo piógeno.

Los estafilococos se han aislado directamente de toda clase de productos patológicos humanos; proceden de cultivos en medio líquido, aerobio y anaerobio, y están muertos por la acción del cloroformo y el calor a 55° durante media hora.

Contiene 200 millones de gérmenes por c. c., e inyectada a la dosis de 2 c. c. en el tejido celular subcutáneo de un cobaya de 300 gr. de peso, no produce alteración general ni local ostensible.

La bacterioterapia estafilocócica es un método eficaz de tratamiento, indicado en los procesos debidos al estafilococo piógeno que, solo o junto con otros gérmenes, causa en el hombre muchas y variadas lesiones.

El forúnculo y ántrax se deben exclusivamente al estafilococo y proporcionan los éxitos más notables de la bacterioterapia.

En las osteomielitis, flemones y abscesos, se encuentra muchas veces solo; otras asociado a gérmenes distintos.

El estafilococo solo o asociado, causa hidrosadenitis, foliculitis, impétigo, ectima, piodermitis, acné, corizas, laringitis, bronquitis, broncopneumonías, anginas, otitis, empiema de los senos de la cara, queratitis, blefaritis, conjuntivitis, nefritis, cistitis, endocarditis, arteritis, flebitis, septicemias, angiocolitis y peritonitis.

El estafilococo complica muchas veces lesiones de naturaleza neoplástica, y los doctores José S. Covisa y G. Agustina, dicen que «la vacuna estafilocócica *debe emplearse en todos los casos* de adenoperiadenitis inguinales y crurales, ya dependan de infecciones cutáneas banales o de lesiones venéreas de la zona genital».

Por desgracia, en todas las enfermedades citadas, no puede hacerse el diagnóstico bacteriológico con la precisión y rapidez necesarias, ni en muchas, aunque se haga, puede ir seguido de eficaz terapéutica específica, pues la inmunización pasiva, los sueros estafilocócicos, no han podido hasta ahora yugular las infecciones generales y agudas que produce el estafilococo, casos en que la bacterioterapia puede ser perjudicial. Pero restringiéndola a los casos en que está indiscutiblemente indicada, cuando se trata de procesos *locales, subagudos o crónicos*, son tan frecuentes que ningún médico deja de observarlos diariamente.

En la mayoría de las lesiones en que se ha mostrado eficaz la bacterioterapia estafilocócica, los datos clínicos bastan para precisar la naturaleza del proceso. Los forúnculos, ántrax, osteomielitis y flemones leñosos del cuello (Dr. B. Landete), se deben siempre al estafilococo. Además, se debe pensar en la acción causal de dicha bacteria siempre que observemos un proceso inflamatorio supurado o no, de marcha subaguda o crónica, que produce poca o ninguna reacción general. En

estos casos el examen bacteriológico servirá para precisar el diagnóstico; cuando por circunstancias especiales no se pueda recurrir a la bacteriología y se sospeche la naturaleza estafilocócica del proceso, creemos que puede permitirse, dada la inocuidad del método, practicar un breve *tratamiento de prueba*, que de ser eficaz, confirmará el diagnóstico de estafilococia.

«Cuando fracasa la vacuna, o mejor dicho, no cura, no hay tal fracaso; ello indica solamente que el estafilococo no interviene, no participa en la lesión o enfermedad en cuestión» (Dr. Sáinz de Aja).

Las reglas elementales que permiten un empleo correcto de la bacterioterapia son fáciles de retener y aplicar. La determinación del índice opsónico que sirvió para establecer y cimentar el método es innecesaria, bastan los datos clínicos para conducir bien el tratamiento.

La vacuna estafilocócica es una suspensión de microbios y, por tanto, antes de cargar la jeringuilla para la inyección, hay que agitar fuertemente la ampolla para que pasen al líquido los microbios que se hayan sedimentado y quede formando una emulsión homogénea.

Inyectada en el tejido celular subcutáneo con jeringuilla de cristal hervida y haciendo la punción en un punto de la piel desinfectado con tintura de yodo, produce ligera reacción inflamatoria en el sitio de la inyección, y alguna vez elevación de la temperatura, que no suele pasar de 5 a 7 décimas de grado. Algunas veces la reacción local es muy intensa, pero siempre desaparece sin ocasionar perjuicios.

Los síntomas de la enfermedad que se trata de combatir, generalmente se agravan, agravación que no dura más de doce o veinticuatro horas: ésta es la *fase negativa*. Simultáneamente con las reacciones local y general, y coincidiendo con la fase negativa, se produce una impregnación del organismo por el estafilococo y sus toxinas, contra los que reacciona y se inmuniza. Los anticuerpos formados por la totalidad del individuo, después de librarle de lo que artificialmente penetró en él, sirven para combatir el proceso estafilocócico que padece. El fin que debemos proponernos es inyectar la máxima cantidad de vacuna que el individuo puede tolerar sin perjuicio, pues de este modo activaremos en lo posible la producción de anticuerpos y, por lo tanto, la curación del proceso.

Una inmunización capaz de curar la enfermedad quizá no puede obtenerse con una sola inyección, y de aquí que haya que repetir las inyecciones vacunantes periódicamente, dando tiempo al organismo para que reaccione cada vez con mayor cantidad de anticuerpos, pues las dosis de vacuna que se inyecten serán crecientes.

Si inyectamos excesiva cantidad de vacuna, por ser muy grande la dosis con relación al individuo, o por repetir la inyección cuando el organismo no se ha librado de las toxinas que se inyectaron, podemos ocasionar un perjuicio: a la infección que se padece se suma la intoxicación terapéutica produciendo intensa fase negativa.

Nuestra vacuna se empleará en los adultos a las siguientes dosis: 1.<sup>a</sup> inyección, 0'5 c. c.; 2.<sup>a</sup>, 1 c. c.; 3.<sup>a</sup>, 1'5 c. c.; 4.<sup>a</sup>, 2 c. c.; 5.<sup>a</sup>, 2'5 c. c.; 6.<sup>a</sup> 3 c. c. Si fuera necesario practicar más inyecciones no pasará de esta última dosis. Las inyecciones se practicarán cada tres o cuatro días.

Si por circunstancias individuales se produce reacción febril superior a 38° o inferior a ésta que dure más de un día, se aplazará la inyección siguiente hasta que

pasen veinticuatro o cuarenta y ocho horas después de desaparecidos los fenómenos reaccionales, y no se aumentará la dosis, se repetirá la anterior.

Cuando por cualquier circunstancia se suspendiera la inmunización y hubiera que reemprenderla pasado un plazo superior a diez o doce días, hay que tener presente la posible existencia del estado anafiláctico. En estos casos, para evitar la producción de accidentes, bastará comenzar de nuevo por la primera dosis que se inyectó, y, mejor, con la mitad de ésta.

Las inyecciones se practicarán en lo más profundo del tejido celular subcutáneo de la región deltoidea, inter e infraescapular y tercio superior de las nalgas. Las inyecciones de vacuna pueden también practicarse en las masas musculares.

El método bacterioterápico tiene la ventaja de que no pretende sustituir a los que la experiencia ha reputado como mejores; sobre todo, los tratamientos locales son perfectamente compatibles con él, y hasta necesarios para complementarle.

---

### VACUNA ESTREPTOCÓCICA POLIVALENTE

*SUMARIO: Necesidad de insistir en su estudio clínico.— La vacuna estreptocócica en la profilaxis de la escarlatina.— Éxitos conseguidos.— Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

Muy frecuentemente ha sido pedida al Laboratorio la vacuna estreptocócica y ésta fué la causa de que en el año último nos decidiéramos a su preparación. En nuestro propósito de no referirnos, en cuanto a la aplicación de las vacunas y sueros del Laboratorio, más que a estudios y referencias de los médicos españoles que nos favorecen con su cooperación, debemos consignar en honor a la verdad, que por lo que respecta a la estreptocócica, no poseemos todavía suficiente material de información que consignar. Podemos, sí, afirmar, como resumen de cuanto ahora disponemos, deducido de los trabajos hechos en la sección de vacunas bacterianas del Laboratorio y de las comunicaciones de los escasos médicos que la utilizaron, que nuestra vacuna estreptocócica es perfectamente inocua, y que con ella se han obtenido resultados satisfactorios que deben animar a emplearla en el tratamiento de las infecciones provocadas por el estreptococo sólo o en asociación con gérmenes como el estafilococo, colibacilo, bacilo pseudo-diftérico y otros, cuyo caso, previa investigación bacteriológica, motivaría, como es lógico, el uso de la vacuna en combinación con el de las vacunas de la bacteria o bacterias que acompañen al estreptococo. Y como sobre estos particulares ya se insiste en las instrucciones que acompañan a la vacuna, y reproducidas seguidamente, a ellas remitimos a nuestros lectores, no sin antes consignar algo por lo que se refiere a su aplicación contra la escarlatina.

Conocido el papel que se atribuye al estreptococo en aquella enfermedad, acaso secundario, algunos autores han pensado en la profilaxis de la escarlatina con va-

cuna estreptocócica. La mayor parte de estos trabajos han sido hechos por rusos: últimamente por Gabritschewsy (1); y como casi todo lo publicado está en su idioma, el método ha llamado escasa atención entre los profesionales. Más de 50.000 casos hay registrados de protegidos con buen éxito con vacunas preparadas con el estreptococo aislado sólo de casos de escarlatina, y está demostrado que con tres inyecciones de la vacuna, y generalmente con dos, casi siempre se establece la completa inmunidad contra la enfermedad, durando próximamente año y medio. La vacuna no está en cambio indicada para niños pequeños o para personas de edad, especialmente en los enfermos de nefritis.

Las estadísticas rusas son muy satisfactorias para la vacunación preventiva. Smirnoff empleó la vacuna en 13 pueblos de Rusia, en los que las condiciones sanitarias eran muy desfavorables. Vacunó a 455 individuos, y todos aquéllos que recibieron tres inyecciones completas quedaron inmunizados. Entre los no vacunados un 20 por 100 fueron atacados y el 11 por 100 falleció. De los vacunados sólo el 3 por 100 contrajo el mal, y no murió ninguno. En una epidemia en Kharkov fueron inoculadas, por Yemelyanoff, 610 personas, y ni una sola contrajo la enfermedad. Zelikin empleó la vacuna en sitio atacado intensamente, y entre 613 personas, que recibieron tan sólo dos inyecciones de la vacuna, ninguna enfermó de la escarlatina.

Citamos estos hechos que a nuestro juicio merecen seria atención y que aconsejan estudiar la vacuna estreptocócica bajo el aspecto profiláctico y singularmente bajo el terapéutico.

## INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA VACUNA PARA SU APLICACIÓN

### VACUNA ESTREPTOCÓCICA POLIVALENTE

Es una mezcla de cultivos puros de estreptococos (*Streptococcus pyogenes*, Rosenbach) aislados de diversas lesiones humanas, desarrollados en caldo dispuesto en aero y anaerobiosis, muertos por el cloroformo y el calor a 55° durante treinta minutos. Entre las semillas destinadas a la preparación de esta vacuna, figura el estreptococo intestinal o enterococo de Thiercelin.

Contiene 250 millones de gérmenes por centímetro cúbico, e inyectada en el tejido conjuntivo de un cobaya de 300 gr. de peso a la dosis de 2 c. c. no produce alteración local ni general ostensible. La esterilidad del contenido de las ampollas está comprobada por siembra en caldo aerobio y anaerobio.

La inyección en el tejido celular subcutáneo del hombre, a las dosis que más adelante se indican, produce reacción inflamatoria local poco intensa, que desaparece en veinticuatro o cuarenta y ocho horas, y rara vez, una elevación de temperatura superior a 38°, que no persiste más de doce a veinticuatro horas.

Esta vacuna sirve para el tratamiento general de las infecciones que produce en el hombre el estreptococo solo o asociado a otros gérmenes, y cuyo diagnóstico, a excepción de la erisipela, sólo puede asegurarse previa investigación bacteriológica. Este diagnóstico etiológico, indispensable para la correcta aplicación de la

(1) Berliner klin., Wochensch. 1907, XLIV, 556.

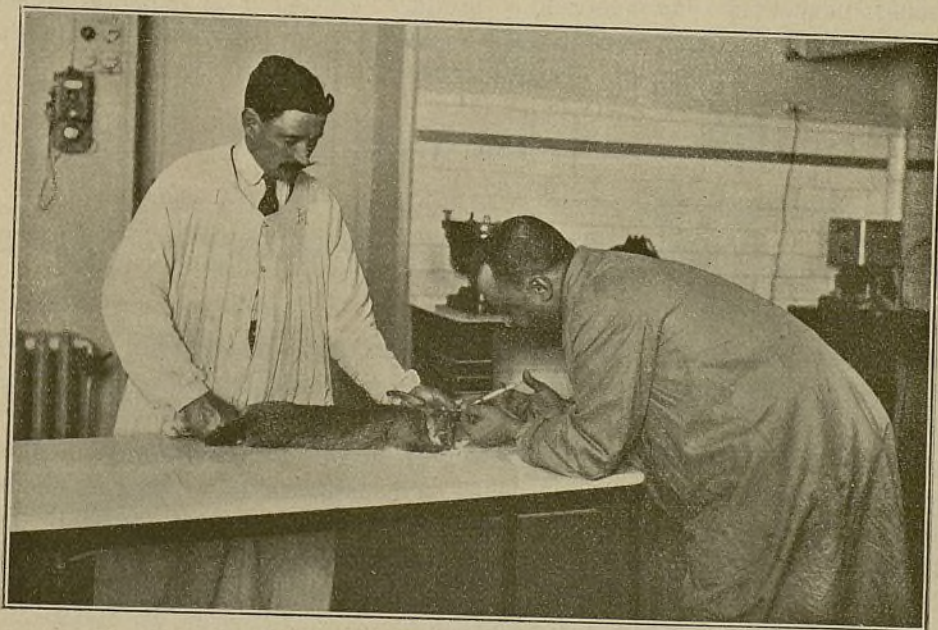
vacuna, nos permite saber si el estreptococo se encuentra solo o asociado a otras bacterias (estafilococo, colibacilo, bacilo pseudodiftérico, etc.), en cuyo caso habrá que combinar el empleo de la vacuna estreptocócica con el de la bacteria o bacterias que acompañen al estreptococo en la lesión que se trata de combatir.

En general, las inflamaciones y supuraciones producidas por el estreptococo se caracterizan por su agudeza y tendencia a difundirse a lo largo del sistema linfático, o por contigüidad de tejidos (flemones difusos), junto con una rápida generalización hemática de la infección que se traduce por fiebre elevada.

La erisipela es la enfermedad específica estreptocócica; el ectima e impétigo se deben al estreptococo, pero en estas lesiones pronto se desarrolla el estafilococo, constituyéndose una infección mixta.

El estreptococo produce linfagitis y adenoflemones, inflamaciones y supuraciones del tejido conjuntivo, vainas tendinosas, bolsas serosas y articulaciones. Las distintas formas de infección puerperal e infección purulenta traumática se atribuyen a esta bacteria, aunque es positivo que los bacilos del grupo colilactis aerógenos son muchas veces causa principal de los accidentes infectivos del puerperio.

Muchas estomatitis, empiema de los senos, anginas, otitis, meningitis y peritonitis están producidas por el estreptococo, que casi siempre es el agente causal de la pericarditis y pleuresía purulenta; este germen ataca directamente al hígado produciendo ictericia grave y angiocolitis, al riñón por sus toxinas o invadiéndole y causando nefritis con presencia de pus y cadenas de cocos en la orina; en el



El Dr. Mayoral inyectando un conejo.

aparato circulatorio produce septicemias, endocarditis, arteritis y flebitis, y en el respiratorio muchas broncopneumonías. Es también responsable de infecciones intestinales del adulto y el niño, que se traducen por síndromes coleriformes.

Además de producir las enfermedades enumeradas, el estreptococo complica frecuentemente la difteria, viruela, sarampión, escarlatina, reumatismo articular y

tuberculosis pulmonar crónica, aumentando considerablemente la gravedad de la infección primitiva.

Nuestra vacuna permite obtener ventajas terapéuticas en las infecciones en que interviene el estreptococo, empleándola en inyección subcutánea cada tres, cuatro o cinco días, según lo que tardan en desaparecer los fenómenos de reacción general o local consecutivos a cada inyección, a las siguientes dosis:

1.<sup>a</sup> inyección, 0'3 c. c.; 2.<sup>a</sup> id., 0'5 c. c.; 3.<sup>a</sup> id., 0'7 c. c.; 4.<sup>a</sup> id., 1'0 c. c.; 5.<sup>a</sup> id., 1'5 c. c., y 6.<sup>a</sup> id., 2'0 c. c.

Esta última dosis podrá repetirse y aumentarse si no produce reacciones violentas.

Las precedentes dosis son un tipo medio que puede aumentarse cuando el enfermo, estando bien constituido y sin padecer lesiones crónicas de corazón, hígado o riñón, sufra una infección estreptocócica sin gran participación de la totalidad del organismo, pero que habrá que disminuir o separar cuando exista fiebre elevada o el sujeto esté debilitado.

En los niños se empleará la mitad de las dosis indicadas.

Las inyecciones se practicarán con jeringuilla de cristal dividida en medias décimas de centímetro cúbico esterilizada por ebullición, y antes de abrir la ampolla que contiene la vacuna, se agitará fuertemente para homogeneizar su contenido.

La inyección se practicará en punto lo más separado posible de la lesión que se trata de combatir, y se desinfectará la piel con una gota de tintura de yodo.

Cuando después de una inyección se produzca elevación de temperatura superior a un grado, no se aumentará la dosis en la inyección siguiente, se repetirá la que produjo fiebre, continuando después el ascenso progresivo.

---

### VACUNA PNEUMOCÓCICA POLIVALENTE

*SUMARIO: Indicaciones.—Empleo de la vacuna en la pneumonía.—Necesidad de insistir en su estudio.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

La vacuna pneumocócica, de reciente preparación en el Laboratorio, es seguramente inocua, y de las referencias de los médicos que la han empleado dedúcese que lo ha sido con éxito, que anima a persistir en su empleo para combatir las infecciones ocasionadas por el pneumococo. Los trabajos de Mac Donald sobre el empleo de la vacuna en la pneumonía son dignos de atención, así como los de Harris, que afirma que la vacuna en las infecciones pneumónicas es de efectos tan seguros como la vacuna estafilocócica. Según Leary, la vacuna pneumónica acelera el curso de la enfermedad e influye muy favorablemente, singularmente en los fenómenos de intoxicación.

Stoner, de Norte América, ha publicado los resultados obtenidos en 155 casos de pneumonía tratados con vacuna, arrojando una mortalidad de 13 por 100.

El Mayor Bisphan, del Ejército de los Estados Unidos, habla de 19 casos de

pneumonía, de los cuales 6 fueron tratados por los medios usuales, con dos defunciones, mientras que en los 13 casos restantes, sometidos a tratamiento con la vacuna, no hubo ninguna defunción. Este autor dice (1) que el descenso de la temperatura después de la inyección, es, con frecuencia, de dos o tres grados, coincidiendo con un alivio grande en el estado de inquietud y disnea que sufren los enfermos.

Como ya hemos consignado con sinceridad, nuestra aportación hoy está limitada a afirmar que la aplicación de la vacuna no ocasiona daño alguno y que con ella se han conseguido algunos éxitos en úlceras salpiginosas de la córnea y pleuresías supuradas; en pneumonías no tenemos experiencia personal. Pero como no está generalizado su uso, al igual de otras vacunas preparadas por el Laboratorio, sí hemos de solicitar hacia ella la atención de cuantos clínicos quisieran contribuir a su estudio para resolver en definitiva si, como opina un buen número de médicos extranjeros, entre ellos los citados, se trata de un agente terapéutico verdaderamente útil.

Ya en las instrucciones que siguen se apuntan las indicaciones de la vacuna pneumocócica del Laboratorio, pero aquí debemos insistir en que, a nuestro juicio, los clínicos harán bien de tener en cuenta la bibliografía importante que se ocupa de su empleo en el tratamiento de la pneumonía ya iniciado en España por el Doctor Martínez Vargas.

## INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA VACUNA PARA SU APLICACIÓN

### VACUNA PNEUMOCÓCICA POLIVALENTE

Es una mezcla de cultivos puros de pneumococo de varias procedencias, desarrollados en caldo dispuesto en aero y anaerobiosis.

Contiene 100 millones de gérmenes por centímetro cúbico, muertos por acción del cloroformo. Inyectada a dosis de 2 c. c. en el tejido conjuntivo subcutáneo de un cobaya de 300 gramos de peso, no produce trastorno general ni local apreciable.

La vacuna pneumocócica se emplea en el tratamiento de las infecciones causadas por el pneumococo. La pneumonía fibrinosa y la úlcera serpigínosa de la córnea, casi siempre son pneumocócicas y basta el diagnóstico clínico para precisar la indicación de la vacuna. Algunas bronquitis y broncopneumonías; pleuresías, pericarditis, peritonitis y meningitis supuradas; artritis, osteitis, otitis, anginas y septicemias, se deben al pneumococo; pero en estos casos será necesario establecer el diagnóstico bacteriológico antes de recurrir a la vacuna.

Esta vacuna se emplea en la bacterioterapia de las infecciones pneumocócicas a la dosis de 0'3 c. c. en la primera inyección, 0'5 c. c. en la segunda, 1 c. c. en la tercera, 1'5 c. c. en la cuarta y 2 en la quinta. Esta última dosis podrá repetirse varias veces.

Cuando la infección sea muy grave o el miocardio esté alterado, y en los niños de cinco a diez años, se empleará la mitad de las dosis indicadas.

(1) Military Surgeon.—Junio, 1913.

Las inyecciones se practicarán en el tejido conjuntivo subcutáneo de brazo, nalga, vientre y espalda, cada tres o cinco días, según lo que tarden en desaparecer los fenómenos reaccionales ocasionados por la inyección.

Se utilizará la jeringuilla de cristal ordinaria, esterilizada por ebullición cada vez que se emplee, y se desinfectará con una gota de tintura de yodo el sitio en que se practique la punción.

Antes de abrir la ampolla que contiene la vacuna, se agitará fuertemente para emulsionar bien su contenido.

Cuando una inyección produzca elevación de temperatura superior a un grado, no se aumentará la dosis en la siguiente, se repetirá la anterior, continuando después el ascenso progresivo.

No se repetirá la inyección hasta que hayan desaparecido los fenómenos reaccionales consecutivos a la anterior.

Si por cualquier circunstancia transcurrieran más de doce días después de una inyección y se desee continuar la inmunización, se comenzará de nuevo empleando la mitad de la primera dosis.

