

casos de la manera siguiente: el prolapso rectal cubre por su precidencia la porción inferior de la ampolla (que normalmente es la cuna del arco reflejo que cierra el ano) e impide la producción de este reflejo.

*Las alteraciones de la sensibilidad anal por exceso*, son: el prurito y el dolor.

El *prurito anal*, muchas veces confundido con el prurito perineal, consiste en la molesta sensación de comezón que perciben los enfermos, generalmente por la noche, y sin que la porción cutánea a que se refiere el prurito, presente ninguna alteración.

Su diagnóstico es por consiguiente fácil, pero si se quiere llegar a conocer la causa que lo provoca, tienen que examinarse un buen número de posibles agentes etiológicos. Generalmente, es secundario a otra afección cutánea o rectal o de otros órganos más apartados. Si bien primitivamente, no va acompañado de ninguna modificación de la piel en que asienta, secundariamente y por la acción del rascado, esta puede liquenificarse o impetiginizarse.

Si al explorar el ano de un enfermo que se queja de dolores localizados en el mismo, no se encuentra nada, es preciso extender la exploración al recto, teniendo presente que las lesiones rectales que dan síntomas anales, acostumbra a estar localizadas en la parte baja de la ampolla. Si tampoco en el recto se encuentra nada que explique el dolor acusado por el enfermo, debe explorarse el abdomen, pues muchas peritonitis pelvianas, anexitis y salpingitis, son origen de dolores anales ligados o no a la defecación. Por último, cuando en un individuo se encuentra un espasmo doloroso del esfínter interno del ano y no existe simultáneamente ninguna vegetación, ninguna ulceración, ningún absceso anal ni rectal y la exploración abdominal es negativa, puede tratarse de una miositis sifilítica del esfínter, afección rarísima descrita por NEUMANN, a cuyo diagnóstico solo debe llegarse por exclusión, después de haber agotado todos los recursos y los procedimientos exploratorios.

#### BIBLIOGRAFIA

1. DELBET ET BRECHOT.—Maladies de l'anus et du rectum. Bailliére. París, 1916, pág. 1.
2. HERRMANN.—Sur l'estructure et developpement de la muqueuse anale. Tesis de París, 1880. (Según TESTUT).
3. QUÉNU.—Etude sur les veines du rectum et de l'anus. *Bull. Soc. Anat.* 1892. (Según TESTUT).
4. PILLET.—Note sur la presence de corpúscules de PACINI dans la muqueuse anale de l'homme. *Bull. Soc. Anat.* 1892. (Según TESTUT).
5. DELBET ET BRECHOT.—*Loco citato*, pág. 20.
6. REYNIER.—*Gaz. hebdomadaire de med. et de chir.* 1878. número 48, pág. 759. (Según DELBET y BRECHOT).
7. TILLAUX.—Tratado de cirugía clínica. Trad. por J. COROMINAS SABATER. Espasa. Barcelona, 189..., vol. II, página 494 y 498.
8. GANT.—Diseases of the rectum, anus and colon. Saunders, edit. Filadelfia and London. 1923.

9. DARIER.—Précis de dermatologie. Masson. París, 1923. pág. 327.

10. TILLAUX.—*Loco citato*, pág. 470.

11. DELBET ET BRECHOT.—*Loco citato*, pág. 3.

#### RESUME

Les Auteurs exposent les diverses procédés exploratoires aux quels l'on doit recourir pour le diagnostic des maladies de l'anus, et font remarquer le peu de valeur de l'interrogatoire et l'interrogatoire et l'importance capitale de l'inspection. A la suite quelques considérations sur la physiopathologie, les Auteurs décrivent les maladies de l'anus, qu'ils classent ainsi: déformations, traumatismes, corps étrangers, prolapsus, inflammations, végétations, ulcerations, varices, abcès, gommés, fistules, et des altérations de la sensibilité.

#### SUMMARY

The authors state the various exploratory methods to be resorted to when making a diagnosis of anal diseases. They point out the scanty value of the questioning and the vital importance of inspection. They make some remarks about the physiopathology, and describe the anal diseases which they classify as follows: deformaties, traumatisme, foreign bodies, prolapses, inflammations, growths, ulcerations, varices, abscesses, gummas, fistules and sensibility changes.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Autoren legen die verschiedenen Forschungsverfahren dar, die man für die Diagnostik der Steisskrankheiten anwenden muss, indem sie den geringen Wert der Ausfragung und die hauptsächlichste Wichtigkeit der Inspektion bezeichnen, und nach einigen Betrachtungen über die Physiopathologie, beschreiben sie die Krankheiten des Afters, die sie in folgender Weise einteilen: Entstellungen, Wundstarrkrampf, Fremkörper, Vorfälle des Zapfchens, Entzündungen, Gewächse, Geschwürbildungen, Krampfadern, Geschwüre, syphilitische Knochenhautanschwellungen, Fisteln und Empfindlichkeitsveränderungen.

## CRÓNICA

### LA VACUNACIÓN ACTIVA CONTRA LA DIFTERIA

por el doctor

**M. TORELLÓ CENDRA**

Médico numerario de la Inclusa de Barcelona

Si la seroterapia antidiftérica ha logrado rebajar considerablemente las cifras de mortalidad por difteria, no ha ejercido casi ninguna acción sobre la morbilidad; ésta atañe en algunos países cifras impresionantes; así, en la ciudad de Nueva York, el número anual de casos de difteria fué entre 1912 y 1918 de 12,000 (1) con más de un millar de defunciones. En España mueren cada año unos 4,000 diftéricos, lo cual hace suponer una morbilidad aproximada de 40,000 (2).