---

### VACUNA GONOCÓCICA POLIVALENTE Y COMBINADA

*SUMARIO: Trabajos de los Doctores Mayoral, Nicolle y Blaizot.—Gérmenes encontrados en el pus blenorragico.—Identidad específica del gonococo, diplococo y cocobacilo Gram positivo.—Preparación de la vacuna.—La vacuna y la clínica.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

El Dr. Mayoral, de este Laboratorio, que de antiguo viene ocupándose del tratamiento de la gonococia con las vacunas, presentó últimamente en 11 de mayo de 1914 la siguiente comunicación a la Academia Médico-Quirúrgica sobre este mismo asunto:

Hacia ya años que el Laboratorio municipal preparaba su vacuna, cuando los Doctores Nicolle y Blaizot publicaron sus primeros trabajos sobre la que ellos creían una nueva vacuna, pero que, fundamentalmente, era igual a la que nos ocupa. Poco antes de aquella fecha, en otra comunicación del mismo Dr. Mayoral se rogaba a los clínicos el estudio de la vacuna, poniéndola a su disposición, compuesta de cultivos puros de gonococo, diplococo y cocobacilo Gram positivo, diferenciándose de la vacuna gonocócica que actualmente se prepara, en que ésta se halla constituida por aquellos gérmenes desarrollados en cultivos aerobios y anaerobios, no aerobios sólo, como hasta entonces se hacía.

En dicha comunicación decía el Sr. Mayoral:

«Debemos hacer notar que, para los tratadistas clásicos, el gonococo es un germen estrictamente aerobio; nosotros hemos obtenido el desarrollo del gonococo en anaerobiosis, y los experimentos que lo comprueban serán objeto de una comunicación a la Sociedad Española de Biología. Aquí nos interesa sólo dejar consig-



nado el hecho y la creencia de que en la inmunización terapéutica antigonocócica se conseguirán mejores resultados empleando cultivos aerobios y anaerobios, que aerobios solo.

En cuanto al diplococo y cocobacilo Gram positivo, que también en cultivo aerobio y anaerobio se encuentran en nuestra vacuna, debemos hacer algunas aclaraciones, pues el Sr. Pérez Grande, en recientes publicaciones, recaba exclusivamente para sí la demostración de algunos hechos nuevos que fueron descritos por mí sólo y otros en colaboración con dicho señor.

La contribución aportada por el Sr. Pérez Grande y por mí en la bacterioterapia de las uretritis gonocócicas y sus complicaciones, se reduce a lo siguiente: *Haber demostrado que del pus gonocócico puede aislarse constantemente un diplococo Gram positivo, de fácil cultivo, y que las vacunas elaboradas con él producen ciertos beneficios terapéuticos en las gonococias.*

Esto es lo que posteriormente han afirmado Nicolle y Blaizot, y lo que la *Académie de Sciences*, de París, en sesión del 26 de enero último, ha reconocido que fuimos los primeros en descubrir.

La primera parte de nuestra contribución personal, premisa indispensable de la segunda, fué demostrada exclusivamente por mí, como se deduce de la lectura de los párrafos que aparecen en nuestra comunicación del 19 de enero de 1914 (véase página 104 de estos Anales), tomados del folleto *La placenta como primera materia para la obtención de medios de cultivo*, que publicamos en marzo de 1910.

La segunda parte de nuestros estudios, la demostración de la eficacia terapéutica de las vacunas que contienen el diplococo Gram positivo, no podía realizarla sólo, dada la índole de mis habituales ocupaciones; necesitaba colaboración clínica, y en unión del Sr. Pérez Grande, tras una serie metódica de investigaciones terapéuticas, publicamos en la *Revista de Especialidades Médicas* (10 de febrero de 1912), un trabajo en el que decíamos lo que no hemos de repetir aquí, pues puede leerse en nuestra ya citada comunicación a esta Academia (véase pág. 106 de los Anales).

De la lectura de las citadas publicaciones se deduce claramente la verdad de los hechos, y, por tanto, la injusticia del Sr. Pérez Grande al ocultar mi intervención en los estudios de bacterioterapia gonocócica.

Continuando las investigaciones encaminadas a comprobar mi primera opinión, de que el diplococo y cocobacilo Gram positivo, son formas del gonococo o especies muy semejantes, he podido llegar al convencimiento de que es cierta. Sometiendo estas bacterias a la acción de sueros antigonocócicos, son aglutinadas, aun ampliando el suero muy diluído.

Además, repetidamente hemos observado los siguientes hechos que abogan a favor de la identidad específica del gonococo, diplococo y cocobacilo Gram positivo:

I. Si sembramos en abundancia pus de uretritis gonocócica en agar ordinario, lo colocamos a 37°, y cada doce horas examinamos al microscopio porciones del pus que quedó extendido sobre la superficie del agar, teñido por el Gram, veremos que entre los gonococos intraleucocitarios van apareciendo formas Gram positivas, pudiéndose encontrar parejas en las que un elemento es Gram positivo y otro negativo, hasta que llega un momento en el que sólo se observan colonias de diplococo o cocobacilo Gram positivo entre fragmentos leucocitarios.

II. Si sembramos un cultivo puro de gonococo en caldo A de placenta y lo colocamos en la estufa, al cabo de cierto tiempo se obtiene un desarrollo de diplococo Gram positivo.

III. Sembrando un cultivo puro de diplococo Gram positivo en caldo A de placenta, dispuesto en anaerobiosis, muchas veces se obtiene abundante desarrollo de formas Gram negativas.

IV. Finalmente, cultivos, al parecer puros, de cocobacilos dan en generaciones sucesivas formas diplocócicas y a la inversa.

De todo lo expuesto se deduce que en la bacterioterapia de las blenorragias es necesario emplear una vacuna que contenga el gonococo desarrollado en aerobiosis y anaerobiosis, pues es de suponer que a cada forma de vida corresponda una variedad de composición, o, por lo menos, de función del germen, y que en el organismo se reproducirá en una u otra forma, según las circunstancias.

La vacuna deberá contener también el diplococo y cocobacilo Gram positivo, desarrollados en aëro y anaerobiosis, pues de no ser formas especiales que el gonococo adopta en su lucha con los agentes exteriores, son, por lo menos, especies muy afines que encontrándose constantemente en el pus gonocócico intervienen activamente en el proceso.

La nueva vacuna que ahora preparamos está hecha con arreglo a los principios expuestos, y por ello creemos que es la más completa que puede prepararse. Entre los compañeros que han estudiado clínicamente nuestra vacuna, citaremos a los que nos han comunicado el resultado de sus estudios; las opiniones de los Doctores José e Isidro Sánchez Covisa, Sáinz de Aja, A. Sánchez de Val (Cartagena), J. García Marín (Valencia), S. Lazo (Melilla), A. Lisón (Las Palmas), coinciden y pueden resumirse diciendo: 1.º En las uretritis gonocócicas agudas y crónicas, no complicadas, la acción terapéutica de la vacuna es muy dudosa. 2.º En todas las complicaciones de la gonococia la vacuna tiene una acción curativa manifiesta (1). 3.º Las inyecciones de vacuna son perfectamente toleradas por los enfermos.

Aunque la siguiente afirmación pueda parecer algo pretenciosa, diremos que los resultados obtenidos con nuestra vacuna son el máximo de lo que puede conseguirse con la bacterioterapia gonocócica, y si dentro y fuera de nuestro país aparecen publicaciones en las que se consignan sugestivos resultados, ello se debe a deficiente observación o interés mercantil.

Las conclusiones expuestas en la precedente comunicación, están hoy confirmadas por la experiencia de numerosos Médicos que diariamente hacen uso de nuestra vacuna y su inocuidad cuando se emplea con arreglo a las instrucciones que la acompañan, podemos asegurar que es absoluta, llevando entregadas muchos millares de ampollas de vacuna, sin que se nos haya comunicado la producción de accidentes.

Los Doctores L. Soler, M. Jiménez G. de la Serrana, J. Blanc y Fortacin, T. Vigueras y J. Bourkaib han empleado la vacuna en el tratamiento de las infecciones gonocócicas del aparato genital femenino y sus complicaciones, obteniendo buenos

(1) El Dr. Alvaro Gracia ha publicado recientemente una observación de endocarditis gonocócica, en la que el tratamiento con nuestra vacuna produjo excelente resultado, y el Dr. Sáinz de Aja ha dado a conocer otro de nefritis con edemas, que curó rápidamente con este recurso terapéutico, después del fracaso de los que se empleara de ordinario.

En varios casos de dolores enmatóideos en personas jóvenes que habían padecido gonococias, de las que aparentemente habían curado, el tratamiento con la vacuna dió fin a las molestias,

resultados; el Doctor M. Jiménez G. de la Serrana indica que para obtener el máximo de beneficios en las anexitis gonocócicas, hay que emplear mayor número de inyecciones y alcanzar dosis más elevadas de las que aconsejamos en las instrucciones que entrega el Laboratorio, sin que por ello se produzcan grandes molestias a las enfermas.

El Doctor Isidro Sánchez Covisa emplea la vacuna gonocócica como medio de distinguir la naturaleza de las epididimitis crónicas, pues cuando son gonocócicas curan o se alivian notablemente, mientras que las tuberculosas no son influenciadas.

---

## VACUNA POLIVALENTE CONTRA LA TUBERCULOSIS

*SUMARIO: El hombre y animales tuberculosos no son hipersensibles al bacilo de Koch íntegro, sino a los productos de lisis de éste.—Ventajas de las vacunas tuberculosas sobre las tuberculinas.—Hipótesis sobre el modo cómo se establece la defensa del organismo en la tuberculosis.—Los nuevos factores patogénicos de la infección en general, y en especial de la tuberculosa.—Composición de la v. t. m. y S. T. productos elaborados para la inmunización activa y pasiva en la tuberculosis.—Particularidades de la tuberculosis experimental del cobaya, no mencionadas en las obras clásicas.—Instrucciones para el empleo terapéutico de la v. t. m.*

En el núm. 30 del *Boletín* de esta Sociedad (1), correspondiente al mes de marzo del presente año, y aparecido en los primeros días de junio, leímos la importante comunicación de los Sres. R. Turró y J. Alomar, titulada «Atenuación del bacilo de Koch en el caldo de patata de Holanda».

Gran satisfacción nos ha producido ver comprobados por personas de tantos prestigios, hechos que ya habíamos publicado bajo otro punto de vista. Por ello creemos necesario hacer hoy una comunicación, transcribiendo algunos fragmentos de nuestras publicaciones y adelantando hechos posteriormente observados, que se expondrán y se estudiarán con mayor extensión en un trabajo que estamos preparando.

En la comunicación hecha a esta Sociedad en la sesión del 23 de enero de 1914, que oportunamente apareció en el *Boletín* y en el núm. 14 de la excelente revista valenciana *Policlínica*, decíamos en forma de conclusiones:

«La vacuna tuberculosa viva y la muerta carecen de toxicidad para el cobaya tuberculoso; este hecho establece profunda separación entre los productos preparados por nosotros y las tuberculinas conocidas hasta el día.

La vacuna tuberculosa viva produce abscesos en los sitios en que se inyecta, abscesos que se curan solos, y no sólo no se tuberculiza el animal, sino que provoca en él una inmunidad utilizable en terapéutica».

---

(1) Observaciones sobre la tuberculosis y su bacilo. Dr. P. Mayoral. Sociedad española de Biología. 18 de junio de 1915.

El 28 de septiembre de 1914 tuvo lugar en el Laboratorio municipal de Madrid, bajo la presidencia del Sr. Alcalde, una reunión de los Directores de los Dispensarios antituberculosos y algunos clínicos eminentes en cuestiones de tuberculosis; en dicha reunión dimos a conocer los estudios que con nuestra vacuna tuberculosa muerta habíamos realizado en el hombre, en unión de los Doctores Isidro y José Sánchez Covisa, y solicitamos que se estudiara ampliamente. Desde entonces, para facilitar el empleo de la vacuna, con ella entregamos una nota-resumen de los principales datos que habíamos recogido en nuestros estudios, y que a la letra dice:

«Laboratorio municipal de Madrid.—Vacuna tuberculosa muerta.—No estando todavía demostrada la utilidad profiláctica y terapéutica de este producto en la tuberculosis humana, se requiere un minucioso estudio por parte de personas competentes.

La vacuna tuberculosa muerta del Laboratorio municipal de Madrid, o, por



El auxiliar Sr. Chicote haciendo la separación de las ampollas de vacuna no utilizables.

abreviar, la v. t. m. es una mezcla de cultivos puros, homogéneos, de bacilos de la tuberculosis humana, desarrollados en caldo de patata (Turró y Alomar) y caldo A. de placenta (Forns y Mayoral). Estos cultivos han sido muertos por la acción del cloroformo, fenol y del calor, de modo que no se produzca en ellos grandes cambios de posición.

La v. t. m. inyectada en el tejido celular subcutáneo de cobayas tuberculosos a la dosis de 4 c. c. no produce de momento ninguna alteración; sólo después de tres a cuatro semanas se forma un absceso que se abre y cura espontáneamente. Los efectos sobre el cobaya sano son idénticos.

La v. t. m. inyectada en la vena marginal de la oreja de un conejo sano, de un kilogramo de peso, a la dosis de 1 c. c., no produce ninguna alteración ostensible.

Con la v. t. m. se han obtenido buenos efectos profilácticos y terapéuticos en la tuberculosis experimental del cobaya.

En el hombre tuberculoso la v. t. m. no produce reacción local, general ni focal. Cuando se inyectan desde el principio del tratamiento dosis de 0'1 a 1 y 2 c. c. se producen abscesos que se abren y curan solos, sin dejar lesiones específicas. Para evitar la formación de abscesos se impone el inyectar cantidades pequeñas, que progresivamente se irán aumentando.

La acción terapéutica de la v. t. m. deberá estudiarse en todo caso de tuberculosis que no sea agudísima (meningitis, tifobacilosis, etc.); en los casos graves seguramente nada se conseguirá, pero son los más útiles para demostrar la inocuidad de la v. t. m.

La hemoptisis contraindica el empleo de la v. t. m.; pero en cuanto los esputos se expulsan sin sangre, puede comenzarse o reanudarse el tratamiento.

Sería muy conveniente estudiar la acción de la v. t. m. en la profilaxis de la tuberculosis humana; en los individuos pertenecientes a familias tuberculosas, en los sospechosos de tuberculosis que reaccionan a la tuberculina sería útil hacer un tratamiento de 20 inyecciones.

Proponemos la siguiente pauta general de tratamiento, que podrá modificar el buen juicio del que la emplee.

Las inyecciones se practicarán en el tejido celular subcutáneo de modo que queden bastante separadas entre sí; el adjunto esquema indica la topografía de cada inyección en los casos en que hasta ahora se ha empleado. Es muy conveniente seguir este esquema u otro parecido, pues si se produjera algún absceso, se sabría cuál fué la dosis que lo provocó y el tiempo que tardó en aparecer.

Las inyecciones se practicarán cada cinco a siete días, hasta alcanzar la dosis de 0'1 c. c. y superiores, en cuyo caso se dejarán transcurrir diez o más días entre una y otra inyección.

Es indispensable llevar exactamente la gráfica del peso y de la temperatura; el ascenso de la temperatura y la progresiva disminución del peso son síntomas de intoxicación que obligan a no aumentar la dosis o suspender temporal o definitivamente el tratamiento.

La marcha progresiva de la inmunización que se ha seguido sin producir ningún trastorno en graves casos de tuberculosis pulmonar, es la siguiente:

Primera inyección, 0'00004 c. c.; segunda íd., 0'00006 íd.; tercera íd., 0'0001 ídem; cuarta íd., 0'0002 íd.; quinta íd., 0'0004 íd.; sexta íd., 0'0006 íd.; séptima ídem, 0'001 íd.; octava íd., 0'002 íd.; novena íd., 0'004 íd.; décima íd., 0'006 ídem; undécima íd., 0'01 íd.; duodécima íd., 0'02 íd.; décimatercera íd., 0'04 íd.; décimacuarta íd., 0'06 íd.; décimaquinta íd., 0'1 íd.; décimasexta íd., 0'1 íd.; décimaséptima íd., 0'15 íd.; décimoctava íd., 0'2 íd.; décimanovena íd., 0'3 íd.; vigésima íd., 0'4 íd.

No creemos conveniente pasar de la dosis de 0'5 c. c., pues aún con éstas es de temer la formación de abscesos. Si después de una inyección se observa un aumento de más de 0'5 grados de temperatura, no se aumentará la dosis de la siguiente.

Para emplear la v. t. m. a la dosis que aconsejamos, hay que diluirla en disolución fisiológica de cloruro sódico con 0'5 por 100 de fenol. La dilución al 1 por

10 de v. t. m. en la solución fisiológica fenicada se conserva mucho tiempo si las manipulaciones se hicieron asépticamente; las diluciones superiores al 1 por 10 no se conservarán más de dos a tres días.

Estando la v. t. m. en período de estudio, no se facilita al público ni a los médicos en general, y sí únicamente a los especializados en el estudio de la tubercu-

losis. A éstos se ruega encarecidamente que lleven minuciosa historia de cada enfermo, y a ser posible con fotografías y radiografías para que el Laboratorio municipal de Madrid pueda conocer los resultados.

El Laboratorio municipal de Madrid no cree haber resuelto el problema de la curación y la profilaxis de la tuberculosis con la preparación de v. t. m., y espera de la experimentación de los demás una sanción autorizada sobre su utilidad».

En la comunicación de los señores R. Turró y J. Alomar no se expresa la naturaleza del producto que han empleado en el tratamiento de los tuberculosos. Con los cultivos en velo u homogéneos obtenidos en su caldo de patata, que como se indica en la nota transcrita hemos adoptado, convencidos de las ventajas que sus autores le asignan, puede obtenerse: 1.º, Nuestra v. t. m. o sea un cultivo de homogéneo muerto cuyos gérmenes hayan sufrido la mínima alteración posible. 2.º, Una emulsión de bacilos triturados hasta conseguir que sus fragmentos no sean reco-

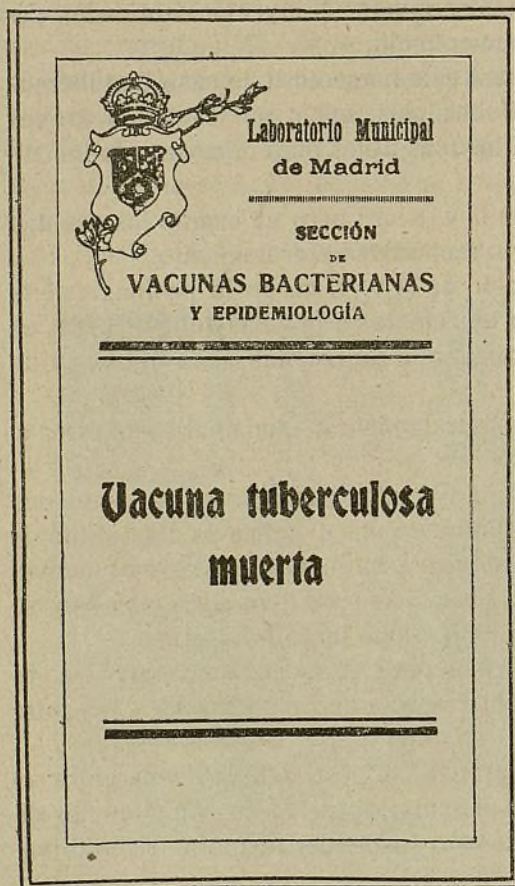
Modelo de cubierta de las instrucciones que acompañan a las vacunas.

nocibles microscópicamente, previa tinción por el Ziehl, que sería la B. E. de Koch. 3.º, Un extracto glicérico de los bacilos calentados a 100 grados, o sea la A. T. de Koch.

Claro es que podrían obtenerse infinidad de tuberculinas y emulsiones bacilares distintas de las citadas; pero los tres tipos expuestos son los fundamentales, pues a ellos son referibles por su constitución y modo de obrar sobre el organismo cuantos productos pueden prepararse sin producir una alteración tan honda que los haga inaptos para la antigenoterapia.

Será muy conveniente que en ulteriores publicaciones indiquen la naturaleza del producto que han empleado para poder precisar y unificar los resultados obtenidos.

Los cultivos homogéneos en caldo de patata de Turró y Alomar se obtienen lo mismo cualquiera que sea la clase de patata empleada; no es condición indispensable que sea de Holanda. Estos cultivos «no sirven para el diagnóstico de la tuber-



culosis por la reacción de aglutinación». Nosotros hemos observado intensas aglutinaciones con sueros de personas no tuberculosas y resultados negativos con suero de tuberculosos pulmonares en distintos períodos, algunos en excelentes condiciones para que en el suero se encontrasen aglutininas.

Los señores Turró y Alomar han demostrado con sus estudios que aquella débil virulencia que habíamos observado en los cultivos vivos homogéneos hechos en su caldo de patata se debe al pase repetido por dicho medio. Podemos añadir que basta el pase de la patata ordinaria glicerizada para que la atenuación de la virulencia se produzca, pues nuestros primeros trabajos se hicieron con cultivos que sólo habían pasado tres veces por el citado medio sólido.

La débil toxicidad de nuestra vacuna tuberculosa, el hecho de no producir reacciones locales, focales y generales en el hombre y animales tuberculosos que habíamos anunciado en la comunicación a esta Sociedad y en la nota que entregamos con la vacuna, ha sido confirmado por gran número de clínicos que la han empleado; pero la demostración más notable ha sido hecha por el Dr. R. Vila Barberá, Profesor auxiliar de la Facultad de Medicina de Valencia.

El Dr. Vila ha inyectado por dos veces, en las venas de un tuberculoso en último período, 1 c. c. de vacuna sin producir reacción focal; una de las inyecciones produjo fiebre de 39° y la otra sólo un acceso de disnea. El enfermo ha mejorado, pues ha desaparecido la fiebre.

Cuando por primera vez observamos la falta de reacciones locales, generales y focales en el hombre, y los animales tuberculosos inyectados con nuestra vacuna, viva o muerta, creímos, como los señores Turró y Alomar, que este hecho dependía de la naturaleza del medio de cultivo que habíamos empleado.

Pronto vimos que la vacuna obtenida exclusivamente en caldo de placenta glicerizado, con semillas que no habían pasado por el caldo de patata, es tan poco tóxica como la que se produce con el caldo de patata de dichos autores, y de aquí que continuáramos elaborando nuestra v. t. m. con una mezcla de cultivos en caldo de patata y de placenta.

Un hecho de la mayor importancia creemos haber demostrado con nuestros estudios experimentales sobre la tuberculosis y su bacilo; y es que «la toxicidad de las tuberculinas, emulsiones bacilares, vacunas tuberculosas, etc., su aptitud para producir reacciones locales, generales y focales en los tuberculosos, están en razón directa del grado de destrucción y degradación molecular que se ha hecho sufrir al bacilo y productos resultantes de su vida; los tuberculosos no son hipersensibles al bacilo de Koch íntegro, sino a los productos de lisis de éste».