La seroterapia preventiva permite poner al individuo al abrigo de la infección, mas tiene sus inconvenientes, ya que su acción no persiste más allá de 20 a 25 días y la inyección de suero sensibiliza el individuo para una nueva inyección que podrá desencadenar serios fenómenos anafilácticos. Constituye, sin embargo, el único procedimiento utilizable en casos de urgencia, por ser de efectos inmediatos, cuando se necesita proteger a los niños que han estado en contacto con un diftérico. El mejor medio de realizar en la práctica esta seroterapia preventiva, consiste en inyectar 2 c. c. de suero desalbuminado o purificado (como prefieren llamarle LEREBOUTET y G. BOULANGER PILET (3), que contienen 1,000 unidades antitóxicas. Esta cantidad es la suficiente para niños de unos 20 kilos de peso, en niños de peso mayor o menor, se calculará la dosis inyectando 50 unidades por kilo. Este suero lleva reducida la cantidad de albúminas y aún modificada la calidad de la pseudo-globulina sobre la cual se fija la antitoxina (RAMÓN), con el fin de disminuir el número y la intensidad de los accidentes séricos. De no disponerse de esta clase de suero (\*), puede usarse el suero antidiftérico corriente, inyectando 4 c. c., ya que cada 10 c. c. tiene 2,500 unidades antitóxicas; en este caso si en otra ocasión se tiene que emplear sueroterapia, se tendrá de recurrir a suero de otra especie animal (suero de burro, p. e.), o poner en práctica los medios antianafilácticos.

El estudio de la inmunidad natural y adquirida para la infección diftérica, a la que tanto ha contribuido la reacción de SCHICK, de la cual hablaremos luego, ha servido de base a las investigaciones para profundizar el conocimiento de la vacunación activa. La inmunidad se adquiere con la infección diftérica padecida de un modo ostensible (placas visibles, etc.), o sufriendo infecciones atenuadas del bacilo diftérico, no diagnosticables clínicamente; LEREBOUTET (4), que ha realizado estudios sobre el particular, cree que, en general, la traducción clínica de estas infecciones la constituyen ligeras anginas, al parecer no diftéricas. Este concepto es de gran importancia práctica, porque eleva el número de los portadores de bacilos, y por lo tanto, el de niños contagiantes, y explica el por qué la difteria, sea una enfermedad de la infancia, ya que al llegar los individuos a la edad adulta, casi todos han adquirido la inmunidad contra la difteria.

Esta inmunidad adquirida dura toda la vida, y es transmitida de la madre al niño. Es hecho clínico evidente y conocido desde antiguo, que el niño no padece en general la difteria durante los primeros meses, como no padece otras enfermedades que producen inmunidad (sarampión, p. e.), los estudios de

RONCHI y REDLICH (5), en los que practicaron reacciones de SCHICK en la madre y el recién nacido, comprueban esta afirmación, al encontrar siempre resultados coincidentes. Pero esta inmunidad natural del niño, se pierde de los 6 meses a los dos años, por ser una inmunidad pasiva, la madre transmite al niño anticuerpos contra la difteria, pero no la facultad de producir anticuerpos, que es propiedad celular y por lo tanto adquirida frente un antígeno.

Estos conceptos tan claros en la actualidad, han sido vislumbrados desde el descubrimiento de la toxina diftérica a finales del siglo pasado por ROUX y YERSIN, y los esfuerzos de los investigadores se han dirigido a buscar el medio de producir una inmunidad activa persistente, las dificultades encontradas han sido grandes, dada la virulencia del bacilo y el gran poder tóxico de la toxina diftérica, pero al fin, la ciencia puede hoy vanagloriarse del triunfo alcanzado. En esta crónica intentaremos poner al lector al corriente acerca de este punto tan importante y decisivo en la profilaxia de las enfermedades infecciosas, y en la lucha contra la mortalidad infantil, esperando contribuir con nuestro esfuerzo a la divulgación de estos conocimientos.

#### Historia.

DJERGOWSKI (1902), fué el primero que trabajó en este sentido; inoculando repetidamente bajo la piel pequeñas dosis de toxina diluída y colocando en las fosas nasales tapones inhibidos de toxina no diluída, pudo comprobar la producción de una pequeña cantidad de antitoxina en la sangre; BLUMENAN, OPITZ, BIBER y BAUER, confirmaron la certeza de estos resultados, pero el procedimiento exige mucho tiempo y repetidas inyecciones, circunstancias que lo hicieron poco práctico.

PETRUSCHKY, en 1912, usó una pomada a base de bacilos muertos para desinfectar los portadores de gérmenes. WOOD, REITH FRASER y DUNCAN, aprovechando esta idea, inocularon bajo la piel de diftéricos o portadores de gérmenes, bacilos simplemente muertos por el calor. BÖHME y RIEBOLD (5), en 1924 crean una nueva técnica, que consiste en inocular sobre la epidermis, escarificada como para practicar la reacción de PIRQUET, una vacuna formada por bacilos vivos en glicerina. Esta inoculación hay que repetirla al cabo de unos días. ODAMO (7) ha aplicado este método en 135 casos de SCHICK positivo, obteniendo en 86 (o sea el 63 por 100) su negativización, siendo necesarias en la mayoría más de 2 inoculaciones.

Tales son los procedimientos empleados a base de toxina y de bacilos pero los peligros inherentes a su uso, han hecho que no se generalizaran.

\* \* \*

(\*). En España la casa Llorente prepara un suero desalbuminado concentrado con el nombre de *Antitoxina Llorente*, que puede servir para este fin. En cada 5 c. c. hay 5,000 unidades antitóxicas, basta, pues, inyectar 1 c.c.

Coetáneamente con las investigaciones anteriormente enumeradas, se realizaron intentos de vacu-

nación con mezclas de toxina y antitoxina. El procedimiento fué estudiado por BEHRING en 1913, de un metódico, fundamentado en las experiencias y trabajos en animales de BEHRING y WERNICKE en 1892, de BABÉS en 1895, de PARK y otros.