Las siguientes observaciones comprueban la afirmación que hemos hecho.

Tres cobayas de 250 a 300 gr. de peso se inoculan con la misma cantidad de producto tuberculoso; pasado un mes se inyecta a uno 0'5 c. c. de A. T. de Koch; a otro 1 c. c. de B. E., y al tercero, 5 c. c. de v. t. m. El animal inyectado con A. T. muere en veinticuatro o cuarenta y ocho horas, y los que se inyectaron con B. E. y v. t. m. no sufren aparentemente, sobre todo el que se inyectó con v. t. m.

Si en un tuberculoso se practica la cutirreacción simultáneamente y en la misma forma en un reducido espacio de piel, haciendo cuatro grupos de escarificaciones, uno con lanceta limpia que sirve de testigo, otro con lanceta cargada con tuberculina antigua de Koch (A. T.), un tercero con emulsión bacilar de Koch (B. E.) y el

cuarto con v. t. m., observando diariamente al enfermo, veremos que en la inmensa mayoría de los casos ocurre lo siguiente:

Pasadas veinticuatro o cuarenta y ocho horas, la reacción es fuertemente positiva en la escarificación impregnada con A. T., débilmente positiva en la que se depositó la B. E., y negativa, con igual aspecto que la escarificación testigo, aquella que se hizo con v. t. m. Pasados diez o quince días, cuando los signos reaccionales casi han desaparecido de las escarificaciones impregnadas con A. T. y B. E., se presenta en aquella en que se depositó la v. t. m., y que parecía haber cicatrizado, una pápula que se transforma en pústula y se recubre después con una costra que tarda mucho tiempo en desaparecer. Esta evolución de la lesión producida con la v. t. m. es idéntica a la que describe Maragliano en las personas vacunadas contra la tuberculosis por su procedimiento, que consiste en inocular con una aguja una pequeñísima fracción de un cultivo de bacilo de Koch, muerto por la acción del calor, de modo que no sufra gran alteración.

Si en vez de emplear A. T. pura se emplea diluída al décimo en la cutirreacción, el resultado es el mismo, pues aunque la reacción no es tan intensa, lo es más que en los puntos en que se escarifica con B. E. o v. t. m.

El hecho de que el tuberculoso no sea hipersensible al bacilo de Koch, sino a los productos resultantes de la alteración de éste, lo interpretamos nosotros del siguiente modo. El bacilo de Koch no se hidroliza fácilmente, es de penosa digestión para los anticuerpos que el medio interno puede elaborar, lo mismo que ocurre a nuestro aparato digestivo con la celulosa y la cera de las abejas, sustancias que son digeridas por otras especies.

Este hecho se impone cuando se tiene cierta experiencia de las inyecciones de diversas bacterias en los animales y en el hombre. El vírgula colérico, los bacilos tíficos, paratíficos, coli, pneumobacilo, bacilos del grupo del diftérico, estafilococos, diplococos diversos, estreptococo, etc., inyectados a dosis quintuples por el número de gérmenes que las de bacilo de Koch, producen reacción general o local más o menos intensa, pero inmediata, y los gérmenes son rápidamente destruídos. El bacilo de Koch íntegro no produce reacción general ni local inmediata, pero persiste en el sitio en que se inyectó, pudiendo reconocérsele intransformado meses después en el pus que se forma en el sitio en que se depositó.

No pudiendo el organismo librarse del germen por destrucción digestiva, en los casos más favorables edifica el tubérculo, órgano linfoide en que acantona el germen; *las células del tubérculo tienen por misión transformar, hacer homoemáticas las substancias procedentes de la vida y de la muerte y autolisis del bacilo.*

Mientras el bacilo vive y se multiplica, el tubérculo no desaparece, estableciéndose una simbiosis imperfecta, y si las células que lo constituyen flaquean en su papel por exceso de trabajo o debilidad del total organismo, éste se intoxica por insuficiencia funcional del tejido tuberculoso (1).

(1) En el reblandecimiento del tubérculo e intoxicación general tuberculosa existe un factor patogénico al que hasta ahora se ha prestado muy poca atención. Nos referimos al daño local que realizan las diastasas que se liberan por la muerte y autolisis de los leucocitos, y muy especialmente la del tipo de la tripsina, que posee una enérgica acción lítica sobre los albuminoides, superior a la de todas las bacterias patógenas que conocemos. La muerte y lisis celular producida por las toxinas microbianas y la acción de las diastasas leucocitarias, y muy principalmente las de los Polinucleares es causa de que se produzcan sustancias tóxicas para el mismo organismo de que proceden, y que seguramente intervienen como importante factor en la fiebre tuberculosa.



Como el paso a la sangre de sustancias procedentes del bacilo es variable en cantidad y discontinuo en los primeros tiempos de la enfermedad, se establece para ellas anafilaxia; en cambio no se establece para el bacilo íntegro, porque pasa menos veces a la sangre, y este paso siempre breve, pues pronto se acantona en ganglios o vísceras, o es fagocitado, aunque no muerto, es insuficiente para engendrar anticuerpos; a ello se une la dificultad que el organismo tiene para formarlos contra él, dependiente de su composición, y que es la razón de producción del tejido tuberculoso, nuevo órgano que el organismo crea por adaptación.

La dificultad que existe para demostrar en los plasmas de los tuberculosos anticuerpos del bacilo de Koch íntegro, es un argumento a favor de la hipótesis expuesta; también lo es el hecho de que tuberculosos que habían reaccionado débilmente con la escarificación hecha con v. t. m. reaccionaron con intensidad y rapidez después de un tratamiento inmunizador hecho con nuestra vacuna.

La defensa del organismo contra el bacilo de Koch flaquea en su parte fundamental, pues difícilmente elabora anticuerpos que lo destruyan, como hace con otras bacterias, y la terapéutica debe esforzarse en adiestrarle, educarle para que produzca anticuerpos capaces de digerirlo, único medio de librarse de él y curar. Esto sólo puede conseguirse inyectándole a dosis crecientes, pero no disgregado, artificialmente digerido, sino tal cual es, con la mínima alteración compatible con la pérdida de su vitalidad. Este tratamiento con vacunas tuberculosas tiene la ventaja de inmunizar también contra la intoxicación tuberculosa, como lo hace el tratamiento con tuberculinas, pues la lisis del germen en el interior del organismo ocasiona la producción lenta y por tanto inofensiva de éstas.

En nuestros estudios de inmunización contra la tuberculosis humana hemos encontrado gran número de casos en los que es inútil intentar la inmunización terapéutica activa, por estar el organismo intoxicado por insuficiencia funcional del tejido tuberculoso o por pululación del bacilo que ni siquiera ha podido acantonarse en los tuberculosos; para estos casos hemos obtenido un producto que permite realizar la inmunización pasiva.

Teniendo en cuenta los trabajos de numerosos autores y en especial los de Spengler, hemos preparado una sangre antituberculosa para obtener junto con los anticuerpos del suero los contenidos en los hematíes y leucocitos. Este producto es sangre defibrinada de conejo, al que repetidamente se ha inyectado en las venas y en el tejido celular subcutáneo dosis crecientes de v. t. m. Para obtener la citolisis de los elementos de la sangre, se mezcla ésta con un volumen y medio de glicerina y agua; para hacer menos dolorosas las inyecciones de esta sangre añadimos ahora, para obtener la citolisis, agua destilada sin mezcla con glicerina.

Los conejos inmunizados soportan perfectamente dosis de 2 c. c. de v. t. m. en las venas; y si la elevación de dosis es paulatina, no enflaquecen ni se producen tubérculos viscerales macroscópicos. Esto demuestra la posibilidad de inmunizar perfectamente al organismo contra el bacilo de Koch; la dificultad innata que el hombre y los animales domésticos tienen para la digestión intraorgánica del bacilo

Estos factores patogénicos de la infección no pueden combatirse directamente con los remedios específicos, con sueros, vacunas y agentes quimioterápicos, pero sí mediante la inyección de extractos leucocitarios o *sangres* similares a nuestra «sangre tuberculosa», con los que puede obtenerse un aumento del poder antitripsico del suero sanguíneo y una inmunización contra los productos de lisis celular.—(Nota del Dr. P. Mayoral.)

tuberculoso, puede vencerse con método y paciencia, y esto es una legítima esperanza de que podemos prevenir específicamente la tuberculosis y curarla cuando el organismo tiene tiempo y capacidad suficiente para reaccionar.

Nuestra sangre antituberculosa, inyectada al cobaya tuberculoso a la dosis de 4 c. c. no produce trastorno apreciable; en el hombre hemos llegado a inyectar de una sola vez 5 c. c., observándose únicamente dolor en el sitio de inyección, pero sin ocasionar reacciones generales ni focales.

Es de notar que nuestro preparado debe contener los anticuerpos que Spengler llama I. K. Este autor aconseja que estos cuerpos inmunizantes se empleen a dosis débiles y progresivas, como si en vez de anticuerpos fuera un antígeno lo que se inyecta; esto hace pensar que los I. K., al obrar sobre los antígenos tuberculosos existentes en el organismo, ocasionan la producción de otras sustancias tóxicas, y de aquí la necesidad de proceder con cautela.

Pues bien; así procedimos nosotros en nuestras primeras inyecciones, pero hemos visto que nuestra sangre antituberculosa nunca produce ningún perjuicio inyectada a dosis enormemente superiores a las que aconseja Spengler.

El número de observaciones recogidas no es suficiente para formar juicio definitivo sobre el valor terapéutico de la sangre antituberculosa; pero ahora podemos afirmar: primero, que es inofensiva a dosis de 1 a 5 c. c., aunque se repitan muchas veces, y segundo, que en bastantes casos se ha observado una acción antitérmica indudable; en otros ha yugulado síntomas como la diarrea e inapetencia, y en otros ha sido completamente ineficaz (1).

Por último, creemos conveniente consignar algunas particularidades que hemos anotado como resultado del gran número de inoculaciones que hemos realizado en el cobaya durante estos últimos años, y que se separan de lo que en las obras clásicas de la bacteriología se dice de la tuberculosis experimental del cobaya:

1.<sup>a</sup> Algunos animales inyectados con orina tuberculosa y líquido cefalorraquídeo en el tejido conjuntivo subcutáneo del muslo, se tuberculizan sin presentar la ulceración tuberculosa en el sitio de la inyección, ni tumefacción de los ganglios de la región.

2.<sup>a</sup> La ulcera de inoculación hecha con esputo tuberculoso o bacilos procedentes de cultivo puede cicatrizar, y, no obstante, seguir la enfermedad su progresiva marcha invasora.

3.<sup>a</sup> Algunos cobayas inoculados con esputo tuberculoso tardan en morir de su infección seis, siete y diez meses.

\* \* \*

Los trabajos que sirven de fundamento a esta comunicación están hechos con la colaboración de los Profesores de la sección, Sres. D. Ramón Lobo, D. Julián Olano y el auxiliar D. Juan Chicote.

(1) La S. T. se ha mostrado particularmente eficaz para combatir las infecciones tuberculosas de la infancia, en las que la reacción febril, la intoxicación general suele ser grande y las lesiones pequeñas; en cambio, es menos útil en el adulto, en el que de ordinario la cantidad de tejido tuberculoso es grande, pues la S. T. no puede pretender la reabsorción de los tubérculos.

## INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA VACUNA PARA SU APLICACIÓN

### VACUNA TUBERCULOSA MUERTA

Esta vacuna, que por abreviar denominamos v. t. m., ha sido ideada y estudiada en los animales y el hombre por el personal de la sección. Es una mezcla de cultivos puros, homogéneos, de bacilos de la tuberculosis humana, desarrollados en caldo de patata (Turró y Alomar). Estos cultivos están muertos por la acción del cloroformo, fenol y calor, de modo que se produzca el mínimo de alteración.

Examinando al microscopio la v. t. m., previa tinción por el método Ziehl, se observa que los bacilos presentan idéntico aspecto que en los esputos tuberculosos y en los cultivos.

La v. t. m. inyectada en el tejido celular subcutáneo de cobayas tuberculosas, a la dosis de 4 c. c., no produce de momento ninguna alteración; sólo después de tres a cuatro semanas se forma un absceso que se abre y cura espontáneamente. Los efectos sobre el cobaya sano son idénticos.

La v. t. m. inyectada en la vena marginal de la oreja de un conejo sano, de un kilogramo de peso, a la dosis de 1 c. c., no produce ninguna alteración ostensible.

Con la v. t. m. se han obtenido relativamente buenos efectos profilácticos y terapéuticos en la tuberculosis experimental del cobaya.

En el hombre tuberculoso la v. t. m. no produce reacción local, general ni focal. Cuando se inyectan dosis de 0'01 a 0'1 c. c. se producen abscesos que se abren y curan solos, sin dejar lesiones específicas. Para evitar la formación de abscesos, se impone el inyectar cantidades pequeñísimas, que progresivamente se irán aumentando, sin exceder de 0'01 c. c.

La inyección de v. t. m. en las venas del hombre tuberculoso no produce reacción focal, ni general febril.

La v. t. m. no sirve para el diagnóstico de la tuberculosis, pues con ella no se produce reacción general febril, ni cutirreacción positiva en los tuberculosos. Cuando se practica la cutirreacción empleando la v. t. m. no se produce de momento ninguna reacción, y sólo después de diez o quince días aparecen unas pápulas o pústulas en las escarificaciones, tanto en las personas tuberculosas como en las sanas.

La inmunización activa que puede obtenerse con la v. t. m. empleada en inyección subcutánea o intravenosa es útil en la terapéutica y profilaxis de la tuberculosis, siendo perfectamente compatible con el tratamiento higiénico, sintomático y quirúrgico.

La v. t. m. puede emplearse en todo caso de tuberculosis, cualquiera que fuere su localización y gravedad; la hemoptisis es la única contraindicación, pero en cuanto los esputos se expulsan sin sangre, se puede comenzar o seguir el tratamiento.

Las inyecciones pueden practicarse como ya se ha dicho, en las venas o en el tejido celular subcutáneo; en este caso, se procurará variar los sitios de inyección

de modo que queden separadas entre sí por espacio de 5 a 10 cm. Los brazos, nalgas, vientre y espalda son las regiones más adecuadas.

Las inyecciones se practicarán cada siete días, y para conducir bien el tratamiento es indispensable llevar exactamente la gráfica del peso, pulso y temperatura. Un aumento del número de latidos cardíacos el día en que ha de repetirse la inyección (15 o 20 pulsaciones más por minuto); la elevación de la temperatura en cinco o más décimas de grado en los tres o cuatro días que siguen a la inyección, y la progresiva disminución del peso, son síntomas de intoxicación que obligan a no aumentar la dosis, repitiendo una o más veces la última que se empleó, a dejar transcurrir más tiempo entre cada inyección, o a suspender temporal o definitivamente el tratamiento.

Aconsejamos la siguiente marcha progresiva de inmunización:

Primera inyección . . .	0'00002 c. c. o sea dos	} décimas de c. c. de la dilución al 1 por 10.000.
Segunda ídem . . . . .	0'00003 c. c. o sea tres	
Tercera ídem . . . . .	0'00004 c. c. o sea cuatro	
Cuarta ídem . . . . .	0'00005 c. c. o sea cinco	
Quinta ídem . . . . .	0'00007 c. c. o sea siete	
Sexta ídem . . . . .	0'0001 c. c. o sea un	} décimas de c. c. de la dilución al 1 por 1.000.
Séptima ídem . . . . .	0'0002 c. c. o sea dos	
Octava ídem . . . . .	0'0003 c. c. o sea tres	
Novena ídem . . . . .	0'0004 c. c. o sea cuatro	
Décima ídem . . . . .	0'0005 c. c. o sea cinco	
Décimasegunda ídem.	0'0007 c. c. o sea siete	} décimas de c. c. de la dilución al 1 por 100.
Undécima ídem . . . . .	0'001 c. c. o sea un	
Décimatercera ídem..	0,002 c. c. o sea dos	
Décimacuarta ídem..	0'003 c. c. o sea tres	
Décimaquinta ídem..	0'004 c. c. o sea cuatro	
Décimasexta ídem..	0'005 c. c. o sea cinco	
Décimaséptima ídem.	0'007 c. c. o sea siete	
Décimoctava ídem..	0'01 c. c. o sea un	

No creemos conveniente exceder la dosis de 0'01 c. c. para evitar la formación de abscesos en los sitios de inyección.

Para emplear la v. t. m. a las dosis indicadas, el Laboratorio municipal expende ampollas de un c. c. de las tres diluciones al 1 por 10.000, 1 por 1.000 y 1 por 100, que se conservan sin alteración durante dos o tres meses.

También expende el Laboratorio la v. t. m. pura, y entonces hay que diluirla; para ello aconsejamos la siguiente técnica:

Se empleará la disolución de cloruro sódico al 7 por 1.000 de agua con 5 por 1.000 de ácido fénico, esterilizada al baño maría o al autoclave. Esta disolución se conserva indefinidamente en el frasco en que se esterilizó, tapado con tapón de caucho o de cristal.

Para practicar las diluciones se dispondrá de pipetas o jeringuillas de cristal de 1 y 5 c. c. y cuatro frascos rotulados del 1 al 4, o tubos de ensayo provistos de tapón de caucho, que se colocarán en una gradilla numerada; este material de cristal se esterilizará por ebullición, cada vez que se emplee.

Con la pipeta o jeringuilla de 1 c. c. se toma 0'5 c. c. de la v. t. m., se coloca

en el frasco o tubo núm. 1 y se añade 4'5 c. c. de disolución salina fenicada. De este modo se obtiene la dilución al 1 por 10 o núm. 1, que no deberá emplearse.

Para preparar la dilución núm. 2 o al 1 por 100, se toma 0'5 c. c. de la dilución número 1, teniendo la precaución de lavar antes con esta dilución la jeringuilla o pipeta de 1 c. c. para evitar que los restos de v. t. m. que quedan adheridos a las paredes, puedan elevar la concentración del medio c. c. de dilución al 1 por 10 que hay que colocar en el frasco núm. 2. Se añade 4'5 c. c. de disolución salina fenicada y tendremos preparada la dilución al 1 por 100.

La dilución núm. 3 o al 1 por 1.000 se prepara igual que la núm. 2, tomando de ésta el medio c. c. que se ha de diluir con 4'5 c. c. de la solución salina fenicada. La dilución núm. 4 o al 1 por 10.000 se preparará tomando 0'5 c. c. de la dilución núm. 3 y añadiendo 4'5 c. c. de la disolución salina fenicada.

Recomendamos que las inyecciones se practiquen con jeringuilla de cristal, de poco diámetro, graduada en décimas de centímetro cúbico. Las ampollas de dilución se agitarán fuertemente antes de cargar la jeringuilla, para emulsionar bien los gérmenes. La jeringuilla se esterilizará por ebullición cada vez que se emplee, y se desinfectará con tintura de yodo el sitio que haya que pinchar.

---

### VACUNA ANTIMELITENSE POLIVALENTE

*SUMARIO: Tratamiento de la melitococia.—La vacunoterapia y el índice opsónico.—Manifestaciones que siguen a la inyección de vacuna.—Necesidad de insistir en el uso prolongado de la vacuna.—Conclusiones deducidas del tratamiento vacunoterápico.—Contraindicaciones.*

La fiebre de Malta que Eyre ha propuesto se denomine septicemia melitense, expresándose así la naturaleza de la enfermedad y de su agente específico, ha recibido muchos nombres, siendo los más generalizados los de tifoidea remitente o recurrente, tifomalacia, tuberculosis mediterránea, fiebre mediterránea y fiebre de Malta.

La aplicación de la práctica de Wright en el tratamiento de la melitococia ha sido motivo de estudio y aplicación en gran número de casos (1).

Si la curación de las infecciones depende de que el organismo llega a inmunizarse al germen que la produce, como lo demuestra de una parte la presencia de elementos nuevos en el convaleciente (inmuncorps específicos, opsoninas, etc.), y de otra la resistencia que el organismo ofrece a padecer una segunda infección provocada por el mismo agente microbiano, todo lo que tiende a activar esta inmunización que realiza el organismo por el estímulo bacteriano será un método racional de tratamiento. Esta finalidad que persigue la vacunoterapia por medio de

---

(1) Fiebre de Malta, F. Durán de Cottes, Jefe de Sección del Laboratorio municipal de Madrid.

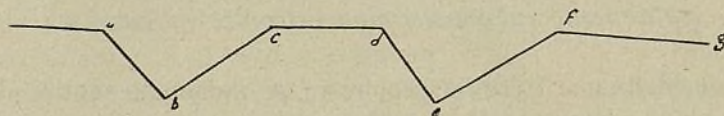
las vacunas, utilizando el mismo germen atenuado o muerto, inoculado al enfermo durante la infección para activar la elaboración de anticuerpos específicos, tiene perfecta y justificada aplicación en la infección melitocócica; pues tratándose de un proceso de larga duración, en que el organismo no llega a su completo estado de inmunidad (curación) hasta que transcurre un lapso de tiempo considerable, el despertar las reacciones defensivas y abreviar esta autoinmunización debe ser motivo principal de orientación terapéutica.

Fundamentada la vacunoterapia sobre bases perfectamente estudiadas por Wright, a partir de múltiples trabajos realizados para conocer la marcha que en virtud de las vacunas sigue el índice opsónico, no precisa hoy, como se consideraba en un principio, el estudio continuado del índice opsónico del suero del enfermo en cada momento de aplicación de las vacunas. La clínica, por los fenómenos locales y generales reaccionales del organismo, puede servir de guía para su aplicación. El curso matemático que subsigue a la administración de las vacunas, las variantes que sufre el índice opsónico, se hallan reflejados en las manifestaciones clínicas.

A toda inyección de vacuna sigue, como han demostrado múltiples trabajos, una disminución del índice opsónico, que dura un tiempo variable, según circunstancias que más adelante veremos.

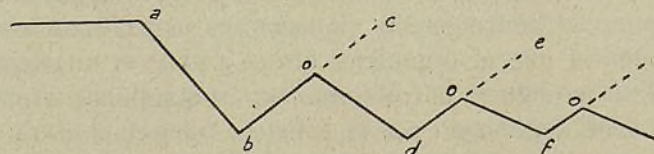
Esta primera fase que subsigue a la inyección de vacuna se llama fase negativa de opsoninas. Sigue a esta fase una hiperproducción de ellas, que da lugar a un aumento con relación a las existentes cuando se aplicó la vacuna (fase positiva de opsoninas).

Podemos representar la acción de las vacunas, con relación al índice opsónico, por el siguiente gráfico, en el cual el ángulo *a, b, c* representa la fase negativa de opsoninas, y la línea *e, d* la fase positiva, siendo los momentos *a, d, g* los momentos de aplicación de la vacuna.