Las mezclas empleadas por BEHRING pertenecen a la categoría de mezclas lípo-neutralizadas, es decir, que contienen un ligero exceso de toxina considerada al principio como indispensable para obtener la inmunidad. Estas mezclas son designadas con el nombre TA VII y TA VI (\*); la primera contiene un exceso de toxina igual a 10 dosis Ln (\*\*), por e. c., siendo la dosis Ln la menor cantidad de toxina que, inyectada en el dermis de un cobaya, produce todavía la necrosis. La segunda, contiene un exceso de 100 dosis Ln de toxina. Como la sensibilidad individual frente a la tóxima es muy variable, BEHRING recomienda inyectar por vía intra dérmica para apreciar mejor la reacción local, una dilución al 1/20 de la mezcla más débil TA VII, después practicar todos los dos días una inyección más concentrada, de manera a obtener una reacción local caracterizada por una infiltración neta y una rubicundez de 2 cm. por lo menos, de diámetro. Esta dosis final inmunizante, es repetida al cabo de unos diez días. En los lactantes, menos sensibles a la toxina, se procede del mismo modo, pero utilizando la mezcla más concentrada TA VI.

La complejidad de este procedimiento y la reserva de su autor sobre los detalles de preparación y ejecución, hicieron que el método de BEHRING (en el cual pueden señalarse algunos factores de error, en cuyo detalle no entraremos ahora), no llegara a popularizarse.

Poco después (1914), los americanos PARK y ZINGHER emprendieron el estudio de la vacunación antidiftérica a base también de mezclas de toxina-antitoxina, conteniendo un exceso de tóxima libre, menor sin embargo, que el correspondiente a la TA VII de BEHRING. La técnica de titulación de la mezcla es, todavía, muy compleja (vea el que le interese el trabajo de MARIE (1)), en cambio, la práctica de la vacunación resulta notablemente simplificada al lado de la de BEHRING y sus resultados adquirieron más valor por ser controlados con la reacción de SCHICK. La técnica de la vacunación consiste en inyectar 1 c. c. de la mezcla subcutáneamente, la primera inyección basta para inmunizar en la mayor parte de los casos; sin embargo, para alcanzar el porcentaje de inmunización más elevado, es preferible practicar 3 inyecciones con intervalo de una semana. Pero si bien con las 3 inyecciones adquieren la inmunidad de 80 a 94 por 100 de los sujetos vacunados, ésta aparece tardíamente, ya que aun al cabo de dos

semanas es reducido el número de sujetos que han adquirido la inmunidad.

Teniendo en cuenta la toxicidad de estas mezclas hiponeutralizadas, se ha recomendado el uso de otras simplemente neutralizadas o ligeramente hiperneutralizadas. OPITZ (8) y LOEWENSTEIN (9), demostraron su poder inmunizante en los animales. KASSOWITZ (10), empleando la mezcla de LOEWENSTEIN, ha visto la reacción de SCHICK hacerse negativa en el 92 por 100 de los casos. Avanzando en este camino, RENAULT y LÉVY (11), realizan la vacunación con mezclas fuertemente hiperneutralizadas. En sus ensayos clínicos han logrado la negativización de la reacción de SCHICK en el 80 - 90 por 100 de los individuos inoculados; esta vacuna tiene la ventaja de dar una seguridad perfecta y de ser de una preparación muy sencilla. Se obtiene, extemporáneamente, mezclando una cantidad de toxina antidiftérica estabilizada del *Instituto Pasteur* correspondiente a 300 unidades antitoxina de EHRLICH con una cantidad de suero antidiftérico conteniendo 600 unidades antitóxicas. De esta mezcla se inyectan por vía subcutánea 1,5 c. c. en tres veces, con ocho días de intervalo. El inconveniente de estas mezclas hiperneutralizadas reside en el tiempo mucho más largo (de 3 a 6 meses), que tarda la inmunidad a establecerse.

\* \* \*

El empleo de las mezclas toxina-antitoxina, no estaba exento de peligros, que radicaban en el hecho que se trataba realmente de una mezcla y no de una combinación verdadera. De aquí que en algunos casos pueda conservar la toxina su toxicidad y dar lugar a consecuencias desastrosas. Tal, por ejemplo, los seis casos de muerte ocurrido en *Dallas* (Estados Unidos), durante una campaña de vacunación; y los fenómenos graves, aunque no mortales, que se presentaron en 42 niños de los 54 vacunados en Boston; y por último, seis casos de muerte entre 40 niños vacunados por el método de las mezclas hiperneutralizadas de LOEWENSTEIN (HELMREICH (12)); el examen de la vacuna empleada, demostró que algunas ampollas se habían hecho tóxicas por disociación de los componentes. Si recordamos que a estos verdaderos peligros unía el método de las mezclas, lo complicado de su preparación y su acción extremadamente lenta, veremos claramente que el estado de la vacunación antidiftérica no era muy satisfactorio cuando aparecieron los trabajos de RAMON sobre la anatoxina.

Este investigador había observado y publicado en 1923 que, exponiendo la toxina diftérica en la estufa frente a cantidades decrecientes de suero antidiftérico fresco, se producía una floculación que es específica, y se manifiesta más claramente en la mezcla, donde la toxina y la antitoxina están saturadas lo más exactamente posible. Esta reacción de floculación minuciosamente estudiada permitía dosificar

(\*) Toxina-antitoxina dilución séptima, toxina antitoxina dilución sexta.

(\*\*). Límite necrosis.

uno y otro de los elementos presentes en la mezcla (13).

A fin de evitar las contaminaciones accidentales duran la manipulación, RAMON añadía a la toxina diftérica una muy pequeña cantidad de formol en la proporción del 1 por 2000, observando que el poder floculante de la toxina así tratada no se modificaba, mientras que su poder tóxico iba disminuyendo paulatinamente (14). Aumentando la proporción de formol hasta el 3 ó 4 % y la temperatura de la estufa donde dejaba la toxina hasta 40°-42°, obtenía un producto que floculaba en presencia de la misma cantidad de antitoxina que la toxina originaria, pero que no provocaba inyectado al cobaya, aun a la dosis de 6 cc., ni reacción local ni síntomas generales de intoxicación diftérica. Comprobó, además, que el producto así obtenido, que él llamó *anatorina*, confería inmunidad al cobaya y permitía esperar que la confriera también a la especie humana (15). Inyectado bajo la piel de un cobaya 1 cc. de anatoxina, al cabo de 15 días el animal resiste algunas dosis mortales de toxina; un mes más tarde puede recibir impunemente 50 a 100 dosis mortales; si en este momento se inyecta al animal otro centímetro cúbico de anatoxina, resiste 10 días después, varios millares de dosis mortales; esto es tanto más notable, por cuanto el cobaya es un animal de los más difíciles de inmunizar. HENSEVAL y NELIS (16), comprobaron estas experiencias de RAMON.

La anatoxina es muy estable; conserva su poder floculante largo tiempo; puede, además, ser calentada a 65°-70° sin perder, como lo hace la toxina, su poder de flocular e inmunizar.

Precursores de RAMON han sido FRAENKEL, quien empleó la toxina únicamente modificada por el calor para inmunizar animales; ANDERSON, que observó que la adición de formol (3-5 %) a las toxinas diftérica y tetánica las hacía inactivas para el caballo. GLENNY y SÜDMERSEN, que en 1921 observaron que el formol privaba a la toxina diftérica de su poder tóxico para el conejillo de Indias, inmunizándole a su vez. A este mismo corresponden las observaciones de LÖWENSTEIN, LISLER y SILVESTREIN, sobre la modificación de la toxina tetánica por el formol. No es solamente esta substancia la que logra modificar las toxinas: BEHRING, ROUX y MARTÍN, estudiaron la acción que en el mismo sentido tiene el yodo. BERTHELOT y RAMON han ensayado la acroleína, el aldehído crotónico, el aldehído etílico y la urotropina, que se han mostrado como menos aconsejables que el formol.

BARIKIN y sus colaboradores (17) han profundizado en el mecanismo de la pérdida de toxicidad de la toxina diftérica. Así como los aldehídos se unen al grupo amínico de los aminoácidos sin afectar al grupo carboxílico, que permanece libre con acidificación del medio, así, según estos autores, se verificaría la acción de los aldehídos sobre la toxina diftérica, es decir combinándose con sus grupos amínicos; sin que esta acción sea reversible como lo

prueba la imposibilidad de hacer tóxica la anatoxina por acción de la sosa.

En los trabajos precedentes a los de RAMON, se atribuían a los toxoides las propiedades inmunizantes de las toxinas modificadas del modo expuesto. RAMON protesta de este modo de ver y aduce que no hay nada de común entre las anatoxinas confeccionadas por el calor prolongado o por el calor y el formaldehído y los toxoides, pues aquéllas gozan de tres cualidades esenciales: inocuidad y poder floculante e inmunizante; mientras que los toxoides no poseen sino el de neutralizar la antitoxina libre.

Estas propiedades de las anatoxinas, sugirieron a RAMON multitud de aplicaciones prácticas: preparación de sueros, sin riesgo para el animal, con más rapidez y con mayor poder antitóxico; terapéutica de las enfermedades infecciosas, profilaxis del tétanos en las operaciones, etc. (18).

De todas ellas la que ha entrado ya definitivamente en el cuadro de nuestras adquisiciones es la vacunación frente a la difteria. Los primeros ensayos clínicos corresponden a MARTÍN, LOISEAU, LAFAILLE, etc., los cuales obtuvieron con dos inyecciones de 0'5 c. c. y 1 c. c. de anatoxina espaciadas de ocho días un 88 % de inmunizaciones. Las observaciones se han multiplicado, y actualmente disponemos de una casuística considerable que aboga, sin lugar a dudas, a favor de la práctica sistemática de la vacunación antidiftérica por la anatoxina.

#### *La reacción de SCHICK.*

Fruto de una serie de trabajos realizados en 1911 y 1912 por el insigne pediatra vienés SCHICK, fué la reacción que lleva su nombre. Consiste esta reacción en inyectar en el dermis del sujeto a examinar una solución muy diluída de toxina diftérica. Cuando la reacción es positiva se produce una rubicundez con caracteres especiales, si no se produce este enrojecimiento, la reacción es negativa. La reacción positiva significa que el individuo es receptivo para la difteria; la reacción negativa significa, por el contrario, que hay inmunidad. La explicación sería la siguiente: si el individuo posee en sus humores anticuerpos suficientes para neutralizar la cantidad de toxina inyectada, no se produce ninguna reacción local; si, por el contrario, el sujeto no posee una cantidad suficiente de antitoxina, se produce una reacción local.

La técnica primitiva de SCHICK ha sido modificada y actualmente se emplea sólo (\*) la de LEREBOUTLET, MARIE y JOANNON, en la que se inyecta en el espesor del dermis y diluída en una décima de c. c. la cantidad de toxina equivalente a 1/50° de la dosis mortal para un cobaya de 250 gramos. El lugar de

(\*). No consignamos aquí los métodos de KOPLIK, KELLOS y el de ARISTOWSKI y LEPSKI, remitiendo al lector que le interesen, al trabajo de CASSELI, ADOLFO y LORENZO (32).

elección es la cara anterior del antebrazo. La reacción positiva se caracteriza por una zona de rubicundez de 1 a 2 cms. de diámetro, acompañada de infiltración ligera de los tejidos, que aparece a las 24 ó 48 horas de la inyección y persiste 7 a 10 días. Cuando la reacción disminuye se presenta una descamación y una pigmentación morena y persistente de la piel. Cuando la reacción es negativa no sobreviene ningún cambio en los tegumentos.

La lectura no es tan fácil como a primera vista parece, debido a la posible aparición de falsas reacciones, índice de un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las sustancias albuminoides procedentes de la autólisis de los bacilos diftéricos, contenidos en el caldo que ha servido para obtener la toxina. Estas falsas reacciones, que casi no se ven fuera de los adultos y de los niños de más de ocho años, han sido bien estudiadas por PARK y ZINGER, gracias a los cuales la reacción de SCHICK, un momento abandonada en los países de lengua alemana, ha obtenido de nuevo la importancia que hoy universalmente se le concede. He aquí en forma esquemática los

#### CARACTERES DIFERENCIALES

<i>De la reacción verdadera</i>	<i>De la falsa reacción</i>
Límites netos.	Límites poco precisos.
Aparición tardía (24 a 48 horas).	Aparición precoz (algunas horas).
Máximum al 4.º día.	Nula o casi borrada al 4.º día.
Persistencia durante unos 10 días.	Desaparece después del 4.º día.
Descamación.	Nada de descamación.
Pigmentación.	Nada de pigmentación.