El objeto perseguido por este tratamiento es elevar al mayor grado posible el poder opsónico del suero del enfermo.

Se comprenderá que si en fase negativa de opsoninas (*a, b, c*) se practica nueva inyección de vacuna, por ejemplo, en el momento, o se cambiara la marcha ascendente en descendente, como indica el siguiente gráfico, y, por tanto, en lugar de beneficiar al enfermo, se le perjudica.



En la clínica, la temperatura y la sintomatología vienen a reflejar fielmente la marcha del poder opsónico.

La inyección de vacuna va seguida, a las cuatro o seis horas próximamente, de molestia en la región con enrojecimiento de la piel, que va acentuándose para ser muy manifiesta a las veinticuatro horas, con tumefacción y aspecto rojo violáceo.

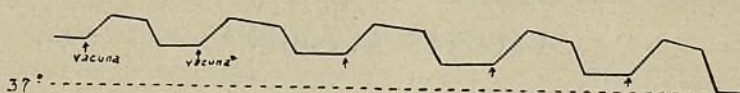
Con estas manifestaciones locales empiezan a iniciarse alteraciones generales de ligera agudización de las molestias del enfermo, que en ocasiones comienzan con algunos escalofríos. La temperatura se eleva con diversa intensidad según el grado de hipersensibilidad. Las manifestaciones locales en el sitio de la inyección persisten de dos a tres días.

El estudio de la gráfica del tratamiento vacunoterápico es sumamente interesante por la constancia en su desenvolvimiento.

A poco que se observen las gráficas se ve que el tipo de irregularidad que la fiebre tiene, adopta en todos los casos una marcha sujeta a un patrón, digámoslo así, que está representado por las ondulaciones que las reacciones a las vacunas le imprimen como expresión de las fases negativas y positivas de opsoninas.

Estudiando las gráficas se puede apreciar que a la aplicación de la vacuna sigue una elevación térmica. Esta se mantiene en el momento cotidiano de remisión a mayor altura el día siguiente que en los anteriores, y marcando una escala descendente en sus máximas y mínimas, llega, por regla general, a los cuatro o seis días, a encontrarse a menor altura que cuando se aplicó la inyección. Márcase después nueva tendencia a volver a ella. Aplicada nueva vacuna en este momento, que pudiéramos llamar de estado, reproducéase la gráfica anterior. De este modo podrá observarse que va llevándose la térmica por impulsos sucesivos de vacunas a  $37^{\circ}$  y últimamente a temperaturas inferiores que, haciéndose estables por nuevas inyecciones, expresan la inmunización del enfermo y la curación, que es su consecuencia.

Podemos expresar esquemáticamente, por la siguiente gráfica, el curso de la temperatura durante el tratamiento vacunoterápico.



Este tratamiento requiere en ocasiones un uso prolongado de las vacunas, que consideramos necesario, pues es pretensión, hasta la fecha inútil, confiar en que con la aplicación de dos o tres vacunas se consiga y afirme una curación que puede ser aparente, si como expresión de convalecencia se interpreta una mejoría transitoria o fase intercalar.

Del estudio del curso seguido por los enfermos sometidos a tratamiento vacunoterápico puedo formular las siguientes conclusiones:

1.<sup>a</sup> La manera de comportarse en sus manifestaciones reaccionales las vacunas de germen muerto por el calor, el éter y el cloroformo, no ofrecen variantes esenciales.

2.<sup>a</sup> Para la aplicación de las vacunas no es necesario el estudio del índice opsónico; sus variantes se reflejan en el curso clínico, y especialmente en la temperatura, en que la fase negativa está representada por la mayor elevación térmica y la positiva por el descenso.

3.<sup>a</sup> En las formas agudas o hiperpiréticas no deben emplearse las vacunas si no cambia su modalidad clínica en ondulante o febricular.

4.<sup>a</sup> En las formas ondulantes no debe comenzarse el tratamiento durante el acné de onda febril ni en fase manifiestamente ascendente de onda.

5.<sup>a</sup> En las formas ondulantes puede comenzarse en fase descendente de onda o en período intercalar.

6.<sup>a</sup> El tratamiento, una vez instituido, sujeta la térmica a la acción de las vacunas, y su administración ulterior está supeditada a su marcha, procurando que las inyecciones se distancien de siete a nueve días.

7.<sup>a</sup> El aumento progresivo de gérmenes para cada inyección se determina por la forma reaccional de la anterior.

8.<sup>a</sup> En las formas ambulatorias o febriculares el comienzo puede ser en cualquier momento, siempre y cuando no haya contraindicaciones especiales que señalaremos en general para las vacunas.

9.<sup>a</sup> La presentación de una onda de altura durante el tratamiento podrá obligar a suspenderlo para reanudarlo en fase descendente; debe tenerse presente en este caso el comenzarlo nuevamente con pequeñas dosis.

Son contraindicaciones del tratamiento por este método; las hipertermias, el predominio de manifestaciones del sistema nervioso central, las lesiones orgánicas del corazón y las formas o fases hemorrágicas intensas.

Con la aplicación de la vacunoterapia se observa que el proceso se regulariza, modificándose notablemente su irregularidad térmica como los síntomas en general, evitándose la reproducción de ondas prolongadas y de gran altura, y dando garantías de curación, tan difícil de determinar en los períodos intercalares de onda, de los no sometidos a este tratamiento.

---

## VACUNAS AUTÓGENAS

---

*SUMARIO: Las vacunas autógenas y las vacunas polivalentes de depósito.— Las vacunas autógenas en el tratamiento de las bronquitis subagudas y crónicas y de las pleuresías abiertas en los bronquios.— La bacterioterapia en los acnés.— La bacterioterapia en las osteomielitis de los maxilares.*

¿Son preferibles las vacunas autógenas a las preparadas con cultivos de gérmenes causantes de la infección, pero no procedentes del enfermo? Hoy no se puede contestar a esta pregunta con suficiente base de experiencia clínica. Desde luego admitiendo para los gérmenes la segura existencia de variedades y de razas, es forzoso admitir también que la vacuna autógena ha de satisfacer de manera más perfecta las exigencias de la clínica. Más las otras vacunas, las que habitualmente se utilizan, bajo el punto de vista práctico prestan un servicio inestimable por las siguientes razones: en muchos casos, en la mayoría, es difícil o imposible preparar una vacuna autógena, para lo que es necesario un laboratorio adecuado y servido por personal que conozca a fondo el problema de las vacunas; el preparar una autógena requiere varios días, que supone una segura pérdida de tiempo en el tra-



tamiento; demostrada la existencia de razas de gérmenes, es evidente que las vacunas polivalentes han de producir una inmunidad eficaz para la inmensa mayoría de las infecciones causadas por el tipo específico; las vacunas autógenas suponen un aumento importante de coste en el tratamiento.

En nuestro concepto, sólo debe recurrirse a las vacunas autógenas ante el fracaso, claramente evidenciado por la clínica, de las polivalentes; en este momento es cuando está plenamente justificada la preparación de una vacuna con la variedad de microorganismos que causen la infección del enfermo.

En el Laboratorio se han preparado numerosas vacunas autógenas y de algunos tipos de ellas y de los resultados obtenidos en su aplicación, cuyo conocimiento ha llegado a nosotros, hemos de decir algo.

La bacterioterapia realizada por medio de vacunas autógenas está particularmente indicada en los procesos infectivos en que se encuentran diversas bacterias y no es posible discernir cuál de ellas tiene mayor importancia etiológica. Este es el caso de las bronquitis subagudas y crónicas y de las pleuresías abiertas en los bronquios (1), pues en el esputo existen diversas especies bacterianas sin que el predominio de alguna nos permita suponer que ella es la causa de la infección.

Además, los gérmenes encontrados varían según los individuos, y de aquí la necesidad de tratar a cada uno con vacuna preparada con los gérmenes aislados en sus esputos.

En 17 casos de bronquitis tratados con autovacuna que tenemos registrados, hemos encontrado las siguientes bacterias:

Diplococcus catarrhalis, 14 veces; colibacilo, 14 ídem; estafilococo, 9 ídem; pneumococo, 7 ídem; pneumobacilo, 7 ídem; bacilo pseudodiftérico, 6 ídem; diplococcus crasus, 2 ídem; espirilo y bacilo fusiforme de Vincent, 2 ídem; tetrágeno, 1 ídem.

En cinco casos de pleuresía abierta en los bronquios en que hemos preparado autovacunas, se encontraron las mismas especies bacterianas que se encuentran predominando en los esputos de las bronquitis crónicas.

Para preparar las autovacunas se recogen tres o cuatro esputos en un frasco de cristal esterilizado y se remiten al Laboratorio lo antes posible. Con objeto de eliminar las bacterias extrañas que se agregan al esputo a su paso por la faringe y



Modelo de envase de madera adoptado para las vacunas.

(1) Dr. J. Verdes Montenegro. *El Siglo Médico*, números del 6 de marzo y 1 de mayo de 1915.

boca, es necesario que el enfermo antes de expectorar limpie estas cavidades mediante el cepillado de dientes y encías y gargarismos hechos con una disolución de perborato sódico o una mezcla de agua hervida y agua oxigenada.

Los esputos se examinan al microscopio previa tinción con el Gram y el Ziehl para conocer su composición bacteriológica, y se siembran en medios aerobios y anaerobios para aislar todos los gérmenes que contienen. Con los gérmenes aislados se prepara la vacuna, dosificándola de modo que contenga 250 millones por c. c., y se esteriliza por acción del cloroformo y el calor a 55° durante media hora.

Las vacunas así preparadas se emplean en inyección subcutánea cada tres, cuatro o cinco días a la siguiente dosis:

Primera inyección, 0'5 c. c.; segunda ídem, 0'7 c. c.; tercera ídem, 1'0 c. c.; cuarta ídem, 1'5 c. c.; quinta ídem, 2'0 c. c.; sexta ídem, 2'5 c. c.; séptima ídem, 3'0 c. c.

No suelen observarse intensas reacciones locales ni generales, pero si alguna inyección las produce, no se aumenta la dosis en la siguiente, sino que se repite hasta que se tolere bien.

Los resultados obtenidos son satisfactorios dada la naturaleza del proceso que se trata de combatir; muy pocos son los enfermos que no mejoran, por lo menos temporalmente. La tos y cantidad de expectoración disminuye, la disnea es menos intensa y en la mayor parte de los casos desaparece la fiebre; el estado general mejora siempre.

Los cinco casos de pleuresía abierta en los bronquios curaron rápidamente.

Tenemos registrados varios casos de curación de bronquitis fétidas, pero en las crónicas con enfisema y dilatación bronquial sólo se consiguen alivios pasajeros. No obstante, en estos casos los enfermos padecen menos agudizaciones y con menor intensidad que antes de sufrir la inmunización terapéutica, y en dos enfermos en que se repitió la preparación y aplicación de autovacuna se consiguió otro alivio temporal superior a los conseguidos con los recursos terapéuticos habituales.

La bacterioterapia autógena puede prestar grandes servicios en las bronquitis crónicas, y, en general, en los procesos pulmonares supurados; en aquéllas se utilizará periódicamente en el otoño como agente curativo y profiláctico de las complicaciones infectivas.

---

La bacterioterapia autógena está también indicada en los procesos infecciosos crónicos en los que haya fracasado la vacuna polivalente; el Dr. Lobo y Coya nos ha comunicado la siguiente historia de un caso de acné juvenil simple de la cara y acné indurado de la región cervical tratado por la bacterioterapia, que confirma dicha indicación.

Enfermo, Dr. P. M.<sup>a</sup> H.

Comenzó la enfermedad en 1906 por un acné juvenil simple de la cara, empleando como único tratamiento fricciones de alcohol alcanforado.

En 1907 fué el enfermo a París con el objeto de ampliar sus estudios en Derma-

tología, y entonces empezó el acné indurado de la región cervical, manifestándose por nódulos pequeños que llegaban hasta adquirir el tamaño de una nuez. Como tratamiento usó cataplasmas para reblandecer los nódulos, y una vez conseguido esto incidían con el termocauterio, cubriendo la incisión con esparadrapo de Vidal, lo que daba lugar a la formación de trayectos fistulosos que se cerraban y volvían a abrirse. Además de esto usó como remedios locales pomadas de azufre, bálsamo del Perú, etc. El Dr. Sabouraud y el Dr. Brocq, ambos del Hospital en Saint Louis (París), le aconsejaron, el primero la aplicación de rayos X y el segundo corrientes eléctricas.

Como tratamiento general le aconsejaron régimen vegetariano, la Aurasa, inyecciones de estafilasa, etc. Tratamientos que fracasaron tanto los generales como los locales.

En febrero de 1915, es decir, cuando llevaba nueve años en enfermedad, emplea la bacterioterapia.

Examen del pus: sólo se encontró el estafilococo.

En vista de este resultado le apliqué la vacuna estafilocócica polivalente del Laboratorio municipal, hasta llegar a la dosis de 2 c. c. Como tratamiento local nada más que limpieza con una disolución débil de timol.

El enfermo empezó a mejorar, pero no muy rápidamente, por lo cual le propuse la vacuna autógena.

En 23 de abril de 1915 se hizo nuevo examen del pus, no encontrándose más que el estafilococo; en los cultivos se encontró sólo este germen.

Se hizo la autovacuna y se aplicó con éxito creciente, tanto que se suspendió el tratamiento por quedar sólo unos nodulitos muy pequeños y superficiales que se abrían espontáneamente y se cerraban enseguida.

El enfermo marchó fuera de Madrid, y el 21 de diciembre de 1915, como volviera a sentir molestias en el cuello y los nódulos eran de bastante tamaño, pero no tanto como en época anterior al tratamiento por vacunas, le propuse continuar éste. Se hizo nueva autovacuna.

El examen microscópico directo del pus dió el siguiente resultado:

Estafilococos, la mayoría fagocitados, y estreptococos.

Cultivos: se desarrolló el estafilococo, estreptococo y bacilo pseudodiftérico.

Se hizo el tratamiento con esta nueva autovacuna hasta llegar a la dosis de 2 c. c., dosis que se repitió cuatro veces.

La mejoría ha sido rápida y total; clínicamente está curado el enfermo.

---

La historia del siguiente caso de osteomielitis difusa del maxilar inferior tratada con autovacuna, debida al Catedrático de odontología Dr. Landete y al Dr. Mayoral, es bien interesante.

Es el caso un enfermito de cinco años afecto de osteomielitis grave, en el cual se ensayó el tratamiento con las vacunas con éxito altamente lisonjero.

Sabido es que la osteomielitis difusa de la mandíbula resulta mortal casi siempre, al extremo de que la mayor parte de los autores proponen para su curación la

extirpación completa y precoz de todo el hueso, quedando los pacientes que llegan a salvarse, imposibilitados para masticar, hablar y respirar; esta última función por caída de la lengua sobre la epiglotis, que al obturar la laringe ocasiona ataques de disnea.

De aquí nace la importancia del caso, en el que no sólo se ha conseguido salvar la vida gravemente amenazada, como ahora diremos, sino que ha podido conservarse en parte la masticación, y bien la fonación y respiración.

Consecutivamente a una tifoidea de un hermano menor que murió, adquirió nuestro paciente la misma enfermedad, si bien adoptando un carácter más benigno. A los veinte días comenzaron a hincharse las encías, y rápidamente toda la cara, exhalando un olor fétido por su boca; el médico de la localidad incindió un flemon que se le formó bajo la barba, un poco lateralizado a la derecha, y desde aquel momento no dejó de salir pus en abundancia, agravándose rápidamente hasta llegar al estado en que le vimos.

Presentaba como primera manifestación un estado septicémico grave; el niño esquelético no podía tenerse en pie, color caquéctico, fiebre, diarrea abundante (seis deposiciones diarias) y frecuencia de pulso, que algunos días llegó a 160. Toda la región mandibular y perimaxilar estaba muy aumentada de volumen, dolorosa, manando pus por la fístula submaxilar derecha y por las encías de ambos lados.

Los dientes estaban todos movedizos y dolorosos, bañados por el exudado; participaba de estas mismas lesiones el maxilar superior al nivel de los molares temporales.

Nuestra primera impresión fué desfavorable, pronosticando un desenlace fatal por la gravedad de su afección local y por su deplorable estado general. Así comunicado a la familia, procedimos como primera indicación a desinfectar la boca de una manera intensa, valiéndonos de los lavados repetidos cada tres horas con una solución saturada de perborato de sosa por medio de irrigador que mecánicamente arrastrase el pus apenas formado, impidiendo que lo tragase el paciente y desinfectando la boca con el oxígeno naciente que al contacto de las materias orgánicas desprende el perborato. Esta acción antiséptica local se reforzaba con toques de glicerina yódica a partes iguales, con lo que se endulza la tintura de yodo y se le quita causticidad, condiciones que la hacen muy estimable para aplicaciones en la boca y en los niños.

No creyendo suficiente la terapéutica local, pues el estado general reclamaba preferente atención, y toda vez que poco podíamos confiar de un beneficio rápido dado el estado septicémico, pensamos utilizar las ventajas de una vacuna que, estimulando las defensas, reanimara aquel organismo tan decaído. La práctica no escasa que sobre esta nueva terapéutica tenemos, autorizaba la indicación.

Enviamos el enfermo al Laboratorio municipal, donde se procedió al examen bacteriológico del pus, que dió el siguiente resultado: el examen microscópico de las preparaciones hechas con el pus, teñidas por el método de Gram, demostró la existencia de muchos leucocitos polinucleares degenerados, espirilo y bacilo fusiforme de Vincent, pneumococo, estafilococo y bacilos del tipo del coli.

Se practicaron siembras en medios de cultivo aerobio y anaerobio para obtener una autovacuna, pero inmediatamente, en vista del resultado del examen micros-

cópico del pus, se inyectó al enfermito 0'05 c. c. de vacuna estafilocócica polivalente y 0'05 c. c. de vacuna de bacilos coli y lactis aerógenes del Laboratorio municipal.

En los cultivos del pus se aisló el estreptococo, estafilococo y pneumococo; con estas bacterias se preparó la vacuna, que contenía 250 millones de gérmenes muertos por c. c., y cuya toxicidad se valoró por inyección al cobaya. Dos c. c. de esta vacuna inyectados en el tejido conjuntivo subcutáneo de un cobaya de 250 gramos de peso, no produjeron alteración ostensible.

La inyección combinada de vacuna polivalente de estafilococo, bacilo coli y lactis aerógenes, no produjo reacciones molestas, y tres días después de su inyección, o sea el día 14 de diciembre, se inyectó una décima de c. c. de la autovacuna. En este día se volvió a examinar el pus que fluía de las encías, y se encontró, además de las bacterias ya citadas, muchos cocobacilos del tipo de Pfeiffer y bacilos pseudodiftéricos.

El día 20 de diciembre se inyectó 0'15 c. c. de autovacuna.

Día 27 de diciembre, se inyecta 0'2 c. c. de autovacuna. El pulso está en 130 y hay menos diarrea.

Día 30 de diciembre, inyección de 0'3 c. c. de autovacuna.

Día 3 de enero de 1916, inyección de 0'5 c. c. de autovacuna.

Día 8 de enero, se inyecta 0'6 c. c. de autovacuna. El niño no tiene fiebre ni diarrea; se tiene en pie y puede andar.

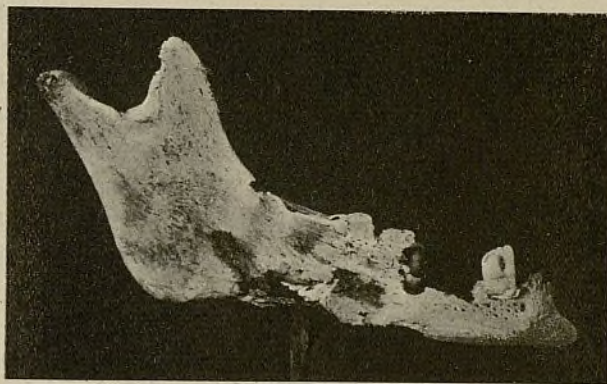
Día 13 de enero, se inyectó 0'8 c. c. de autovacuna.

A los pocos días de comenzar la bacterioterapia se inició la mejoría y se

extrajeron los molares temporales inferiores de ambos lados, con objeto de facilitar el desagüe, operación que retrasamos prudentemente por temor a una agravación.

El estado general fué restituyéndose rápidamente, pues pronto pudo el enfermo sostenerse en pie, desapareciendo la diarrea. El peligro estaba conjurado, el enfermo se alimentaba muy bien, quedando

tan sólo una lesión ósea de importancia, pero completamente localizada. Siete semanas después se movilizó un sequestro que se extrajo por vía bucal, y que com-



Maxilar secuestrado: cara externa.



Maxilar secuestrado: cara interna.

La Banda Municipal celebrará el jueves a las seis de la tarde un concierto en el Retiro, con un selecto programa.

---

Esmeradísicamente impreso por la tipografía municipal, se ha publicado un trabajo, que titula el doctor Chicote "MODERNA TERAPEUTICA BIOLOGICA.- LAS VACUNAS Y SUEROS DEL LABORATORIO MUNICIPAL". En él se da cuenta de una importante labor realizada por aquel Centro, que su autor estima como exclusivamente nacional, y se refiere á la preparación de sueros y vacunas preventivas y curativas de las más temibles infecciones, algunas de ellas nuevas, á nuevas aplicaciones y al perfeccionamiento de otras ya conocidas.

El trabajo de laboratorio está avalorado con los estudios en la clínica de distinguidos médicos que han prestado una colaboración digna del sincero aplauso de cuantos se preocupan por el progreso científico nacional.

En este trabajo se habla de la vacuna colérica, de la tífica, de la vacuna de bacilos coli y lactis, de la vacuna contra el ozena, de la estafilocócica, de la estreptocócica, de la gonocócica, de la tuberculosa, de la vacuna contra la fiebre de Malta, de las vacunas autógenas en general y en especial con sus aplicaciones al tratamiento de las bronquitis subagudas y crónicas, de las pleuresías abiertas en los bronquios, de los acnés y de las osteomielitis en los maxilares; así mismo, se trata de la vacuna contra la tos ferina y contra las bronquitis; de la vacuna contra la viruela, de la antirábica, y, finalmente, del suero antidiftérico en su aplicación natural y en las pneumonías y broncopneumonías.

El texto aparece ilustrado con numerosos fotograbados representando gráficas, instalaciones de los laboratorios de vacunas y sueros, aparatos, animales de experimentación, etc., etc.

---

prendía desde el camino del lado izquierdo mentón, cuerpo y rama derecha, incluso el condilo y apófisis coronoide (véase las figuras); en el lado opuesto se extrajeron varios pequeños secuestros, y con posterioridad uno que comprendía todo el cuerpo. El haberse necrosado el hueso por etapas sucesivas ha permitido alguna restitución de nuevo maxilar edificado con los restos de periostio de borde inferior que, como sabemos, es muy fértil.