Para despistar esta falsa reacción se practica al mismo tiempo otra intradermoreacción en el otro antebrazo, con la misma cantidad de toxina, pero habiéndola calentado antes a 75° durante cinco minutos.

Cuando esta toxina calentada da lugar también a reacción se trata de una falsa reacción. Importa entonces saber si esta falsa reacción enmascara la reacción positiva, que los americanos llaman reacción verdadera. Para ello hay que esperar el 4.º día; en este momento la falsa reacción estará casi borrada del todo; la verdadera, en plena efflorescencia.

DEMONDIS (19) ha hecho un detenido estudio capilaroscópico de la reacción verdadera y falsa. Según él, es fácil por este medio distinguir una pseudo-reacción; en ésta, durante el acmé, las asas aparecen nítidas, no borrosas como en la reacción verdadera.

Para la práctica de esta reacción, las casas de productos biológicos expenden toxinas preparadas para efectuar la reacción. Dada la labilidad de la toxina diftérica, que cuando es muy diluída altera su valor

tóxico a las 24 horas, y cuando concentrada no dura más de un mes, es necesario pedir directamente la toxina diftérica a la casa productora, que la entrega en solución concentrada, siendo necesario diluirla en el momento del uso. La casa *Llorente*, de Madrid, sirve unas cajas con dos tubos capilares: uno, con toxina sin calentar, y otro, con toxina calentada, y en dos pequeños frascos la cantidad necesaria de solución salina para practicar la disolución. De éstas se inyecta en el dermis una décima de c. c. La casa *Meister Lucius* expende cajitas con un inyectable de 1 cc. de toxina diftérica sin calentar y otras cajitas con toxina diftérica calentada, siendo necesario diluirla para su uso con 65 c. c. de solución de suero fisiológico al 8'5 %, inyectando una décima o con 130 c. c. inyectando dos décimas.

El valor de la reacción de SCHICK es actualmente indiscutible. Su negatividad, que significa siempre inmunidad a la difteria, se encuentra en distinta proporción según la edad. Así, según FRONTALI y RASPI (20), la reacción resulta positiva.

- En 20 % de los casos en el 1.º año de la vida.
- En 38,5 % de los casos de los 2 a 5 años.
- En 25,7 % de los casos de los 5 a 8 años.
- En 23 % de los casos de los 8 a 12 años.

Las estadísticas americanas han permitido dar los siguientes datos:

Recién nacido:	7 %
De 1 a 3 meses:	15 %
De 3 a 6 »	30 %
De 10 a 12 »	91 a 93 %
A 5 años	60 %
De 5 a 15 años	18 %
De 20 a 40 años	10 a 12 %

según los que el número de niños receptivos a la difteria, aumenta progresivamente para alcanzar el máximum al final del primer año, luego disminuye poco a poco, a medida que se llega a la edad adulta.

Un hecho interesante y comprobado por diversos autores es el de que el número de SCHICK negativos (o sea de sujetos inmunes), es mayor en las clases pobres, viviendo en medios de población densos, que en las clases acomodadas. Esto dependería de que entre los sujetos que viven en malas condiciones de higiene las pequeñas infecciones por bacilo de LÖFFLER que, sin dar manifestaciones clínicas específicas, van forjando la inmunidad, son mucho más frecuentes.

\* \* \*

La reacción de SCHICK ha dado lugar en estos últimos tiempos a múltiples investigaciones. RONCHI y REDLICH (5), han practicado la reacción en 100 recién nacidos y en sus madres, habiendo encontrado correspondencia entre unos y otras. MESSINA (21),

ha investigado simultáneamente las reacciones de SCHICK y PIRQUET, deduciendo que no se obstaculizan mutuamente. NASSO (22), comprueba la disminución y desaparición de la reacción de SCHICK cuando se realizan varias de un modo sucesivo.

ZOELLER (23), deseando estudiar ciertas diferencias que algunos sujetos en SCHICK positivo presentan frente a la infección y frente a la vacunación practica intradermoreacciones con 0'2 cc. de anatoxina diluida al 1 por 100 en suero fisiológico. Es la llamada anatoxi-reacción, que será positiva cuando dé lugar a una rubicundez difusa con ligera infiltración, que aparece a las 24 horas y desaparece lentamente. Puede ser positiva en caso de Schick negativo y a la inversa. Las reacciones positivas, cree ZOELLER que son debidas a un contacto reciente del sujeto con el bacilo diftérico que da lugar a una hipersensibilidad a las proteínas diftéricas. Siguiendo este orden de ideas, podemos representar del modo siguiente las fases de la inmunidad diftérica:

Estadios de inmunización antidiftérica	Reacción de SCHICK	Anatoxi-reacción de ZOELLER
Sujeto receptivo	+ +	-
Primer contacto. Sujeto receptivo alérgico	+	+ +
Sujeto alérgico inmunizado	-	+
Sujeto inmunizado	-	-

La concepción de ZOELLER ha sido fuertemente discutida. REDLICH y RONCHI (24), entre otros, han repetido sus experiencias sin obtener su confirmación; estos autores asimilan la anatoxi-reacción a la pseudo-reacción de SCHICK. Creemos nosotros que la reacción de ZOELLER debe ser objeto de nuevas investigaciones antes de sacar de ella conclusiones atrevidas. En cambio, la de SCHICK es una adquisición importantísima y no dejaremos de practicarla nunca antes de emprender la vacunación, y después de ésta, será el medio de conocer el resultado obtenido.

*Técnica de la vacunación activa antidiftérica.*

Ante un sujeto con SCHICK positivo ¿cómo hay que realizar la vacunación? Dos tipos de vacuna encontramos en el comercio: las preparadas como la de la casa *Meister Lucius*, con mezclas de toxina-antitoxina, en cajas de tres ampollas de 1 cc., que se inyectan subcutáneamente con un intervalo de 8 a 14 días, según la reacción, y las preparadas con anatoxina, como la del *Instituto Llorente*, con el nombre de *anatoxina diftérica*, tres ampollas de 1 cc., de las cuales se inyecta medio centímetro cúbico la primera vez y un c. c. la segunda y la tercera, dejando entre ellas 18 a 21 días de descanso.

Si bien la vacunación es de una inocuidad absoluta, puede, no obstante, determinar reacciones locales o generales; la reacción local consiste en una rubicundez del tamaño de cinco céntimos ligeramen-

te edematosa y dolorosa, que desaparece a las 24 y 48 horas. La reacción general, no estrictamente paralela a la local, produce una elevación térmica a 38°, ó 39°, que no persiste más allá de unos tres días.

Las reacciones intensas se manifiestan casi únicamente en el adulto y en los niños de más de 6 años, especialmente en aquellos que presentan pseudo-reacción de SCHICK y anatoxi-reacción positiva.

Como contraindicaciones a la vacunación, no hay que recordar más que las enfermedades agudas y la tuberculosis pulmonar evolutiva (25).

La edad en que debe vacunarse los niños, según LEREBULET y BOULANGER-PETIT (3), debe ser de los 12 meses a los dos años, no habiendo inconveniente en vacunarlos más tarde; en cambio, no es útil la vacunación en el primer año de la vida, pues, como han demostrado RIBADEAU DUMAS, LOISSEAU y LACOMME, no se realiza en esta edad una inmunización activa, como también sucede con otras vacunaciones.

\* \* \*

Desde hace tiempo vienen haciéndose estudios con el fin de lograr la vacunación antidiftérica por otra vía que la sub-cutánea. RAMON y ZOELLER fueron los primeros de comprobar fuerte aumento del poder antitóxico del suero, después de la instilación nasal de anatoxina glicerinada y concentrada. CASTELLI lo comprueba luego en animales. BOCHINI (26) practica esta vacunación en 8 niños con SCHICK positivo; 15 días más tarde el SCHICK era negativo en todos ellos. Señala en un caso una rino-faringitis reactiva muy intensa. Su técnica consiste en instilar diariamente 8 gotas de anatoxina pura durante 8 días; descansar otros 8 y hacer una nueva serie. SALVIOLI (27), emplea tres tipos de anatoxina: pura, concentrada cinco veces y concentrada 20 veces. En conjunto obtiene la negativización del SCHICK en un 90,4 % de los casos. A pesar de estos resultados halagüeños, es preciso esperar a que los ensayos sean más numerosos para pensar en abandonar la vía subcutánea.

*Resultados obtenidos con la anatoxina diftérica.*

Hasta ahora los resultados obtenidos con la vacunación antidiftérica con la anatoxina son excelentes, siendo las observaciones en número considerable. En 1926 más de 5000 individuos habían sido vacunados en el *Instituto Pasteur* en el *Hopital des Enfants Malades* de París, han sido vacunados hasta este año más de 10.000 niños. Entre todos ellos ni en un solo caso la eficacia de la vacunación ha podido ser desmentida.

NASSO (28) vacuna 108 niños con SCHICK positivo con estos resultados:

Después de:	<i>Schick</i> negativo
2 inyecciones	90,8 %
3        »	100 %

En 43 tuberculosos después de 2 inyecciones quedaban un 34, 9 por 100 con SCHICK positivo, habiendo visto que eran especialmente refractarios aquéllos cuyas condiciones generales eran defectuosas o presentaban extensos focos activos. A pesar de ello, la inocuidad fué perfecta.

SORGE (29) puede vacunar 36 niños con SCHICK positivo; con dos inyecciones éste se negativiza en el 77,3 por 100; con 3 en el 100 por 100.

BAZÁN, de Montevideo (30) practica unas 600 vacunaciones, muchas con dos inyecciones solamente, y obtiene la negatización del SCHICK en un 86 por 100 de los casos.

En España MUÑOYERRO (30) ha vacunado 68 niños sin SCHICK previo; a los 8 meses lo practica, resultando negativo en todos. MORENO DE VEGA (31), investiga 2 meses después la reacción de SCHICK en 123 de sus vacunados y la encuentra positiva en sólo cinco casos, que se refieren a individuos que habían recibido solamente dos inyecciones.

La inmunidad tarda a establecerse de 4 a 7 semanas; plazo largo si se compara a la rapidez del suero, y corto si se recuerda el tiempo necesario para la inmunización con los métodos de vacunación anteriores.

Sobre la duración de la inmunidad así obtenida no hay más que datos relativos, debido al poco tiempo transcurrido desde su implantación. DARRÉ, LOISEAU y LAFAILLE han demostrado que 17 de sus niños vacunados con 2 inyecciones de anatoxina conservaban la inmunidad dos años después de la vacunación.

\* \* \*

Después de leer los resultados obtenidos con la vacunación de anatoxina diftérica, cabe hacer unas preguntas. ¿Es necesario para practicar la vacunación con la anatoxina hacer una reacción de SCHICK previa? Hay inconveniente en dar anatoxina a los niños con SCHICK negativo? ¿Debemos aconsejar se vacunen todos los niños? Dada la inocuidad casi absoluta de la anatoxina diftérica, creemos no hay inconveniente en aconsejar al médico práctico, que se puede practicar la vacunación sin previa reacción de SCHICK, por ende, que no hay inconveniente en vacunar a los niños con SCHICK negativo, y que debemos hacer propaganda en pro de la vacunación antidiftérica con anatoxina, vacunando al mayor número posible de niños, seleccionando solamente con la reacción de SCHICK, los niños que tengan alguna enfermedad, como raquitismo, tuberculosis, etc., para vacunar solamente los que tengan su SCHICK positivo.