En esta situación lo presentamos a la Sociedad de Pediatría para que pudiera admirarse tan gran pérdida de maxilar, coincidiendo con un estado general verdaderamente floreciente.

El resultado de este notable caso de osteomielitis nos sugiere algunas consideraciones. En primer lugar, hemos de suponer, dado el polimicrobismo que se encontró en el exudado, que se trataba de una osteomielitis engendrada o sostenida por acción simultánea de varios gérmenes, cosa frecuente, lo cual no excluye la existencia de osteomielitis maxilares unimicrobianas, pues ya hemos encontrado algunas debidas al bacilo de la influenza, pneumoco, etc.

Además, la agudeza de la infección, la septicemia que el enfermo padecía, no fué obstáculo para el empleo de la bacterioterapia; por el contrario, fueron los síntomas septicémicos los primeros en mejorar. Esta mejora, que hemos observado constantemente en todos los casos en que emplemos las vacunas, demuestra que el uso de éstas no debe quedar restringido a las infecciones crónicas y subagudas localizadas.

El padecimiento comenzó por una estomatitis banal propia de los estados infecciosos; roto el equilibrio biológico bucal se desarrolló una gingivitis ulcerosa, que al poner al descubierto el borde alveolar del maxilar, permitió la invasión del hueso, tanto más intensamente cuanto que en los niños la congestión fisiológica de esta parte, debido al crecimiento y al desenvolvimiento del aparato dentario pone en un estado de receptividad grande la mandíbula, estableciéndose la osteomielitis con sus graves consecuencias.

Despréndese de lo antedicho la necesidad de hacer una profilaxis bucal en los estados infecciosos con el simple *cepillado* de los dientes y colutorios de agua oxigenada diluída o perborato sódico. Con ello amincraremos la flora bucal en cantidad y virulencia, tanto por acción microbicida directa como por la sustracción de detritus orgánicos, poniéndonos a cubierto de toda complicación, tanto en tejidos blandos como duros.

Establecida la estomatitis ulcerosa se empleará la misma desinfección asociando los toques de nitrato de plata, y fenol puro a partes iguales, diariamente o cada dos días, y con gran cuidado (un palillo de dientes, al que se le arrolla una pequeñísima porción de algodón, sirve a maravilla para estas aplicaciones).

Una vez desarrollada la osteomielitis precisa un amplio, precoz y constante desagüe que asegure la eliminación de las sustancias tóxicas engendradas por los microbios y por la muerte y lisis de los elementos celulares. Inmediatamente se procede al examen bacteriológico, con lo que descubriremos los gérmenes que el pus contiene, sirviéndonos de base para plantear el tratamiento vacunoterápico. Este puede adoptar cuatro formas: primera, empleo de vacunas polivalentes; segunda, combinación de dos o más de éstas con arreglo a la composición bacteriana del pus; tercera, autovacunas preparadas con cultivos puros de los gérmenes aislados,

y cuarta, autovacuna constituida por el pus esterilizado con o sin previa permanencia en la estufa a 37° durante veinticuatro horas.

Nosotros, por ahora, nos atenemos a la siguiente norma: cuando en el pus se encuentra una sola especie bacteriana, contra la cual poseemos vacuna polivalente que nos merezca confianza, el inteligente empleo de ésta será el tratamiento más rápido y suficiente en la inmensa mayoría de los casos.

Si hallamos en el pus dos o más especies bacterianas procuraremos informarnos cuál de ellas tiene más importancia patogénica en el proceso; para esto el examen microscópico nos dará la proporción numérica en que respectivamente se encuentran y la existencia o no en el interior de los leucocitos junto con las ideas que poseemos sobre la biología de los gérmenes encontrados servirá para orientarnos. En este sentido el método de pio-cultivo de Delbet y el de pio-sero-cultivo de Sir Almoroth Wright pueden ser utilizados. Actualmente nos ocupamos de ver hasta qué punto pueden tener estos métodos verdadera aplicación práctica.

En estos casos de infección polibacteriana, en términos generales empleamos una combinación de vacunas polivalentes de las especies predominantes, empleando en cada una la mitad o un tercio de las dosis que se inyectan cuando se emplean solas.

Si deseamos obtener el máximo rendimiento del método vacunoterápico, utilizamos las autovacunas preparadas con el germen o gérmenes aislados en el pus. No conviene olvidar que la preparación y comprobación de una autovacuna requiere cierto tiempo, lo que retrasa el momento de su aplicación, aparte de ser más costosa. La pérdida de tiempo puede obviarse empleando mientras se prepara la autovacuna una polivalente o combinación de vacunas polivalentes.

Cuando en el pus se encuentra un microorganismo contra el cual no tengamos vacuna polivalente, también se recurrirá a la autógena con él preparada.

Ocasiones hay muy frecuentemente observadas en las infecciones bucales, en que gérmenes vistos abundantemente en el pus no podemos cultivarlos; en semejante caso podemos hacer una bacterioterapia parcial con los gérmenes que hayamos podido cultivar y que quizá no sean los de mayor importancia patogénica. Por lo tanto, para hacer una bacterioterapia más completa hemos recurrido en varios casos a la inyección del pus en substancia, esterilizado por la acción del cloroformo y el calor a 55° durante treinta minutos; acciones bactericidas no alteran grandemente su composición.

Cuando el número de gérmenes contenidos en el pus es pequeño podemos aumentarlo cultivándolo en la estufa a 37°, con lo cual se desarrollarán en mayor proporción todos los gérmenes, pero principalmente aquellos contra los cuales el pus tiene menor acción bactericida.

El tratamiento por la emulsión del pus, no sólo despierta la producción de anticuerpos, sino que además engendrará substancias que se opongan a la acción tóxica local y general producida por las diastasas y productos de lisis celular que se forman en el foco infectivo por la muerte de los leucocitos y células de los tejidos, factor patogénico de infección que no está suficientemente estudiado y cuya importancia nos parece mayor cuanto más se medita sobre él.

Con las vacunas hemos conseguido salvar ya varios pacientes que de otro modo hubieran perecido. La primera ventaja obtenida es el mejoramiento rápido del es-



tado general, la septicemia desaparece, la caquexia bucal engendrada tanto por la absorción vascular de las toxinas cuanto por ingestión de pus en substancia, es dominada, quedando por combatir sólo la lesión local que se desenvuelve de un modo subagudo menos grave y que permite tranquilamente esperar la formación de los secuestros.

Otras historias poseemos referentes a estos particulares que no consignamos por no alargar este trabajo y que serán objeto de ulteriores publicaciones.

---

## VACUNAS EN ESTUDIO

### *Vacuna contra la tos ferina y vacuna contra las bronquitis.*

Afortunadamente, la mortalidad por tos ferina no es muy exagerada en Madrid; pero, no obstante, como quiera que en la actualidad se concede gran importancia a la profilaxia de esta enfermedad por la vacunación, nos hemos ocupado de ello procediendo al aislamiento de distintas razas del bacilo causante de la tos ferina, cuyo descubrimiento, en 1900, se debe a Bordet y Gengou, y su aislación en cultivo puro a Bordet en 1905.

Mallory fué el que primeramente demostró que el bacilo de Bordet era el causante de la tos ferina al examinar la tráquea y pulmones de tres enfermos que murieron de aquella enfermedad en el hospital de Boston.

Con las variedades bacilares de que ya disponemos, se prepara actualmente en el Laboratorio una vacuna que todavía tenemos en estudio.

La profilaxis de la tos ferina por la vacuna ha de ofrecer un valor inestimable, y hace creer en ella los trabajos de buen número de médicos, especialmente del Dr. Mather Sill, de Nueva York, que la ha empleado en una serie de niños de familias en las que existían otros atacados y fueron defendidos contra dicha enfermedad. La experiencia de aquéllos demuestra que cuando un niño está ya en período de incubación, la vacuna no evita el desarrollo de la enfermedad, pero que en el caso contrario le inmuniza y evita que la padezca en un período de más de tres meses. Este período de inmunidad convendrá estudiarle y también averiguar si la vacuna, en caso de enfermedad, como sucede en otras infecciones con sus vacunas específicas, acorta la duración de aquélla y mejora la situación de los enfermitos. Por lo pronto diremos que los Doctores A. Romeo Lozano y S. García del Diestro, de la Institución municipal de Puericultura y del Instituto Rubio, están tratando varios niños con vacunas autógenas hechas en el Laboratorio y hasta ahora tiene buena impresión por lo que se refiere a los efectos terapéuticos.

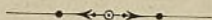
La vacuna contra las bronquitis es otra de las que se tienen en estudio en el Laboratorio. La frecuencia de las bronquitis crónicas y los resultados satisfactorios que se han conseguido con la aplicación de vacunas autógenas nos han animado a preparar una vacuna polivalente y combinada, en cuya composición entran los

gérmenes que son habituales en dicha enfermedad: pneumococo, pneumobacilo, estafilococo, estreptococo y el diplococco catharralis.

La vacuna como profiláctica deberá aplicarse en primavera y otoño a aquellas personas que estén sujetas a ataques repetidos de bronquitis, pues quizá evitarán pneumonías y broncopneumonías.

Para el caso en que los síntomas clínicos, o el examen bacteriológico evidenciasen la existencia de influenza o gripe de forma epidémica, la vacuna, además de los gérmenes ya mencionados, contendrá el de aquella enfermedad.

Los resultados clínicos obtenidos con el uso de estas vacunas combinadas son favorables, ofreciendo, como característico, el hecho de conseguirse una mejoría general advertida antes de que la infección local acuse variación.





## II

# VACUNAS DE GÉRMENES DESCONOCIDOS

## VACUNA CONTRA LA VIRUELA

*SÚMARIO: Indiferencia social ante la vacunación.—Preparación de la vacuna. Comprobación; cualidades físicas; grado de pureza microbiuna; cultivo en el testículo del conejo; actividad de la vacuna.—La vacunación directa de la ternera a brazo debe rechazarse.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.*

Ócurre en España respecto de la vacunación contra la viruela un hecho muy frecuentemente observado en todas las manifestaciones de nuestra vida social: poseemos, desde muy antiguo, sabias leyes, pero mostramos un desvío para su cumplimiento, que creemos no sea igualado en parte alguna.

En efecto; desde primeros del siglo pasado hasta la fecha, la vacunación ha ocupado frecuentemente las columnas del periódico oficial, y, repasando sus páginas, se ve corresponde a nuestra patria el honor de haber sido el primer país que la declaró obligatoria en el año quince de 1800. Es decir, que en ésta como en todas ocasiones, hemos mostrado un espíritu de progreso admirable, y dado al mundo un alto ejemplo, que por desgracia nosotros mismos no hemos atendido, pues seguramente no existe país alguno civilizado, donde la viruela haga más víctimas, debido al abandono en que se tiene la observancia de lo legislado.

¿De qué depende esto? Difícil es contestar la pregunta; en nuestra opinión no ya del nivel de cultura en que se encuentra nuestro país, sino del equivocado concepto que se tiene, por la inmensa mayoría, de lo que es la libertad individual, y que motiva una tenaz oposición para cuanto se relaciona con el cumplimiento de los preceptos de la higiene.

En España, forzoso es confesarlo, aun cuando afortunadamente se va modificando la manera de ser, la higiene no es como en otras partes la ciencia de la solidaridad; aquí cualquier ciudadano se considera indiscutible dueño de su persona, de sus acciones y de su casa, amparándose en especiosos razonamientos para negarse a cumplimentar toda clase de medidas profilácticas, la vacunación entre ellas, sin reflexionar que si a ello se le obliga no es por defenderle a él mismo, sino para defender a los demás contra su manera de proceder, evitándolos el grave perjuicio que ésta puede ocasionarles.

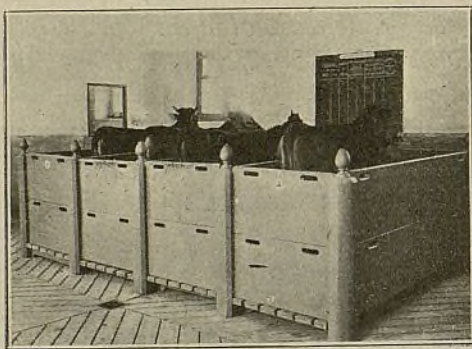
Muy a pesar, pues, de cuanto se ha dispuesto, unas veces en forma de consejo

y otras en el mandato ineludible, la práctica de la vacunación y de la revacunación no se ha generalizado, y las defunciones por viruela continúan manchando nuestras estadísticas, mientras que en las de otras naciones se ha hecho desaparecer por innecesario hasta el encasillado correspondiente de los impresos.

En Madrid, conocida es la frecuencia con que se suceden las epidemias de viruela, que nunca dejamos de sufrirla bajo la forma endémica más o menos recrudecida, sin que de ello pueda deducirse censura alguna para el Ayuntamiento, falto, como en muchas ocasiones, de la cooperación que debieran prestarle las distintas clases sociales.

Una de estas epidemias, la del año de 1900, motivó la resolución de elaborar la vacuna en el Laboratorio, organizándose el servicio de producción que hoy funciona de la manera que vamos a explicar.

Nada conformes con los modelos de establos fijos generalmente utilizados, que, entre otros defectos, tienen el de no poderse limpiar sino deficientemente, encontrarse la ternera sobre un piso húmedo y frío, expuesta a las corrientes de aire, etc., etc., hemos acondicionado uno según modelo suizo.



Modelo de establo suizo.

En él se encuentran las terneras cada una en su departamento, y la cama perfectamente seca, sobre un piso de madera en forma de parrilla, por el que se escurren las orinas, sin que exista encharcamiento posible, y, por consecuencia, producción del menor olor. Los pisos de todos los departamentos descansan sobre un suelo en declive, de portland, en cuya parte más baja existe un canalillo con agua corriente que comunica con la alcantarilla por medio de un sifón. Los establos se desmontan totalmente, pudiéndose limpiar y desinfectar a conciencia, y la habitación queda completamente libre, salvo los pilares fijos, que sirven para recibir las tablas que forman cada uno de los departamentos, en donde la ternera se encuentra perfectamente albergada.

La sala destinada a establo tiene una cubicación considerable, y en ella se dispone de una fuente de agua caliente y fría, etc., etc., manteniendo en invierno la temperatura conveniente por medio de un calorífero entre los 16° y 20°.

En la sala de operaciones existe una vitrina con el instrumental necesario; una instalación en que se dispone de mesas adecuadas, de agua esterilizada, de agua caliente y fría, de un aparato de aspiración, etc., etc., y de la mesa para sostener e inmovilizar las terneras.

La mesa es de modelo suizo, admirablemente entendida y provista de cuantos accesorios puedan ser necesarios para el objeto a que se destina.

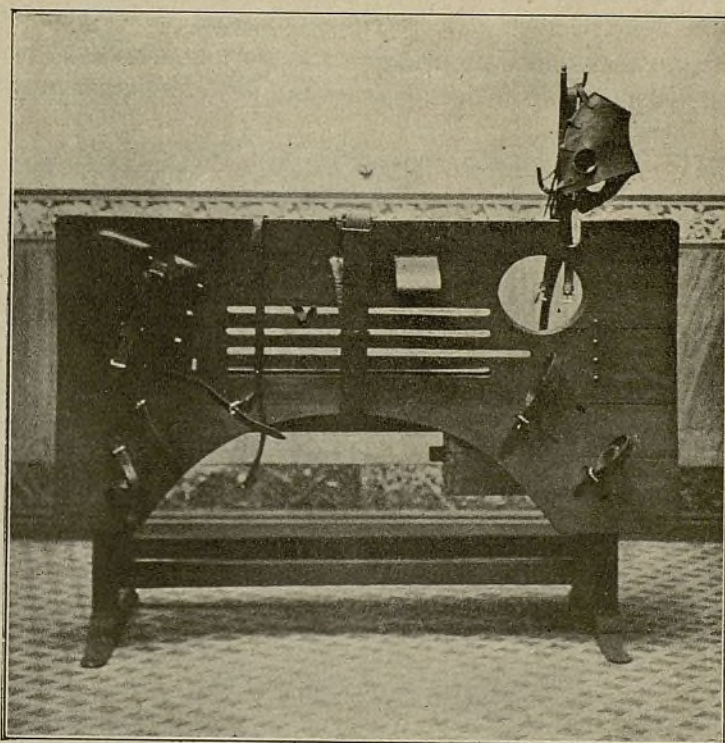
En la elección de la ternera se tiene gran cuidado, empleándose las que, oscilando entre cuatro y seis meses, previo reconocimiento minucioso por un Inspector de Sanidad veterinaria, se encuentran en buen estado de salud.

Las terneras, que se alimentan metódicamente con heno, salvado y avena, sufren antes de su entrada en el establo una previa limpieza, y se mantienen en

observación durante veinticuatro horas; se anotan temperaturas, etc., y si es declarada apta se procede a su preparación.

Para ello, una vez sujeto el animal en la mesa de operaciones y recubierta la cabeza por un especie de careta que le impide ver, se bascula aquélla y se inmoviliza la ternera por medio de correas fijadas a los aparatos de sujeción fijos y móviles, fácilmente adaptables a su tamaño, viniendo a quedar echado sobre el costado izquierdo, y presentando al operador toda la superficie torácico-abdominal.

Se lleva a cabo una verdadera desinfección en ésta, así como por las regiones



Mesa para la sujeción de las terneras: primera posición.

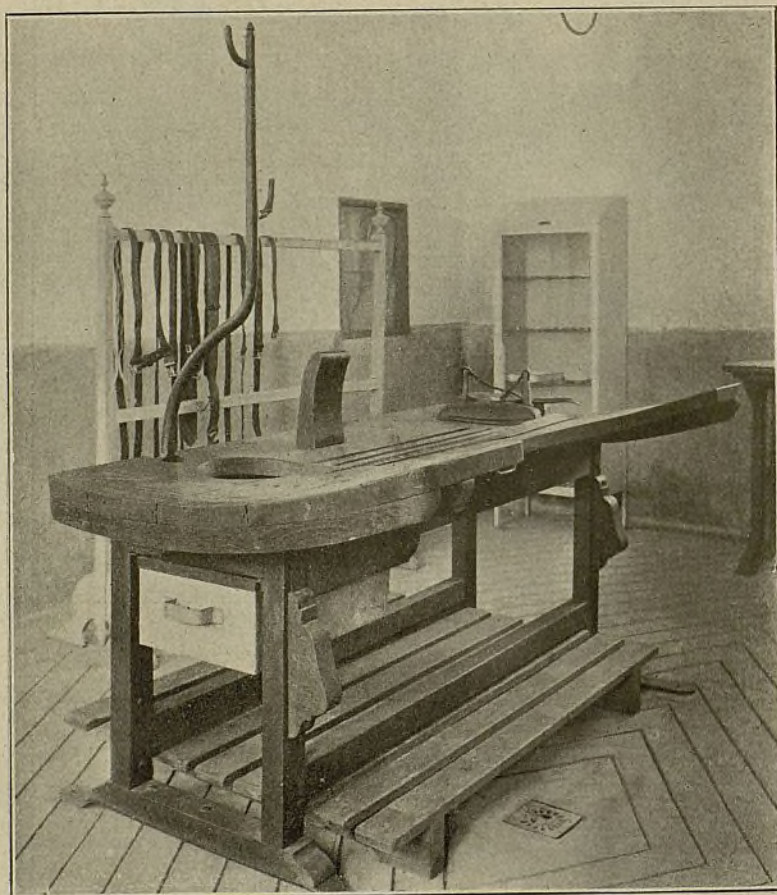
próximas, con una solución de creolina al 2 por 100; manteniéndose la superficie pilosa en estado húmedo durante unos diez minutos, pasados los cuales se jabona profusamente y se lava con agua esterilizada, hasta que desaparezca por completo el jabón.

En dichas regiones se marca enseguida con la mayor regularidad, a tijera, el lugar que se ha de utilizar para la inoculación, se corta el pelo largo con auxilio de la máquina, se vuelve a jabonar, no sólo este lugar, sino las cercanas, y se procede a afeitar con mucho cuidado la parte limitada. Se jabona de nuevo profusamente, se lava con abundante agua esterilizada, después con solución de ácido bórico, y, por último, con nueva cantidad de agua esterilizada para arrastrar todo vestigio de la solución antiséptica. Enseguida se lava con alcohol para eliminar todo producto graso y detener la reacción periférica que con frecuencia presenta el animal antes de la inoculación, operaciones, todas, que proporcionan un campo limpio tan asép-

tico como es posible, y en las mejores condiciones para ser inoculado. Llévase a cabo la inoculación haciendo incisiones de una longitud de cinco centímetros, espaciadas entre sí por uno y medio.

Conforme se van haciendo las incisiones, limpiándolas previamente con un poco de algodón aséptico, se van sembrando para evitar la desecación de sus bordes, por medio de una espátula de acero, de flexibilidad extraordinaria, cargada de la vacuna denominada semilla (Cow-pox), comprobada clínicamente.

Las incisiones se hacen con una lanceta de tres láminas, escarificador, provista de una armadura especie de tope que tiene por objeto que aquéllas no penetren más de lo conveniente. De esta manera el operador está completamente descuidado; los movimientos del animal no pueden dar lugar a una excesiva penetración de la lanceta y ésta produce tres incisiones, de cada vez, perfectamente limpias y pa-



Mesa para sujeción de las terneras: posición natural

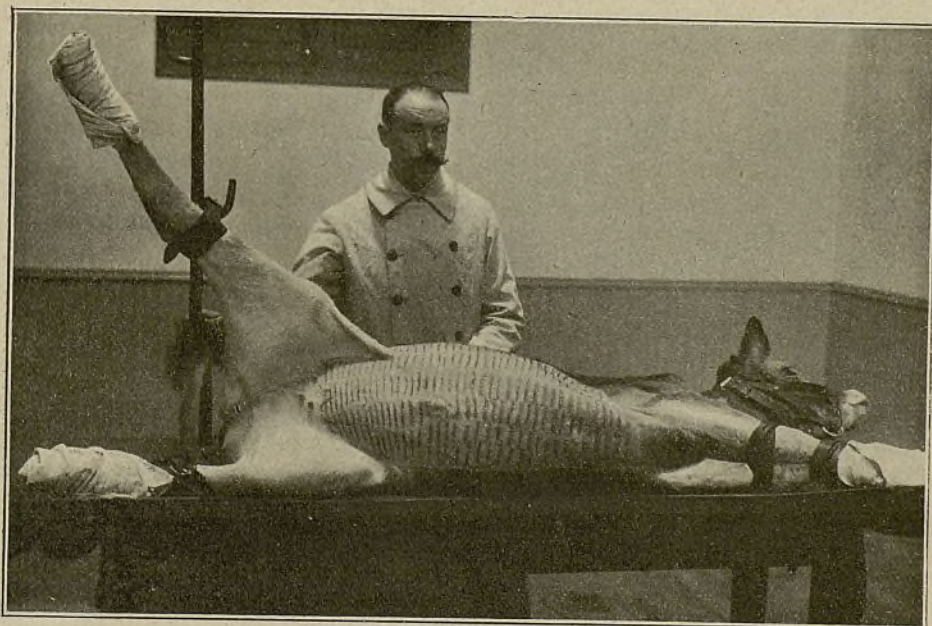
rales y de la misma profundidad. Operando en la forma expresada, se evitan las linfagitis y todo riesgo de confluencia pustular o inflamatoria; las pústulas resultan de excelente aspecto y regulares, como se puede observar en el siguiente fotografo, aun con las dificultades que ofrece el reproducir detalles tan poco apreciables.

Tenemos costumbre de reservar la parte ventral postero inferior de las terneras para la comprobación de la vacuna que han producido las anteriores; las escarificaciones horizontales que se hacen en dicho espacio, se siembran con vacuna de viales, y las verticales con las de los tubos, de una a tres dosis.

Una vez practicada la siembra, se deja al animal unos diez o quince minutos en reposo, se la baja de la mesa y conduce al establo, poniéndole antes un collar especial que le impide lamer el sitio operado, que no cubrimos por ningún medio, pues aparte de que es una medida absolutamente ociosa, hemos comprobado el hecho de que la erupción se produce mejor al descubierto y en plena luz, pudiéndose hacer la inspección de su proceso fácilmente; tiénese cuidado tan sólo de tener preparada una cama limpia y abundante que se renueva con frecuencia para evitar la deformación pustular que podría resultar del contacto prolongado con una superficie dura.

La ternera, durante el período de la erupción, está constantemente vigilada y atendida, observando el profeso febril por medio de la temperatura rectal, tomada dos veces por día.

Debe seguirse paso a paso esta observación, teniendo muy presente que las alteraciones que en su estado de salud puede sufrir la ternera, tienen una perniciosidad



El Dr. Estébanez procediendo al raspado de una ternera.

cia influencia sobre la cantidad de vacuna, y, sobre todo, sobre la calidad. Por regla general, si el animal presenta antes de la recolección o acaso en el período de evolución una temperatura superior a  $40^{\circ}8'$  C., la vacuna no debe recogerse, pues seguramente resultaría inactiva. Del tercero al cuarto día termina el período de evolución que se comienza a acusar en el segundo, ofreciendo unas pústulas perfectamente maduras y apropiadas para la recolección.

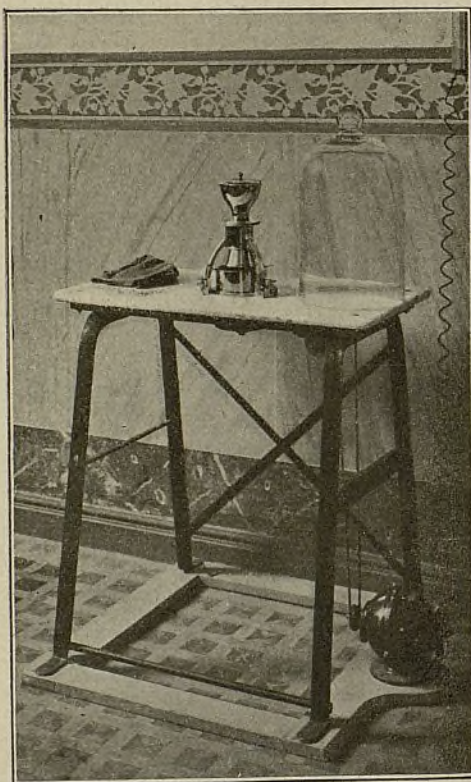
Para verificar ésta, se vuelve a colocar la ternera en la mesa y se procede a un



lavado muy detenido de toda la superficie eruptiva, por medio de agua esterilizada. Después se jabona con la brocha utilizando jabón que no contenga álcali libre, se lava abundantemente con agua esterilizada y se enjuga cuidadosamente sin frotar, por medio de gasa hidrófila.

Procediendo de esta manera se obtiene un campo operatorio perfectamente desprovisto de todo microorganismo exterior y se verifica el raspado. Este se lleva a cabo rápidamente con una cucharilla especial de bordes cortantes y previamente esterilizada; en seis minutos está terminado, y la ternera, después de un lavado para contener la escasa hemorragia capilar consecutiva que produce el raspado, se lleva de nuevo al establo.

Las costras se van recogiendo, evitando mezclarlas con la menor proporción de



Triturador de vacuna.

sangre o suero del animal, que, según los estudios de Mr. Calmette, atenúan más o menos pronto la virulencia de la vacuna, en una pequeña caja de cristal previamente esterilizada; se las incorpora vez y media su peso de glicerina pura, perfectamente neutra, conservada al abrigo de la luz para evitar la formación de acroleína, perjudicial para la virulencia de la vacuna, y la mezcla se deja en la oscuridad en un aparato frigorífico durante diez días; manera de proceder que tiene por objeto, no sólo desagregar la masa sólida y favorecer el trabajo del triturado, sino obtener una atenuación casi absoluta de todos los microorganismos extraños que puede contener la vacuna en consonancia con la teoría admitida por todos, evitando que la misma acción de la glicerina combinada con la de una temperatura elevada, esterilice sus elementos virulentos utilizables.

Es, pues, práctica seguida en el Laboratorio, para conservar la actividad de la vacuna, el conservar a baja temperatura las pústulas no trituradas en la menor cantidad de glicerina posible en las condiciones expresadas y sin que la mezcla esté expuesta a la acción de la luz.

Empleamos con gran éxito para moler la vacuna el triturador sistema «Félix», que reproduce el fotograbado. En este triturador, que se esteriliza por completo comodísimamente, se puede trabajar en perfectas condiciones de asepsia al abrigo de toda contaminación exterior, y suministra una vacuna perfectamente emulsionada, muy homogénea y fina, que permite ser introducida sin dificultad ninguna en los tubos capilares.

El mecanismo de rotación está por completo colocado debajo de la tapa de mármol del triturador, y éste, todo él de bronce niquelado, se cubre con una campana

de cristal, debajo de la que se hace el trabajo. Debemos consignar que el aparato posee un mecanismo que permite regular la operación con relación de la densidad y resistencia que ofrezca la pulpa por consecuencia de su antigüedad y de la concentración, siendo conveniente malaxar previamente la masa en un mortero de gres esterilizado, de grano grueso, durante cinco minutos como máximo, para darla alguna homogeneidad antes de colocarla en el depósito del triturador.

Antes de malaxar la masa se hace una especie de limpieza de la misma, privándola cuidadosamente, por medio de un alambre de platino esterilizado, de los pequeños coágulos sanguíneos que pudieran haber ido con las costras al hacer el raspado, muy a pesar del cuidado que se tiene en evitarlo.

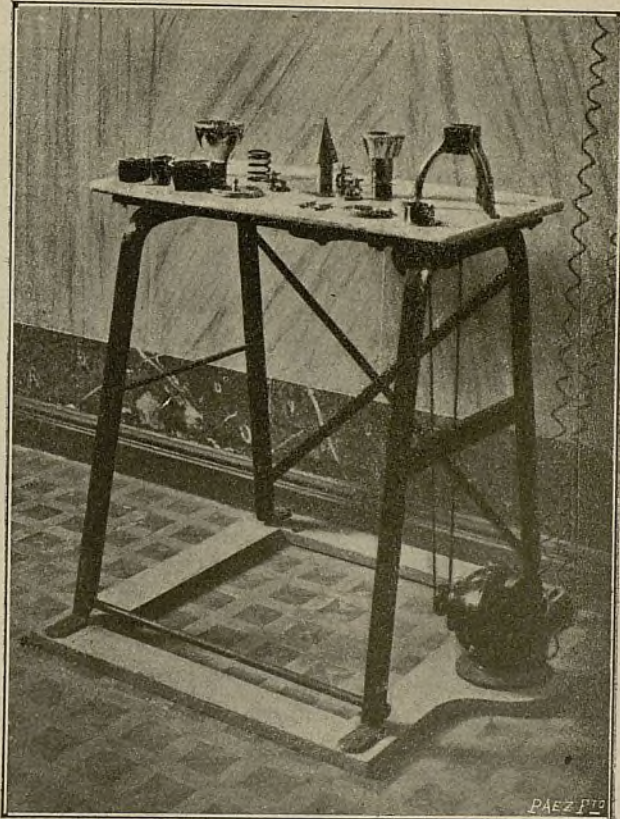
La trituración la hacemos, a medida de las necesidades, de la menor cantidad que es posible de pústulas, agregando la proporción de glicerina necesaria para la consistencia que normalmente damos a la emulsión.

Una vez terminada la molienda de la vacuna se recoge de los depósitos del triturador por medio de una espátula de acero niquelado, muy flexible, que se adapta perfectamente a las paredes interiores y nuevamente se pasa por un mortero para hacer la mezcla bien íntima, envasándose después en los viales o tubos capilares para ser empleada una vez practicadas las comprobaciones de que más adelante trataremos.

En el triturador que empleamos hemos sustituido el pedal por un electromotor calculado de manera que el cono central no alcanza nunca una velocidad superior a la de 350 vueltas por minuto. Este detalle es importantísimo, porque de lo contrario, se recalentaría rápidamente el cono y la campana metálica que le recubre, destruyéndose la actividad de la vacuna.

La comprobación de la vacuna antes de librarla al consumo se hace con todo detenimiento; la sanitaria de la ternera en el matadero, por los Veterinarios del servicio del mismo.

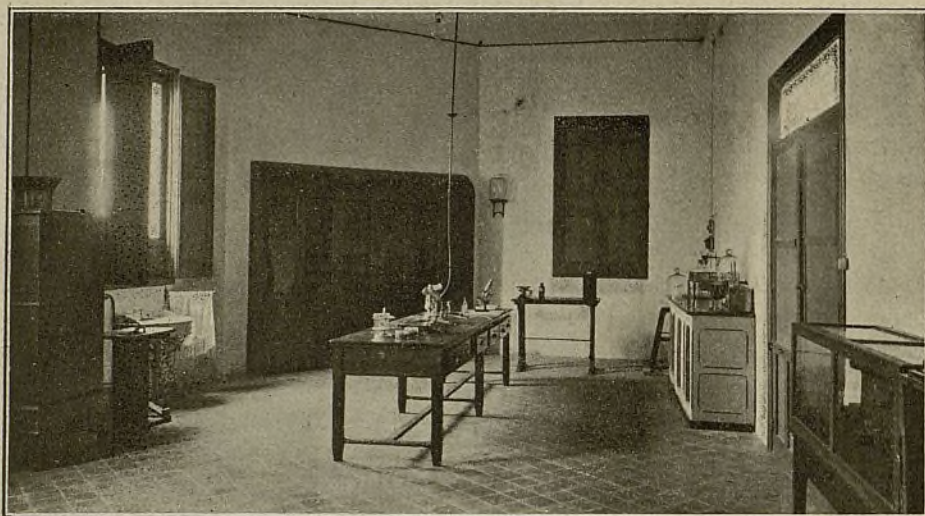
La comprobación clínica, independientemente de las indicaciones generales o parciales recogidas desde que se recibe la ternera hasta que se hace el raspado de



Triturador de vacuna desmontado para esterilizarle.

las pústulas, incluso en la región de ensayo dedicada a la vacuna de anterior preparación, en la forma aconsejada y admitida por todos.

Por último, la comprobación bacteriológica tiene por objeto, como es sabido, conocer la naturaleza de la vacuna bajo el punto de vista biológico, teniendo en cuenta que ésta se cultiva en un terreno que, a pesar de todas las precauciones que



Laboratorio para comprobación de la vacuna.

se toman para las diversas operaciones, puede ocasionar complicaciones secundarias debidas a la presencia de microorganismos extraños que se desarrollan simultáneamente con los agentes específicos propios de la vacuna en el seno del tejido celular, encontrándose mezclados en la materia colectada.

Afortunadamente, el contacto de la glicerina con la vacuna colectada en la ternera, no sólo evita que se descomponga, sino que conserva durante largo tiempo su virulencia y atenúa la de todos los gérmenes extraños, sin que, hasta la presente, las investigaciones que se han hecho encaminadas a explicar este fenómeno lo hagan de manera satisfactoria.

Sin embargo de las seguridades que da este hecho no explicado, pero sí comprobado en el Laboratorio municipal de Madrid, se llega en sus investigaciones sobre la pureza de la vacuna a realizar las siguientes pruebas:

1.<sup>a</sup> *Examen de las cualidades físicas de la vacuna.* — No es seguramente supérfluo el examen de la vacuna, porque pueden encontrarse partículas rojizas, mal molidas y detritus de diverso origen.

Para evitar estos inconvenientes se recolectan las pústulas en la ternera, separando resueltamente las que aparezcan sucias, mal definidas o que estén manchadas de sangre. Cuando no es inmediatamente necesario el moler las costras recogidas, éstas se conservan enteras y cubiertas por la necesaria cantidad de glicerina; en caso contrario se muelen finamente adicionando la cantidad necesaria de glicerina.

Inútil es decir la necesidad de proceder en todas operaciones con una asepsia rigurosa, adquiriendo la certeza de que se trata de un producto cuidadosamente

preparado, no sólo por el examen directo, sino por las diversas operaciones que se utilizan para apreciar su esterilidad y su actividad.

2.<sup>a</sup> *Grado de pureza microbiana.*—La vacuna no se encuentra sino raramente exenta de gérmenes saprofitos, pero aun cuando éstos no tienen ninguna influencia en la vacunación, la producción de vacuna estéril debe considerarse como una aspiración justificadísima. La maceración de la pulpa en glicerina determina la desaparición de un gran número de microbios hasta el punto de que al cabo de una a tres semanas la depuración alcanza generalmente a los dos tercios de gérmenes.

El examen bacteriológico es útil para apreciar el grado de asepsia con el cual haya sido preparada o el grado de depuración microbiana que haya alcanzado, no debiendo sobrepasar de 200 el número de gérmenes por centígramo en el momento de su empleo, pertenecientes a especies poco variadas. Aquél se practica emulsionando 5 centigramos de vacuna con 5 a 10 c. c. de agua, y sembrando toda la cantidad sobre gelosa; estando frecuentemente agrupados los gérmenes, se cuenta mejor su número operando así que sembrando solamente una porción del líquido.

Después se hace el estudio de las colonias que aparezcan en las placas, teniéndose muy presente la posibilidad de que existan estafilococos, estreptococos, el tetrágeno y otros que pueden ser causa de complicaciones. En cultivos anaerobios se investiga la posible existencia del bacilo tetánico.

Recientemente se ha hablado de los trabajos encaminados a aplicar a la preparación de la vacuna antivariólica el medio de cultivo *in vivo* utilizado para la conservación del virus sifilítico, conforme un trabajo de Uhlenhuth y Mulzer (1). Este procedimiento, a nuestro juicio, se atribuye equivocadamente al Dr. Noguchi (2), pues aun cuando es cierto que lo ha estudiado, no lo es menos que antes lo habían hecho otros autores y que los Doctores Henseval y Convent, de Bruselas, tienen publicado en 1910 un trabajo titulado «Contribución al estudio de la vacuna experimental; la inyección de vacuna en el testículo (3)»; trabajo muy estimable y semejante al del Dr. Noguchi. El Laboratorio, que ya conoce desde 1910 estos trabajos de purificación de la vacuna, por haber recibido nosotros de los Sres. Henseval y Convent el obsequio de su publicación, sigue con interés los mismos por si pudiera deducirse de ellos una aplicación verdaderamente práctica hasta hoy no conseguida.

Tercera. *Comprobación de la actividad de la vacuna.*—Aun cuando bajo el punto de vista científico, la cuestión de la actividad de la vacuna no está resuelta, dependiendo esencialmente del desconocimiento que se tiene del organismo de la vacuna, lo cierto es que las vacunas parecen comportarse como cultivos más o menos abundantes en gérmenes vaccinales, y que provocan a distintas concentraciones sobre la piel afeitada del conejo erupciones más o menos abundantes, y sobre el hombre pústulas más o menos desarrolladas y definidas, lo que hace pensar en distintos grados de actividad.

Para obtener una inmunidad sólida, precisa emplear una vacuna muy activa, y esto es mucho más necesario cuando se trata de revacunaciones.

(1) Arb. aus dem Kaiserl. Gesundh., T. XXXIII, fasc., 11.909.

(2) Pure cultivation in vivo of vaccine virus free from bacteria. Journ of exper med., 1, XXI junio 1915, Nueva York.

(3) Bulletin de l'Académie Royale de Médecine de Belgique. Extrait, 1910, Bruxelles.

La actividad de la vacuna la determinamos por dos procedimientos: el de Calmette Guerin y el de Chaumier.

En el primero se afeita el dorso de un conejo común de dos a tres kilos de peso, así como los ángulos posteriores de las escápulas hasta la línea anterior de los ileon, procurando excoriar la piel con la navaja. Aquella superficie se divide en tres rectángulos próximamente iguales y se siembra cada uno con 0'5 centímetros cúbicos de una dilución de vacuna al 1 por 100, 1 por 500 y 1 por 1.000.

Las buenas vacunas dan sobre el quinto día una erupción confluyente con las dos primeras diluciones, siendo frecuente el poder encontrar de seis a siete pústulas por centímetro cuadrado, sucediendo en ocasiones que la erupción es casi enteramente confluyente.

La dilución al 1 por 1.000 da, por lo menos, de tres a cuatro pústulas por centímetro cuadrado, y en ocasiones mayor número, incluso también erupciones confluentes.

Para operar siempre en las mismas condiciones se procura sembrar las soluciones sobre una superficie de 60 centímetros cuadrados.

Toda vacuna cuya dilución al 1 por 100 no provoque en el conejo una erupción de tres a cuatro pústulas por centímetro cuadrado, se rechaza.

La comprobación por el método de Chaumier es verdaderamente indispensable, pero debe antes haberse hecho el examen bacteriológico y el ensayo sobre el conejo. En este método se vacunan niños empleando comparativamente vacuna tipo

en un brazo y en el otro la vacuna que se trata de comprobar, haciendo una incisión como se indica en la figura 1, que se recubren de una y otra. Pasados tres días, y en ocasiones pasados dos, se puede comprobar en el brazo inoculado con la vacuna

en ensayo uno de los estados representados en las figuras 1 a 6; si se observa el estado *a* de la figura 1, la vacuna estará desprovista de virulencia; si es *a* de la figura 2, es decir, una pústula redonda, única sobre la incisión, la virulencia será excesivamente débil; muy débil aún, en las figuras *a* 3 y 4, en las que se indican dos a tres pústulas sobre la incisión; pasable en la figura *a* 5 y perfecta en la figura *a* 6. En este caso las pústulas se desarrollan tan abundantemente que se confunden en una

sola, comprendiéndose que pasados algunos días, las pústulas de las figuras 3, 4 y 5 llegan también a parecerse por la fusión del contorno de las pústulas desarrolladas.

No debe conservarse, pues, como perfecta más que la vacuna que dé a los tres días una pústula de la longitud de la incisión, y cuyos bordes sean perfectamente rectos como aparecen en la figura 6; que se desenvuelva normalmente sin supuración y rodeada de una ancha aureola de irritación.

Fig. 1



Fig. 2

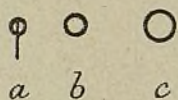


Fig. 3

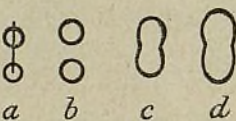


Fig. 4

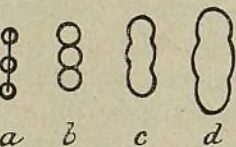


Fig. 5

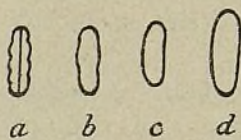
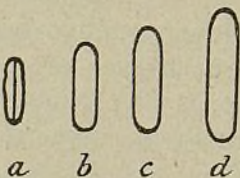


Fig. 6



Para apreciar el valor de la vacuna, es preciso basarse en los resultados obtenidos por los dos métodos, porque de lo contrario es expuesto a cometer errores, de existir discordancia entre ellos, sobre todo cuando se trata de vacunas que se encuentran en vías de debilitación.

La vacuna del Laboratorio ofrece los caracteres de las buenas preparaciones; es de un color amarillento pálido más o menos obscuro, se encuentra exenta de partículas imperfectamente divididas de pelos y de detritus extraños; es pobre en microbios inofensivos (saprofitos), y posee gran actividad proporcionando erupciones abundantes sobre la piel del conejo a grande dilución y de pústulas definidas y de excelente aspecto en el niño con el *mínimum* de vacuna.

Antes de terminar, debemos hacer presente que el Laboratorio, conforme con lo que actualmente se sabe, no facilita más que vacuna preparada en la forma dicha, negándose a proporcionar terneras para la vacunación directa, método casi tan rechazable como el de la vacunación humanizada.

La práctica de la vacunación de ternera a brazo no está conforme con las exigencias de la Ciencia de hoy que la condena en absoluto, existiendo países como Suiza, en donde desde 1889 no se ha llevado a cabo ninguna vacunación en esta forma, basándose en las siguientes conclusiones:

Debe rechazarse toda vacuna:

- 1.º Cuyo animal productor no haya sido reconocido perfectamente sano por una autopsia minuciosa.
- 2.º Cuya eficacia y carácter de los efectos eruptivos no hayan sido convenientemente demostrados mediante previas comprobaciones clínicas.
- 3.º Cuya composición bacteriológica no haya sido previamente conocida por cultivos y comprobaciones.

## INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA VACUNA PARA SU APLICACIÓN

### VACUNA DE TERNERA CONTRA LA VIRUELA

La vacuna no se entrega hasta después de haberse comprobado por la autopsia el perfecto estado de sanidad de la ternera, y sometido al examen bacteriológico y a numerosos ensayos clínicos de comprobación, utilizándose sólo aquella vacuna cuya virulencia ha sido demostrada. La vacuna se usa, pues, bajo la garantía de la comprobación clínica, de la bacteriológica y del estado sanitario de la res.

*Modo de empleo.*—Debe utilizarse tal cual se entrega, sin dilución alguna.

*Viales.*—Puede emplearse su contenido en varias ocasiones, teniendo cuidado de cerrar el vial herméticamente después de haberle usado; en estas condiciones su empleo no debe exceder de ocho días.

*Tubos.*—El contenido debe utilizarse en el mismo momento de su apertura. Se rompen las extremidades y se expulsa la linfa sobre un vidrio de reloj, bien asepticado, en la cantidad necesaria para la inoculación.

Debe evitarse el contacto directo de los tubos con la boca; el empleo de un ex-

pulsor aséptico aleja la posibilidad de una contaminación provocada por el contacto bucal.