#### Notas bibliográficas

- (1). P. L. MARIE. — La vaccination antidiphtherique (*Presse Medicale*, 28-II-25).  
 (2). J. A. A. MUÑOYERRO. — Inmunidad diftérica conse-

guida por la anatoxina y comprobada por SCHICK ulterior. (*Progresos de la clínica*. Madrid. Febrero de 1927, pág. 83).

(3). P. LEREBoullet et G. BOULANGER-PILET. — *Manual clinique et therapeutique de la diphtherie*. (París, 1928, S. B. Bailliere et fils, edit. Pág. 194).

(4). P. LEREBoullet. — L'immunisation spontanée et provoquée contre la diphtherie. (*Soc. patol. comparée*, 9-XII-24). Ref. *Presse Medical I*, 1925, pág. 23).

(5). RONCHI e REDLICH. — La reazione de SCHICK nel neonato e nella madre. (*La Pediatria*, 15-VI-1925, pág. 617).

(6). BÖHNE y RIEBOLD. — Ein Wegaktiver Schutzimpfung gegen Diphtherie. (*Munch. med. Woch.*, 1924. V. E. XXI, núm. 8, pág. 232).

(7). ADAMO B. — Sulla immunizzazione attiva contro la difterite con bacilli vivi attenuati (Diphkutan). (*La Pediatría*, 15-I-1926, pág. 71).

(8). H. OPITZ. — Zur Frage, der Paradoxen Diphtherie bacillen reaktion im Kindesalter Erste Mitteilung. Ueber Das Wesen der paradoxen Reaktion. (*Jahrbuch für Kinderheilkunde*, 1921, t. XLV, pág. 139).

(9). E. LOEWENSTEIN. — Ueber Immunisierung mit atoxischen Toxinien. (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1921, t. XLVII, pág. 833).

(10). K. KASSOWITZ. — Methodik der Diphtherie prophylaxe. (*Deutsche med. Wochenschrift*, 1921, t. XLVII, pág. 834).

(11). J. RENAULT et P. P. LÉVY. Un nouveau procédé de vaccination antidiphtherique. (*Presse Medicale*, 1922, t. XXX, pág. 599). La vaccination antidiphtherique (*Annals de Medicine*, 1924, t. XVI, núm. 4, pág. 263).

(12). HELMBREICH E. — La inmunización activa contra la difteria y la actitud del gobierno austriaco con ocasión de accidentes mortales sobrevenidos. (*Klin. Voch.*, 1925, t. IV, pág. 1697).

(13). G. RAMÓN. La floculation dans les melanges de toxine et de serum antidiphtherique. (*An. Inst. Pasteur* 1923, t. XXXVII, pág. 1001).

(14). G. RAMÓN. Sur la toxine et anatoxine diphtherique. *Inst. Pasteur*, 1924, t. XXXIII, pág. 1).

(15). G. RAMÓN. Sur le pouvoir floculant et sur les propriétés immunizantes d'une toxine diphtherique rendue anatoxique (anatoxine). (*Comp. Rend. de l'Academie de Sciences*, París, t. 177, pág. 1388, 1923).

(16). HEUSEVAL et P. NELIS. Vaccination par l'anatoxime diphtherique. (*Comp. Reyd. Societ. de Biologie*. 1924, t. XCI, pág. 902).

(17). BARKIN, KULIKON, MINERWIN y KEJUCHIN. Ueber das Diphtherie - Anatoxim und toxin. (*Zeitz. für Imm. und exper. Ther.*, t. XLVI, núm. 6, 1926).

(18). G. RAMÓN. Les anatoxines (*Paris Medical*, 1924, t. XIV, núm. 49, pág. 483).

(19). F. DEMONTIS. Studio capillaroscopico delle reazioni cutanee alla tuberculina ad alla tossina diftérica nel bambino. (*La Clínica Pediátrica*, 1927, pág. 874).

(20). FRONTALI y RASPI. Ulteriore ricerche intorno alla reazione di SCHICK con speciale riguardo all'immunita pasiva contra la difterite. (*Riv. di Clin. Pediátrica*. Febrero, 1925, pág. 73).

(21). MESSINA, GIUSEPPE. Sui rapporti tra la cutireazione alla PIRQUET, e la reazione di SCHICK. (*La Pediatria*, año XXXVI, 1-IV-1928, pág. 247).

(22). IVO NASSO. Ricerche sulla immunizzazione attiva contro la difterite con picolissime quantità di toxina. (*La Pediatria*, 1-XI-1925).

(23). ZOELLER. L'allergie Diphtherique. (*Presse Medicale*, 1924, pág. 779).

(24). REDLICH e RONCHI. La reazione alla anatoxina diftérica secondo ZOELLER, nei bambini sani e malati. (*La Pediatria*, 1-VIII-1925).

(25). HOUR. La vaccination antidiphtherique avec l'anatoxine (Thèse, París, 1925, ref. de *Monde Medical*, 15-IX-1925).

(26). BOCHIMRI, ADRIANO. Tentativi d'immunizzazione antidiftérica con la anatoxina somministrata per via na-

sale. (*La Pediatría*, año XXXVI, fasc. 16, 15-VIII-1928, pág. 883).

(27). SALVIOLI, G. La via nasale nell'immunizzazione antidiftérica con anatossina normale e concentrata. (*La Pediatría*, año XXXVI, fasc. 13, 1-VII-1928, pág. 687).

(28). NASSO J. Tentativi d'immunizzazione antidiftérica con la anatossina di RAMÓN. (*La Pediatría*, 15-XII-1925, pág. 1312).

(29). SORGE G. Vaccinazione antidiftérica con l'anatossina di RAMÓN. (*Riv. di clinica Pediatrica*, nov. 1927, pág. 791).

(30). BAZÁN F. Vacunación antidiftérica. (*Archivos Latinos Americanos de Pediatría*. Dbre. 1926, pág. 829).

(31). MORENO DE VEGA. La vacunación antidiftérica por la anatoxina (*Los Progresos de la Clínica*, Madrid, noviembre 1927, pág. 807).

(32). CANELLI y BOSCO. Ricerche immunologiche sulla difterite. (*La Clínica Pediatrica*, año X, fasc. VI, junio 1928, pág. 343).

## REVISTA DE REVISTAS

### OFTALMOLOGÍA

*Valor semiológico de la sensibilidad de la córnea.* — CANTONNET.

Es muy conveniente encontrar la sensibilidad de la córnea; basta coger un instrumento cualquiera (sonda de lagrimal, estilete roma, mango de un pequeño bisturí, etc.), cuyo extremo sea completamente roma para no herir el epitelio; que este instrumento sea lo suficientemente quemado para que no transporte gérmenes. Se separan bien los párpados, superior e inferior, con el pulgar y el índice, procurando no rozar las pestañas con el instrumento; porque si se rozan las pestañas el reflejo que se obtiene es palpebral y no corneal. Entonces se toca ligeramente la córnea y se pregunta al paciente si ha notado el contacto, respuesta que se comprueba por la contracción del párpado al querer cerrarse. A veces se duda de la respuesta del paciente, se golpea la córnea dos o tres veces y se hace decir al paciente cuántas veces se ha tocado.

Es, por lo tanto, muy fácil cerciorarse de la sensibilidad corneal y, sin embargo, raramente se prueba, lo que es una equivocación. La comprobación de la anestesia corneal tiene un valor semiológico muy importante.

En la clínica se presentan dos casos muy distintos. Con quemadura o sin ella.

**PRIMER CASO.**—*Con quemadura.*—Por lo regular ésa es debida a una llama, ácido, cuerpo en fusión, chispa, etc. La córnea se vuelve, al poco tiempo, de color gris-opalino, lo que indica una alteración profunda del epitelio. Es necesario saber, tanto si la transparencia de la córnea se ha conservado como si no, si están atacadas las capas profundas de la misma, lo que sabremos buscando su sensibilidad. Si la quemadura es grave, hay anestesia; si es leve, aunque sea opaca, existe sensibilidad.

Comprobar que hay anestesia corneal después de una quemadura del ojo es de muy mal pronóstico, y es de temer la perforación de la córnea por úlcera consecutiva. A veces nos encontramos en que la anestesia no es completa, hay disminución de sensibilidad; es este último caso el pronóstico no es tan severo.

**SEGUNDO CASO.**—*Sin quemadura.*—Se trata entonces de un trastorno nervioso que ataca los núcleos del trigémino, su raíz, el ganglio de GASSER o sus ramas, sobre todo la oftálmica de WILLIS. Esta anestesia es de origen nervioso por interrupción de la conducción sensitiva sobre el trayecto que va del extremo nervioso intraepitelial de la córnea hasta el centro sensitivo intraprotuberancial.

Es durante el curso del zona, de la arterio-esclerosis, que ataca los vasos del tronco o las ramas del trigémino; es durante el curso de la sífilis, desarrollando una meningitis de los nervios, es durante el curso de una meningitis que la altera de una manera aguda o crónica; es durante el curso de una intoxicación, diabética por ejemplo, que se observan alteraciones de la sensibilidad corneal por lesión del trigémino; no es, pues, la acción directa del agente traumatizante sobre el epitelio, sino sobre la terminación de los filetes nerviosos.

Otra gran causa de alteración del trigémino consiste en las fracturas del cráneo. La lesión puede atacar el tronco del trigémino en la fosa posterior o al atravesar la cresta ósea; puede atacar al nivel de la fosa media tocando el cavum de MECKEL o la pared externa de la duramadre del seno cavernoso; y, por último, puede atacar las ramas oftálmicas (nasal en particular), al nivel de la fosa anterior (hendidura esfenoidal), o en la misma órbita.

Es, en efecto, por el nasal que pasan las fibras que van al ganglio ciliar y de allí a la córnea. Es, pues, la lesión del nasal la que tiene importancia, mientras que la de cualquier otra rama del oftálmico no produce la anestesia corneal.

Pero la anestesia corneal va acompañada frecuentemente de otra complicación: la úlcera de la córnea. Del mismo modo que observamos en la anestesia por lesión directa del epitelio (quemadura), la úlcera de la córnea, igualmente en la anestesia por lesión del tronco o de las ramas del trigémino, puede presentarse esta complicación.

Sobre este punto debe evitarse una confusión: si se toca una úlcera de la córnea, la sensibilidad no existe al nivel mismo de la úlcera; eso ocurre siempre. Es, pues, necesario para saber si la úlcera es consecutiva a anestesia, que esta insensibilidad sea también en torno de la úlcera, lejos de ella. A esto se le llama una queratitis neuroparalítica. Una úlcera insensible en el punto ulcerado no es una queratitis neuroparalítica; una úlcera sobre una córnea insensible fuera de la zona ulcerada, constituye la queratitis neuroparalítica.

Ello constituye una complicación temible de la anestesia corneal, toda vez que la córnea insensible es el asiento de trastornos tróficos (de los que la úlcera es la manifestación) que se traducen por una falta de vitalidad y una pérdida del poder de cicatrización.

Conviene saber que la úlcera por queratitis neuroparalítica es insidiosa en sus comienzos, con muy poca reacción (fotofobia muy ligera, lagrimeo reflejo ligero, sin blefarospasmo). Está situada en el centro y empieza por una simple descamación del epitelio. Es preciso diagnosticarla precozmente. Desconfiad, pues, de las descamaciones epiteliales del centro de la córnea; desconfiad sobre todo de las queratitis ulceradas con poca reacción refleja; mirad si hay sensibilidad de la córnea y muchas veces encontraréis su anestesia.

¿Qué se hace entonces? Atropina, colargol, fomentos calientes. Y sobre todo y ante todo, la sutura de los párpados o blefarorrafia. (*La Clinique Ophthalmologique*. Enero 1928, p. 42).

I. BARRAQUER.