*Conservación.*—La eficacia de la vacuna alcanza de los cincuenta a los sesenta días de su entrega, si se coloca al abrigo de la luz y de la humedad, a una temperatura que no exceda de + 20° C.

*Recomendaciones.*—Para evitar la aparición de los fenómenos secundarios que se observan en el curso de la evolución, como los eritemas, exantemas, pustulaciones ulcerosas, linfagitis, etc., debidas a un deficiente método operatorio, débense observar todo género de precauciones.

*Sobre la persona.*—La región donde se piense inocular, debe desinfectarse cuidadosamente por medio de un lavado de jabón y agua templada. Se evitará el empleo de desinfectantes por su rápida acción destructora sobre la vacuna; el sublimado es el más rechazable a causa de la acción coagulante que tiene sobre los albuminoides.

*Sobre los instrumentos.*—Los vaccinostilos o lancetas deben esterilizarse a la llama, esperando a su completo enfriamiento antes de cargarlos de linfa.

*Modo de inoculación.*—Sólo deben utilizarse las incisiones superficiales, tres en cada brazo, evitando siempre la sangre. Las superficies de inoculación deben espaciarse cuanto permita la región empleada, puesto que las erupciones muy próximas predisponen a los fenómenos confluentes o a las reacciones intensas. Sobre las incisiones, etc., se aplicará la linfa, utilizando la parte plana del vaccinostilo como una paleta.

*Después de la inoculación.*—Pasados de diez a quince minutos después de la inoculación, debe recubrirse la región inoculada por medio de una cura con algodón y gasa aséptica, con exclusión de todo ingrediente antiséptico, evitando que en el curso del proceso eruptivo se rompan las pústulas, circunstancia que podría ocasionar una infección.

Es inútil esperar, para cubrir la parte donde se ha hecho la inoculación, a que se seque la vacuna; la desecación no se produce a causa de la glicerina que contiene.

---

## VACUNA CONTRA LA RABIA

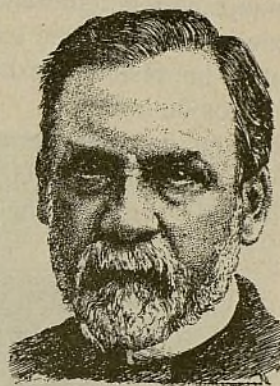
*SUMARIO: Pasteur.—Inmunización contra la rabia.—Su mecanismo.—Procedimiento adoptado en el Laboratorio.—Preparación de la vacuna.—Tratamiento antirrábico.*

La vacuna antirrábica nos recuerda que precisamente a ella debemos nuestra iniciación en estos estudios, puesto que en enero de 1889 recibí el encargo por parte del Ayuntamiento de San Sebastián, que dos años antes me había honrado poniéndome al frente de su Laboratorio, de trasladarme a París acompañando unos niños mordidos, para su presentación en el Instituto antirrábico, y estudiar prácti-

camente el tratamiento. Por aquella época éste se prestaba todavía en el primitivo e histórico Laboratorio de la calle de Ulm, de donde pasó al actual Instituto de la calle Dutot unos días después de comenzado el tratamiento de los niños que yo conduje a París; tuve, pues, la satisfacción de concurrir a la clausura del Laboratorio y a la inauguración del nuevo Instituto. Entonces el tratamiento antirrábico estaba a cargo del Dr. Roux, el que personalmente aplicaba la vacuna con la asidua asistencia de Pasteur, que ni un solo día dejaba de atenderle y de enterarse de las incidencias del servicio enormemente concurrido por acudir a él los mordidos de toda Europa.

Recuerdo que el primer día que asistí al Instituto, cuando en el salón de espera vi a Pasteur avanzar hacia mí, y ya al encontrarse a mi lado oí su voz, interrogándome sobre el objeto de mi viaje y mis propósitos, sentí una emoción que no me permitió en unos minutos articular palabra; aquel gran hombre, al apercibirse de mi turbación, tuvo palabras de aliento y afecto que, llevándome a la realidad, me permitieron corresponder, aunque intensamente emocionado, a las preguntas que me hacía el glorioso maestro.

Hoy, al recordar aquel lejano episodio de los comienzos de mi vida de laboratorio, pienso, verdaderamente complacido, que yo tuve la suerte de conocer a Pasteur, cuya figura, al escribir estas líneas, evoca con inefable culto mi memoria.



Pasteur en 1889.

\* \* \*

Se inmuniza contra la rabia de la misma manera que para otras infecciones; por las vacunas en forma activa y por el suero en forma pasiva, métodos a los que hay que agregar el mixto, o sea el basado en la serovacunación. La inmunización activa comprende varios procedimientos que esencialmente consisten en la introducción en el organismo del virus rábico, modificado, en la mayor parte de los casos, por atenuación.

Los procedimientos de inmunización activa se pueden agrupar de la siguiente manera: unos basados en la inoculación del virus normal fijo, entre los que se encuentra el de Ferrán; otros en la inoculación de virus diluídos conforme el procedimiento de Hogyes; otros en la inoculación de virus atenuados, entre los que aparece en primera línea el clásico de Pasteur; otros en la inoculación de virus esterilizados, en cuya agrupación se encuentran los basados en su permanencia prolongada en glicerina, como el de Calmette; y, por último, otros basados a su vez en la inoculación de substancia nerviosa normal, como el de Babes.

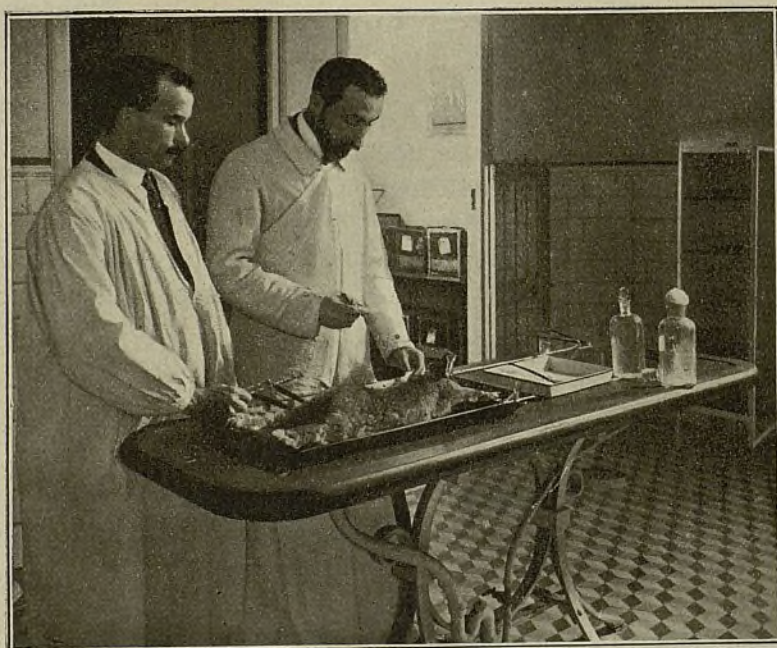
Se ve, pues, que es posible vacunar contra la rabia empleando productos virulentos atenuados, sencillamente tóxicos o bien desprovistos a la vez de virulencia y de toxicidad; pero por regla general, cuando se habla de inmunización contra la rabia, es refiriéndose a la inoculación de virus atenuados.

Ahora bien; ¿en qué consiste la vacunación antirrábica? Caminando el virus inoculado mediante la mordedura de un animal rabioso hacia el sistema nervioso central, sobre todo por la vía de los nervios periféricos, al inocular la vacuna suce-



de que ésta es absorbida por la sangre y los linfocitos e inmuniza los centros nerviosos por su intermedio; de manera que realmente se entabla una especie de lucha de velocidad entre el virus y la vacuna, que precisa haya inmunizado los centros nerviosos antes de que el virus llegue a ellos, salvo algunos casos en los que la vacuna parece ejercer su acción en el mismo cerebro. Del mecanismo íntimo de esta inmunización o neutralización poco o nada se sabe: tiende a explicarlo alguna teoría como la de Marx, que supone que puesto en libertad el contenido de los microbios rábicos impresiona y excita los órganos susceptibles de producir los anticuerpos específicos de la rabia.

La inmunización contra la rabia se separa en sus efectos de la inmunización de la viruela—ambas enfermedades, como nadie ignora, son debidas a gérmenes desconocidos—en que cuando se inoculara vacuna antivariólica si la dolencia se encuen-



El Dr. Castro trepanando un conejo.

tra en período de incubación, aquella no la contiene: contrariamente, en la inmensa mayoría de los casos de personas mordidas y ya en período de incubación, la vacuna evita la rabia, hecho debido indudablemente al largo período de aquella que felizmente permite llegar a tiempo para salvar las personas. Como afirma Metchnikoff, la vacunación antirrábica constituye un tipo particular intermedio entre las vacunas preventivas propiamente dichas y el tratamiento terapéutico.

Dado el empirismo en que se fundamentan los procedimientos de inmunización activa, y no disponiéndose como base para la apreciación de cada uno de ellos, de otro manantial de enseñanza que el que supone las estadísticas de los países en los que existen institutos antirrábicos, nos ha parecido prudente implantar en el Laboratorio el más generalmente utilizado, decisión de la que, ni el Dr. Francisco de Castro, Jefe de la sección correspondiente, ni el Dr. Román, Profesor de la mis-

ma, ni yo, hemos tenido lugar de arrepentirnos. Este procedimiento es el de Calmette.

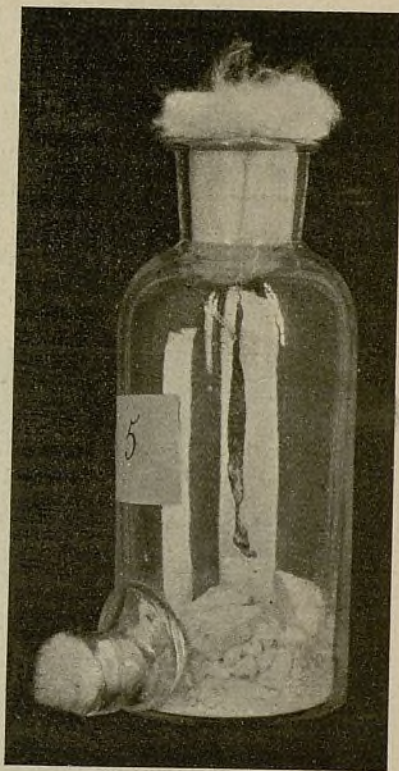
En 1887, el Dr. Roux descubrió que la glicerina neutra a 30° B., permitía conservar intacto el virus rábico y fijar en cierto modo su virulencia. En efecto, no tan solo el cerebro de un conejo muerto por inoculación del virus fijo conserva después de un mes o más su permanencia en glicerina el poder de matar a otros conejos en el mínimum de tiempo, sino que si se mantienen en glicerina médulas desecadas en la estufa a 23° durante tres, cuatro, cinco y seis días, cada una de ellas conserva durante un lapso de tiempo, que no es inferior a un mes, su virulencia. De este hecho se dedujo por Calmette, un procedimiento de vacunación que, como ya hemos anticipado, es el que se utiliza en el Laboratorio municipal por su gran utilidad, uno de cuyos fundamentos importantes estriba en la acción depuradora de la glicerina que no destruyendo el germen de la rabia, hace desaparecer los microbios adventicios y las especies de la putrefacción.

La preparación de la vacuna antirrábica con arreglo a este procedimiento es sencilla.

Ante todo debemos consignar el cuidado que se tiene en la constancia del peso de los conejos empleados, que siempre es superior a kilo y medio; los conejos más pequeños suministran una médula delgada difícil de extraer que se rompe con facilidad y que se atenúa más rápidamente que las médulas gruesas.

El número de conejos que convenga y de cuyo buen estado sanitario se tenga completa seguridad, se inocula previa trepanación, con el virus fijo en el cerebro o en la dura madre. Para evitar las infecciones agónicas y *post mortem*, especialmente en la época de calor, se colocan los conejos durante las veinticuatro horas que preceden a su muerte en una caja de frío, y se procede después sin retraso a la extracción de la médula.

Muertos los conejos, las médulas separadas de su defensa ósea en una perfecta de asepsia, se suspenden en frascos de tubulura inferior, colocando en el fondo potasa cáustica, manteniendo los frascos al abrigo de la luz en un departamento cuya temperatura oscila entre 22 y 23° C, para la desecación de las médulas. A partir del segundo o tercer día de la desecación, y hasta el décimo o catorce según la fórmula adoptada, en el Laboratorio es de doce, se retira de los frascos uno o varios segmentos de médula, se colocan en pequeños frascos esterilizados previamente, con cierre de cristal esmerilado, se impregnan con glicerina neutra y se etiquetan indicando el número de días de desecación de la médula que contienen y la fecha en que aquélla se puso en glicerina.



Frasco para la desecación de las médulas.

Fácil es comprender que repetida esta operación todos los días durante los doce, se llega a poseer al fin de este tiempo la colección completa de médula atenuada, o sea la serie integral de vacunas utilizables para el tratamiento antirrábico.

Cuando se presenta para su tratamiento un mordido, se corta de la médula en glicerina correspondiente al día doce cantidad proporcional a su grosor a la edad del mordido y demás condiciones, entre cinco y diez milímetros, que después de desecada con papel de filtro esterilizado, se emulsiona finamente en 10 c. c. solución fisiológica, se inyecta y así se continúa inyectando vacuna preparada siempre con igual cantidad de médula de doce hasta tres días en períodos de quince, diez y ocho y veintiuno, según el sitio en que se ha producido la lesión, el tiempo transcurrido y la intensidad de la herida, utilizándose el período de veintiún días cuando se trata de mordidos en la cara o cabeza.

Como no debe exagerarse el poder fijador de la glicerina en relación con el virus rábico, sino antes bien, admitir una ligera atenuación, se tiene la costumbre de cortar alguna mayor cantidad y de no utilizar médulas que lleven más de un mes en glicerina.

Este procedimiento tiene la ventaja de producir una economía de tiempo considerable, pues para reponer la serie de médulas no hay necesidad de hacer el



El Dr. Román y el Dr. Olano tratando unos mordidos.

pase a los conejos más que cada diez días. Nueve o diez después de su trepanación, mueren con algunas horas de intervalo. Las médulas se colocan, como ya se ha dicho, en los frascos de desecación, y los cerebros se utilizan para inocular los conejos.

En el Laboratorio municipal de Madrid, el resultado del método de Calmette ha sido excelente, como lo demuestran sus estadísticas anuales.

Tal es en esencia y abreviando, porque se trata de un asunto sobradamente conocido por todos, cuanto se relaciona con la preparación de la vacuna antirrá-

bica, que, como en todos los Laboratorios, no se entrega a la clínica, sino que su preparación se hace en el momento de utilizarse, y va, por tanto, continuamente ligada con su aplicación en serie constituyendo el tratamiento antirrábico.

La fórmula de tratamiento adoptada en el Laboratorio municipal para las mordeduras poco graves, es la siguiente:

## FÓRMULA DE QUINCE DÍAS

Día 1.....	12-11	Día 6.....	4	Día 11.....	5
Día 2.....	10-9	Día 7.....	5	Día 12.....	4
Día 3.....	8-7	Día 8.....	4	Día 13.....	4
Día 4.....	8-6	Día 9.....	3	Día 14.....	3
Día 5.....	5	Día 10.....	5	Día 15.....	3

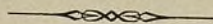
La fórmula de tratamiento más empleada es la siguiente para heridas numerosas en las manos, así como para mordeduras de gato:

Día 1.....	11-11	Día 7.....	5	Día 9.....	4
Día 2.....	10-9	Día 8.....	4	Día 10.....	3
Día 3.....	8-7	Día 9.....	3	Día 11.....	3
Día 4.....	6-6	Día 10.....	5	Día 12.....	5
Día 5.....	5	Día 11.....	5	Día 13.....	4
Día 6.....	4	Día 12.....	4	Día 14.....	3

Las mordeduras en la cabeza son a su vez objeto de un tratamiento intensivo de veintiún días, multiplicándose las inyecciones en los primeros para ganar tiempo en razón del corto período de incubación:

Día 1.....	14-13-12-11	Día 8.....	4	Día 15.....	3
Día 2.....	11-9-8-7	Día 9.....	3	Día 16.....	5
Día 3.....	6-6	Día 10.....	5	Día 17.....	4
Día 4.....	5	Día 11.....	5	Día 18.....	3
Día 5.....	5	Día 12.....	4	Día 19.....	3
Día 6.....	4	Día 13.....	4	Día 20.....	4
Día 7.....	3	Día 14.....	3	Día 21.....	3

Las estadísticas publicadas anualmente en el *Resumen de los trabajos efectuados*, no acusan, afortunadamente, en diez años, ningún caso ni accidente desgraciado.





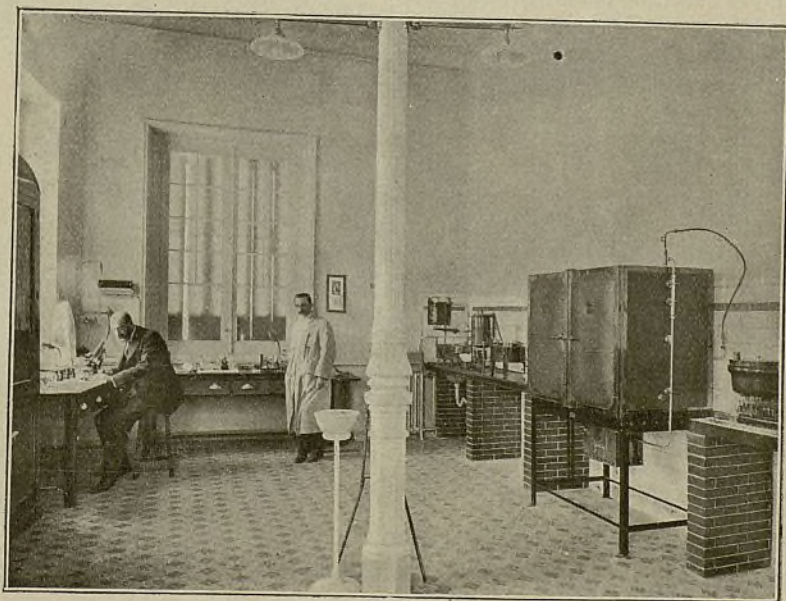
### III

## SUEROS

### SUERO ANTIDIFTÉRICO

*SUMARIO: Descubrimiento de Behring y Roux.—Inmunización de los animales productores del suero.—Puntos de vista capitales.—Preparación del suero. El suero antidiftérico en las pneumonías y broncopneumonías.—Instrucciones para la aplicación del suero.*

De los años 1883-84 data el conocimiento del germen productor de la difteria, y desde aquella fecha a la actual los progresos de la bacteriología han sido cons-

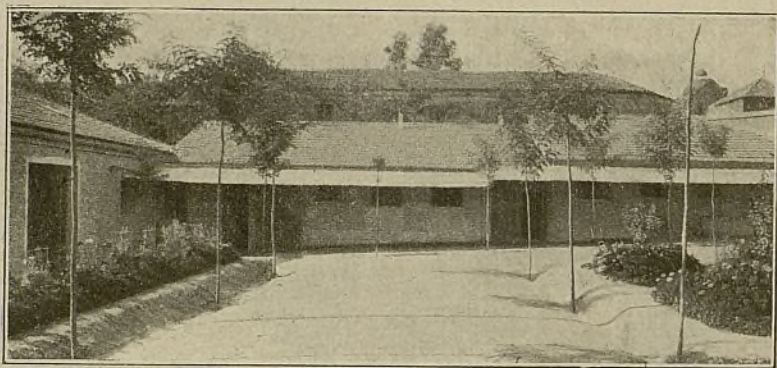


Los Doctores Durán y Escudé en el laboratorio de sueros.

tantes, especialmente en lo que a la inmunidad se refiere, sin que haya sido posible relegar a segundo término los resultados de los trabajos de Behring y Roux, referentes a la inmunidad provocada en los animales cuando se les inocula gradualmente

los productos de secreción del microbio de la difteria y la utilización terapéutica de sus sueros.

La presencia en el suero de un animal activamente inmunizado, de anticuerpos *específicos* contra el germen que ha servido para la inmunización, ha sugerido la idea de recoger con el suero del animal inmunizado dichos anticuerpos específicos

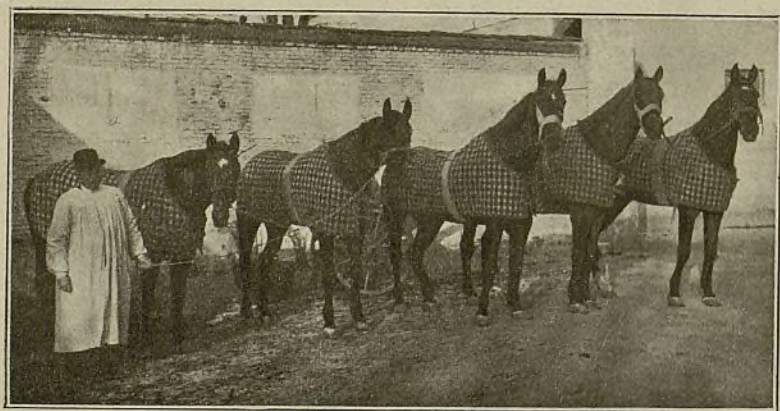


Cuadras destinadas a los caballos del suero antidiftérico.

para transportarlos al hombre como elementos defensivos, utilizables ya con un fin preventivo, ya con un fin terapéutico.

Pertenece el suero antidiftérico al tipo de los sueros antitóxicos, como el anti-tetánico y el suero contra el veneno de las serpientes.

Su obtención se halla subordinada a la inmunización activa de un animal suscep-



Caballos dedicados al suero antidiftérico.

tible de responder a las inoculaciones graduales y progresivas del veneno obtenido del microbio de la difteria, con la producción de anticuerpos que sean con relación a dicho veneno susceptibles de neutralizarlo.

Por consiguiente, tanto mejor será un suero antidiftérico cuanto mayor sea su poder antitóxico.

Sangrado el animal inmunizado y separado el suero del coágulo, en el suero llevamos las antitoxinas elaboradas por dicho animal, y al inyectarlo en el organismo humano, transportamos a él dichas antitoxinas para que ejerzan la acción pre-

ventiva, si es un organismo sano, y curativa si es un enfermo de difteria, y su acción se realiza por la neutralización en el organismo humano de las toxinas que el microbio de la difteria localizado en amígdalas, faringe, etc., elabora, y cuya absorción da lugar a los fenómenos morbosos.

Dos son los puntos de vista capitales a que hay que atender en la preparación del suero antidiftérico y que han sido motivo de especial atención del Laboratorio municipal: 1.º, la virulencia del germen, y 2.º, la intensidad antitóxica del suero obtenido.

Respecto de la primera, tenemos el convencimiento de que la conservación de la semilla por resiembras en días alternos en caldo superpeptonizado evitando la necesidad de purificación del germen por contaminación, es un medio de conservación de la virulencia que hace perdure ésta muchos años.

La exaltación de la virulencia la obtenemos por pases en saco de colodión en conejos ordinarios, habiendo llegado por este método a obtener toxinas de un poder mortal para el conejillo de Indias al milésimo de centímetro cúbico.

La valoración del suero la supeditamos a la obtención de potenciales antitóxicos,



El Profesor veterinario Sr. Ortiz haciendo una sangría exploradora.

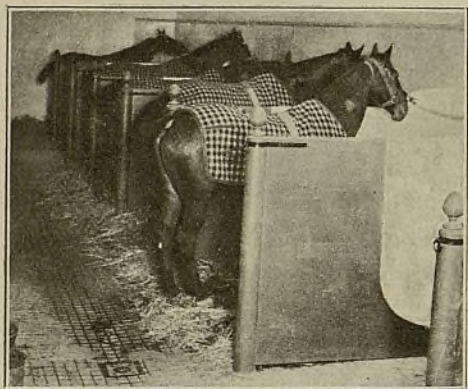
que representando cada unidad antitóxica la cantidad necesaria para neutralizar 100 unidades tóxicas mortales, cada centímetro cúbico contenga 100 unidades antitóxicas, es decir, la cantidad de antitoxina necesaria para preservar de la muerte a 1.000 conejillos de Indias, y, por tanto, el contenido de 10 c. c. del frasco neutraliza la cantidad mortal para 10.000 conejillos de Indias.



La preparación del suero antidiftérico, comprende:

- 1.º Elección de semillas.—Conservación.—Exaltación.
- 2.º Preparación de la toxina.—Caldo.—Siembra.—Filtración.—Medida del poder tóxico.
- 3.º Preparación del suero.—Inoculaciones en el caballo.—Sangría.—Recolección del suero.—Medida del poder antitóxico.

*Elección de semilla.*—Debe ser lo más virulenta posible, debiendo tener,



Los caballos en su cuadra.

como la que utilizamos, un poder virulento, tal que 1 c. c. de cultivo en caldo de veinticuatro horas, produzca la muerte de un conejillo de Indias de 350 gramos de peso en cuarenta y ocho horas.

*Conservación.*—Puede conservarse la semilla en suero coagulado, pero la de uso mantiene sus condiciones de virulencia mucho más tiempo por pases cada cuarenta y ocho horas en tubos de caldo superpeptonizado.

*Caldo superpeptonizado.*—Se prepara como el caldo ordinario con  $2 \times 100$

de peptona,  $1 \times 100$  de cloruro de sodio, y se sobrealcaliniza añadiendo después de neutralización  $7 \frac{1}{2}$  por 100 de una solución de sosa al  $1 \times 10$ .

*Exaltación de la semilla.*—Si se atenúa la virulencia, o debe desecharse eligiendo otra que reúna las condiciones ya señaladas, o se exalta por pases en saco de colodión o inyección peritoneal. La virulencia de la semilla compruébase periódicamente.

*Preparación de la toxina.*—Sembramos el germen procedente de los tubos de caldo en matraces o frascos de Fernbach con gran superficie. A los siete ó nueve días de permanencia en la estufa a una temperatura entre  $36$  y  $37^{\circ}$ , se filtra por papel de filtro ordinario, pues no hay inconveniente en el paso de algunos gérmenes cuya endotoxina sesuma como antígeno en la inmunización de los animales.

Recogida la toxina en matraces y conservada en toluol, se procede a la

*Valoración de la toxina.*—Se practica ésta haciendo varias diluciones de toxina en agua salina estéril, e inyectando distintos conejillos de Indias de peso igual o próximamente igual (entre 350 y 400 gramos). La cantidad mínima de toxina que produce la muerte en cinco días a más tardar, da el potencial que debe ser al centésimo de centímetro cúbico.

*Inoculación de animales.*—Utilizamos el caballo, que debe ser de cinco a nueve años y sano. Las inoculaciones se practican en la siguiente forma:



Inyección de toxinas.

Día 1.º de inyección....	$\frac{1}{4}$ c. c. toxina yodada al 1 por 10.
Día 2.º ídem.....	$\frac{1}{2}$ c. c. ídem íd.
Día 4.º ídem.....	1 c. c. ídem íd.
Día 6.º ídem.....	1 c. c. ídem íd.
Día 8.º ídem.....	1 c. c. toxina pura.
Día 12.º ídem.....	1 c. c. ídem íd.
Día 16.º ídem.....	2 c. c. ídem íd.
Día 20.º ídem.....	4 c. c. ídem íd.
Día 24.º ídem.....	4 c. c. ídem íd.
Día 29.º ídem.....	6 c. c. ídem íd.
Día 31.º ídem.....	10 c. c. ídem íd.
Día 33.º ídem.....	10 c. c. ídem íd.
Día 37.º ídem.....	15 c. c. ídem íd.
Día 39.º ídem.....	15 c. c. ídem íd.
Día 41.º ídem.....	20 c. c. ídem íd.
Día 43.º ídem.....	20 c. c. ídem íd.
Día 45.º ídem.....	30 c. c. ídem íd.
Día 47.º ídem.....	30 c. c. ídem íd.
Día 50.º ídem.....	40 c. c. ídem íd.
Día 53.º ídem.....	50 c. c. ídem íd.
Día 56.º ídem.....	50 c. c. ídem íd.
Día 59.º ídem.....	70 c. c. ídem íd.
Día 61.º ídem.....	90 c. c. ídem íd.
Día 63.º ídem.....	90 c. c. ídem íd.
Día 67.º ídem.....	100 c. c. ídem íd.
Día 71.º ídem.....	100 c. c. ídem íd.

A partir de este momento utilizamos dosis progresivas mayores hasta llegar a 300 c. c.

Este tipo general sufre modificaciones según las reacciones que se observan en el animal, y se avanza o no en la inmunización según el resultado de las sangrías de prueba.

*Sangría.*—Cuando las sangrías de prueba nos demuestran que la inmunización es suficiente, se sangra, transcurridos ocho días de la última inyección, con todas las reglas de asepsia, recogiendo la sangre en bicales de dos a tres litros y extrayendo de seis a nueve litros de sangre.

Separado el coágulo por reposo del suero, se recoge éste en frascos de tres bocas y se tindaliza, distribuyéndolo después en ampollas. Para la medida del suero utilizamos el método de Behring-Ehrlich.

La preparación del suero antidiftérico en el Laboratorio está a cargo del Jefe de sección Dr. Durán de Cottes.



Sangría del caballo.

\* \* \*

El suero antidiftérico se ha empleado empíricamente en algunas infecciones no diftéricas, especialmente en las pneumonías y broncopneumonías; parece que se han obtenido buenos resultados e intentado explicarlos con arreglo a los conocimientos que tenemos de la inmunidad.

Lo que verdaderamente interesa es saber si el hecho es cierto para beneficiarnos de él en la práctica terapéutica, pues entonces no será difícil intentar una explicación que satisfaga nuestra curiosidad científica. Desgraciadamente no hay unanimidad de criterio entre los clínicos al juzgar los resultados del empleo del suero antidiftérico en las pneumonías, pero no es menos cierto que es mayor el número de los que creen en su utilidad, coincidiendo todos en que el método carece de peligro aun en los más graves casos, ateniéndose a las reglas generales de sueroterapia.

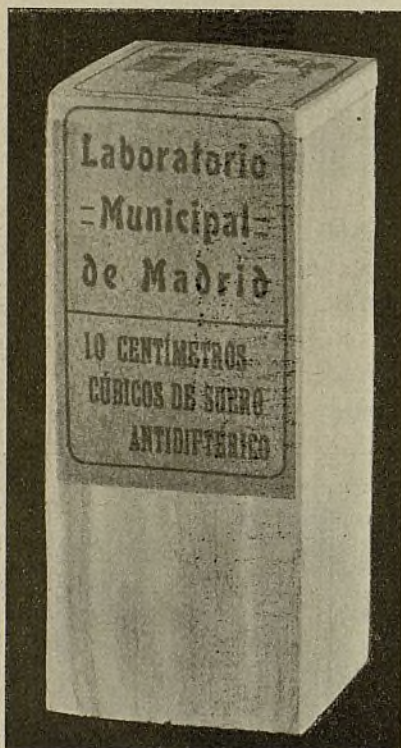
Algunos han creído que los buenos efectos del suero antidiftérico en las infecciones se debe a que con él se presta alexina a los enfermos, y hasta creyeron conveniente sustituirlo por el suero normal equino.

Si recordamos que la mayor parte de los sueros que dispone el médico han sido calentados a 55° y otros no son recientes, queda demostrado que no hay que atribuir su acción a la alexina, que se destruye por el calor y desaparece rápidamente con el tiempo.

Nosotros creemos que el suero antidiftérico obra de un modo complejo. En primer término debemos hacer notar que el bacilo pseudodiftérico que morfológicamente es idéntico al diftérico, tiene una importancia patogénica muy superior a la que le asignan las obras clásicas de bacteriología; nosotros lo encontramos en muchas supuraciones crónicas (otitis, oena, flemones de la mano) en cantidad que hace suponer su dañina intervención en el proceso. En el esputo de bronquitis crónicas lo hemos aislado muchas veces, utilizándolo en la preparación de las respectivas autovacunas. No es aventurado suponer, dado lo poco estudiada que está la bacteriología de las broncopneumonías y pneumonías agudas, que en algunos casos intervenga el bacilo pseudodiftérico en la patogenia

de la enfermedad, y el suero antidiftérico pueda ser útil como portador de anticuerpos de grupo, ya que está preparado mediante la inyección de cultivos de un bacilo muy semejante.

El suero antidiftérico, y en esto estriba sus ventajas sobre el normal equino, procede de animales que sufren repetidas sangrías; por lo tanto, reúne las condiciones del suero hematopoiético; contiene substancias (hormones) que estimulan la función de los órganos encargados de formar los elementos sanguíneos que tan importante papel desempeñan en la defensa contra la infección, órganos que por



Modelo de envase adoptado para el suero antidiftérico.

acción tóxica quizá se encuentren en déficit funcional del que pueden salir por la excitación que el suero realiza.

El suero antidiftérico y no el normal equino, procede de animales que padecen repetidas intoxicaciones microbianas, y aparte de los anticuerpos específicos, seguramente contendrá en adecuada proporción substancias que estimulen la función de los órganos excretores y de los encargados de neutralizar los productos tóxicos procedentes de la destrucción celular que la infección produce, y aun las substancias neutralizantes ya formadas.

Se ve que si el empirismo inclina a creer en la eficacia del suero antidiftérico en infecciones no diftéricas, razonamientos para explicar el hecho no han de faltar.

### INSTRUCCIONES QUE ACOMPAÑAN AL SUERO PARA SU APLICACIÓN

Se obtiene de la sangre del caballo inmunizado con toxinas diftéricas exentas de bacilos, según el método del Dr. Behring, y su comprobación se hace por el procedimiento del Dr. Ehrlich.

Mantenido en sitio fresco y sin que reciba la luz, conserva el suero toda su actividad durante un año.

Conociéndose por todos los facultativos su empleo como preventivo o curativo, así como la técnica de las inyecciones, bien sean subcutáneas o intravenosas, resulta seguramente ociosa cualquier indicación del Laboratorio. Conviene, sí, recordar que en ocasiones podrá observarse a continuación de las inyecciones del suero antidiftérico una erupción urticaria que aparece generalmente a los ocho días que siguen al tratamiento, alguna vez acompañada de ligera elevación de temperatura; dicha erupción desaparece sin ocasionar gran molestia. Cuando el bacilo diftérico se encuentra en asociación estreptocócica, la erupción aparece acompañada de hinchazones dolorosas articulares, prolongándose algunos días el estado febril, pero sin ofrecer nunca gravedad.





## EPILOGO

---

Júzguese esta publicación como mejor plazca a cada uno, contando de antemano con nuestro respeto a su juicio, creemos pretensión razonable el esperar sea reconocido por todos que ella supone algo de mayor interés que un sencillo catálogo de las vacunas y sueros que se preparan en el Laboratorio municipal de Madrid.

Los que lean las páginas precedentes pueden formar idea aproximada de la labor científica que representan, puesto que cuanto en ellas se dice es producto exclusivo del estudio, en el Laboratorio, por sus Profesores, y en la Clínica, por Médicos españoles que nos han honrado con su colaboración. Limitándose las únicas referencias que hacemos de autores extranjeros a transcribir lo más saliente de lo que con motivo de la guerra europea se ha hecho público en vacunación contra el cólera, por comprobar plenamente las opiniones que en 1912 hubimos de sustentar sobre la utilidad profiláctica de dicha vacuna; a dar cuenta también de lo que se opina en Inglaterra sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea, por comprobar asimismo observaciones anteriores de Médicos españoles, y a decir algo de los éxitos obtenidos con la aplicación de las vacunas estreptocócica y pneumocócica, así como de las vacunas contra la tos ferina y contra las bronquitis crónicas; esto último sin otra finalidad que la de que nuestros clínicos fijen su atención sobre hechos de tanto interés. Todo lo demás es español, cabiéndonos la satisfacción de que en no poco de ello nos hemos adelantado a estudios hechos en el extranjero. Pruébalo nuestra manera de pensar sobre la vacunación anticolérica descubierta por Ferrán, cuyos beneficios hoy están comprobados; la vacuna tífica combinada o triple que nosotros preconizamos con anterioridad a lo que se viene haciendo en otras naciones, y cuya utilidad se ha demostrado también con motivo de la guerra; la vacuna coli y lactis, y la vacuna contra el ocena, completamente nacionales; las nuevas aplicaciones de la vacuna estafilocócica y el perfeccionamiento de la gonocócica; los estudios que se refieren a la tuberculosis y su tratamiento inmunizador con productos originales, y, en general, las modificaciones y perfeccionamientos aportados a la preparación de las vacunas y suero antidiftérico.

Todo ello supone labor nacional, madrileña, permítasenos el decirlo así, orientada en la humanitaria finalidad de combatir las infecciones, evitándolas o curándolas, aspiración mundial que representa la moderna sanidad.

Siempre hemos sido refractarios al procedimiento reprochable de buscar la exaltación personal al amparo del anónimo de los demás. Cuantos con nosotros han trabajado no han sufrido esa obscuridad tan molesta y enervante, sobre todo para los que empiezan a luchar en la vida profesional, puesto que hemos dado a

conocer sus nombres y su labor con toda lealtad y cariño en cuantas ocasiones ha sido pertinente, y claro es que en ésta no habíamos de proceder de otra manera. Por ello, en lugar de refundir trabajos de mis compañeros de laboratorio, acomodándolos a un patrón único, he preferido reproducir sus escritos y comunicaciones, respetándolos y manteniendo, por tanto, la originalidad que puedan tener, como merecido premio y estímulo a su producción, incluso para los que hayan intervenido de la más modesta manera.

Por nuestra parte, como nunca tuvimos otro anhelo que el de cumplir de la mejor manera posible con el cargo que ocupamos, la labor personal siempre la hemos estimado de comunidad, sin más aspiración que la de conseguir para el Laboratorio municipal de Madrid el concepto que merece como institución seria, útil y progresiva. Bajo este aspecto parécenos haber informado siempre nuestro proceder en ideales dignos de la consideración pública.

Se observará que mientras el número de vacunas que se preparan es considerable, el de sueros es tan reducido que se limita al antidiftérico, del que por término medio se vienen a servir anualmente unas cinco mil ampollas de 10 c. c., y sobre este particular debemos decir algo. En primer lugar, e independientemente de las vacunas de gérmenes ignorados, el campo de las vacunas bacterianas es mucho más amplio que el de los sueros. Las vacunas bacterianas, en su mayoría, son de aplicación profiláctica, función que entra de lleno dentro del Laboratorio, y además en la actualidad a todas ellas se las va concediendo virtudes curativas; no necesitan para su preparación de animales de gran talla, como los sueros, sino de conejos ordinarios y de cobayas para algunas de las diversas operaciones de comprobación. Los sueros, su principal aplicación es la curativa, y su preparación exige un gasto considerable para la adquisición y mantenimiento de numerosos caballos que hay que renovar continuamente, porque se pierden con facilidad; además, el número de sueros eficaces es bastante reducido, pues no se puede negar que son muy contados a los que hasta hoy se atribuyen éxitos salientes en sueroterapia. Podríamos haber acometido la preparación del antipestoso, pero ésta entraña la necesidad de disponer de instalaciones especiales que no poseemos, ni hemos de solicitar tampoco, porque dicho suero en Madrid no habría de tener sino una aplicación muy problemática, y el sacrificio que en esto hiciera el Ayuntamiento carecería de compensación.

Se ve, pues, que nuestra orientación ha sido inspirada en un criterio de llegar a lo que al mismo tiempo de ofrecer utilidad manifiesta, se encuentra hasta ahora al alcance de los medios económicos de que dispone el Laboratorio, pues claro es que de continuar progresivamente la aceptación de sus preparaciones, éstos han de ser insuficientes para atender una sección, que para Madrid se hacía ya verdaderamente indispensable.



# ÍNDICE

	Páginas.
PRÓLOGO.....	7
Motivo de esta publicación.—Terapéutica biológica preventiva y curativa.—La inmunidad natural y la inmunidad artificial.—La inmunidad artificial activa y pasiva.	
I.—VACUNAS BACTERIANAS	
VACUNA COLÉRICA POLIVALENTE.....	9
Descubrimiento de Ferrán.—Objeciones que se han hecho a la vacunación contra el cólera.—Experiencias del Laboratorio municipal de Madrid sobre ingestión de la vacuna.—Vacunas vivas y vacunas muertas.—Procedimiento de preparación adoptado.—Fenómenos observados en la vacunación.—Comprobación de la eficacia de la vacuna.—La vacuna anticolérica del Laboratorio en el extranjero.—Estado actual de la vacunación contra el cólera.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA TÍFICA POLIVALENTE Y COMBINADA.....	22
Ventaja de la vacuna polivalente y combinada.—Importancia de la procedencia de los gérmenes.—Preparación de la vacuna.—Experimentación del Dr. Mayoral.—Ventajas de los medios líquidos para cultivo.—La vacuna en la profilaxis y curación de la fiebre tifoidea.—Trabajos del Dr. Gadea en la provincia de Alicante; del Dr. Fontanalls en la Inclusa de Lérida; del Dr. Becares en la provincia de Orense; de los doctores Fandiño, Montes, Rollán, González, Casas, León, Reobo, Lanzas, Padín y Colmeiro durante la epidemia de Vigo.—Caso de vacunoterapia del Dr. Olano.—La vacunoterapia en Inglaterra.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA DE BACILOS COLI Y LACTIS AERÓGENES POLIVALENTE.....	40
La infección peritoneal post-operatoria.—Inmunización del organismo contra la acción de las bacterias intestinales.—Las bacterias intestinales en el peritoneo.—La vacuna preventiva.—Experiencias que demuestran su eficacia.—Composición de la vacuna.—Dosis y su efecto.—Experimentación.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA CONTRA EL OCENA POLIVALENTE Y COMBINADA.....	50
El ocena.—Bacteriología del ocena.—Bacterias constantes en la mucosa nasal de los ocenosos.—Preparación de la vacuna.—Resultados obtenidos con la vacuna. Investigaciones sobre la patogenia de la enfermedad.—Conclusiones.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA ESTAFILOCÓCICA POLIVALENTE.....	62
El estafilococo.—Importancia clínica de la bacterioterapia estafilocócica.—La vacuna y sus efectos.—Dosis.—Las autovacunas estafilocócicas.—La vacuna y la clínica.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA ESTREPTOCÓCICA POLIVALENTE.....	69
Necesidad de insistir en su estudio clínico.—La vacuna estreptocócica en la profilaxis de la escarlatina.—Éxitos conseguidos.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA PNEUMOCÓCICA POLIVALENTE.....	72



	Páginas.
Indicaciones.—Empleo de la vacuna en la neumonía.—Necesidad de insistir en su estudio.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA GONOCÓCICA POLIVALENTE Y COMBINADA.....	74
Trabajos de los doctores Mayoral, Nicolle y Blaizot.—Gérmenes encontrados en el pus blenorragico.—Identidad específica del gonococo, diplococo y cocobacilo Gram positivo.—Preparación de la vacuna.—La vacuna y la clínica.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA POLIVALENTE CONTRA LA TUBERCULOSIS.....	77
El hombre y los animales tuberculosos no son hipersensibles al bacilo de Koch íntegro, sino a los productos de lisis de éste.—Ventajas de las vacunas tuberculosas sobre las tuberculinas.—Hipótesis sobre el modo como se establece la defensa del organismo en la tuberculosis.—Los nuevos factores patogénicos de la infección en general y en especial de la tuberculosa.—Composición de la v. t. m. y S. T., productos elaborados para la inmunización activa y pasiva en la tuberculosis.—Particularidades de la tuberculosis experimental del cobaya, no mencionadas en las obras clásicas.—Instrucciones para el empleo terapéutico de la v. t. m.	
VACUNA ANTIMELITENSE POLIVALENTE.....	87
Tratamiento de la melitococia.—La vacunoterapia y el índice opsónico.—Manifestaciones que siguen a la inyección de la vacuna.—Conclusiones deducidas del tratamiento vacunoterápico.—Contraindicaciones.	
VACUNAS AUTÓGENAS.....	90
Las vacunas autógenas y las vacunas polivalentes de depósito.—Las vacunas autógenas en el tratamiento de las bronquitis subagudas y crónicas y de las pleuresías abiertas en los bronquios.—La bacterioterapia en los acnés.—La bacterioterapia en las osteomielitis de los maxilares.	
VACUNAS EN ESTUDIO.....	98
Vacuna contra la tos ferina y vacuna contra las bronquitis.	
II.—VACUNAS DE GÉRMENES DESCONOCIDOS	
VACUNA CONTRA LA VIRUELA.....	101
Indiferencia social ante la vacunación.—Preparación de la vacuna.—Comprobación, cualidades físicas, grado de pureza microbiana, cultivo en el testículo del conejo, actividad de la vacuna.—La vacunación directa de la ternera a brazo debe rechazarse.—Instrucciones para la aplicación de la vacuna.	
VACUNA CONTRA LA RABIA.....	112
Pasteur.—Inmunización contra la rabia.—Su mecanismo.—Procedimiento adoptado en el Laboratorio.—Preparación de la vacuna.—Tratamiento antirrábico.	
III.—SUEROS	
SUERO ANTIDIFTÉRICO.....	119
Descubrimiento de Behring y Roux.—Inmunización de los animales productores del suero.—Puntos de vista capitales.—Preparación del suero.—El suero antidiftérico en las neumonías y broncopneumonías.—Instrucciones para la aplicación del suero.	
EPÍLOGO.....	127

