

## Contribución al estudio de la vacunación por vía bucal

por la doctora MARIA HERVAS DE SANLIER-LAMARK

### BASES EXPERIMENTALES

En el año 1912 el profesor Besredka tuvo que comprobar la virulencia de un cultivo de bacilos paratíficos, y dice que disponiendo de pocos ratones eligió uno que hacía un mes ya le había hecho ingerir bacilos paratíficos destruídos por el calor. La ingestión de esos gérmenes muertos no le habían producido ningún trastorno, y él estaba convencido de poder emplear este animal en calidad de testigo.

Le inyectó, como era su costumbre, 1 por 100 c. c. debajo de la piel, de cultivo de 24 horas, sobre gelosa, del bacilo paratífico, que en las experiencias de esta época era una dosis seguramente mortal.

Fué grande su sorpresa cuando al día siguiente encontró al ratón en perfecto estado de salud. Rehizo la experiencia en otro ratón de la misma serie (que habían sido inyectados un mes antes con cultivos muertos de bacilos paratíficos), porque llegó a pensar que había un error de cultivo. Tomó como testigos de esta nueva experiencia ratones *nuevos*, que murieron, mientras los ya preparados se encontraban en excelente estado.

Sacó la conclusión de que los ratones a los que se les había hecho ingerir algún tiempo antes una cantidad no mortal de cultivos paratíficos destruídos por el calor, eran susceptibles de resistir a una dosis mortal de esos mismos cultivos vivos y virulentos.

Para poder examinar a fondo este fenómeno de inmunidad repitió estas experiencias variando sus condiciones, y pudo comprobar que los ratones vacunados por vía bucal tenían una inmunidad, tanto más sólida cuanto más virulentos eran los bacilos ingeridos; entre ellos hubo animales que resistieron, en inyección debajo de la piel, a varias dosis mortales de virus. La ingestión de bacilos vivos, pero sensibilizados, daba origen a una inmunidad menos sólida, y ésta era aun menor en el caso que se emplearan

los cultivos muertos; en este último caso se traducían solamente por una resistencia mínima mortal.

Besredka refiere cómo entonces pensó en una observación que había hecho anteriormente con su maestro Metchnikoff sobre *monos antropomorfos*. A uno de ellos le hicieron tragar, en dos tomas, bacilos tíficos calentados a 60°. El otro debía servir como testigo, y no le dieron nada. Once días después administraron por vía bucal a los dos chimpancés una dosis de bacilos tíficos vivos equivalentes a media caja de cultivo en caja de Roux. El chimpancé *testigo* presentó, luego de un corto período de incubación, un estado febril que duró varios días; su sangre, sembrada dos veces, dió cada vez un cultivo puro de bacilos tíficos. En cambio, el chimpancé preparado por la ingestión de bacilos tíficos calentados a 60° no presentó ninguna reacción a la ingestión de virus tíficos vivos. Tuvo muy poca fiebre, y el hemocultivo, repetido tres veces, fué siempre negativo. Esta experiencia comprobaba los hechos observados sobre los ratones y no dejaba subsistir duda ninguna sobre la posibilidad de vacunar por vía bucal. Pero esta inmunidad, que no encontraba explicación ni en la teoría fagocitaria ni en la teoría humoral, le sorprendió mucho, y todos sus esfuerzos fueron conducidos a saber cuál pudiera ser el mecanismo de esta inmunidad.

Esta cuestión cayó casi en olvido durante la Gran Guerra Europea, y en 1918 Besredka hizo una primera comunicación a la Academia de Ciencias que tenía por objeto la vacunación digestiva contra la infección paratífica B.

En junio de 1919, en una nueva comunicación, daba los resultados obtenidos con el bacilo tífico.

Un punto difícil de solucionar en el curso de estas experiencias fué encontrar el animal apropiado para realizarlas.

Tuvo que descartar los ratones, en razón de la pequeña cantidad de sangre, y los chimpancés por su elevado precio, y se decidió por el conejo, a pesar de no ignorar que el conejo es capaz de ingerir cantidades ilimitadas del virus tífico sin presentar el menor trastorno y sin adquirir ni la menor traza de inmunidad.

El gran mérito del experimentador es vencer las dificultades, y con el espíritu lógico que le caracteriza, Besredka se preguntó si la resistencia del conejo, como la de otros animales, a la infección tífica no dependería de la constitución de la pared intestinal. Se preguntó si en el caso que esta hipótesis fuera exacta si no podría hacer sensible al bacilo tífico la pared intestinal del conejo por un artificio de laboratorio.

Supuso que el conejo estaba protegido contra la infección tífica por un dispositivo especial escalonado todo a lo largo de su tubo digestivo, y en particular por el *mucus* que tapiza la pared interna del intestino, que se



interpondría entre los bacilos tíficos y las células receptoras de la pared intestinal. Y el profesor Besredka se dijo que si llegaba a destruir esta barrera de *mucus* quizá sería posible conseguir que apareciese la receptividad intestinal.

Sus experiencias le dieron razón. Empleó la *bilis de buey*, que en su calidad de colágeno provoca una abundante secreción biliar que produce una descamación intensa de la capa superficial de la pared intestinal. La *bilis*, barriendo el *mucus*, deja al descubierto la cara interna del intestino, y los bacilos tíficos, ingeridos inmediatamente después, se ponen en contacto con las células receptoras de la pared intestinal.

Con esta técnica de preparación por la *bilis*, Besredka ha llegado a realizar la infección tífica mortal por ingestión de bacilos tíficos vivos en el conejo y la infección antitífica por la ingestión de bacilos muertos.

Y así como el conejo normal puede soportar dosis ilimitadas de bacilo tífico el conejo preparado con la *bilis* es sensible a dosis relativamente débiles de ese mismo virus. Así, para matar un conejo normal por la vía venosa hay que inyectarle 1/10 de cultivo de bacilo tífico y la experiencia le enseñó que necesitan tres veces menos (es decir, 1/30) para provocar la muerte por la misma vía en un animal preparado por la *bilis*.

He aquí una de estas experiencias: El 11 de abril de 1919 un conejo que pesaba 1.620 gramos (luego de prepararle por la *bilis de buey*) recibió 5 c. c. de una emulsión de bacilos tíficos tratados por el calor (una hora a 60°). La cantidad de cuerpos microbianos contenidos en la emulsión equivale a 1/3 de un cultivo en caja de Roux. El 14 de abril éste conejo pesaba 1.550 gramos, y el 16 de abril recibió una segunda comida vacunante idéntica a la primera. El 29 de abril se efectuó la verificación experimental por inyección intravenosa de bacilos vivos. Se tomaron dos conejos nuevos como testigos y otro conejo que había sido vacunado por dos comidas con 1/3 de cultivo de bacilos tíficos (calentados a 60°) en caja de Roux, pero sin preparación por la *bilis*. Sólo el conejo que había recibido la vacuna biliada vivió definitivamente. Los otros tres murieron.

Cuando se hace la autopsia de estos animales así infectados se puede observar que el virus está localizado de una manera electiva al nivel del intestino y de la vesícula biliar.

Esta afinidad del virus por el aparato intestinal no varía; cualquiera que sea su puerta de entrada, éste se dirige invariablemente hacia la mucosa intestinal; así es que podemos asegurar que la infección tífica y paratífica es una enteroinfección, es decir, una infección local de la pared intestinal.

Se comprende, pues, como corolario que para preservar al animal de la infección tífica se debe buscar a vacunar su pared intestinal. A la infección local hay que oponer una inmunidad local.

### PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

Los hechos que acabo de exponer, así como una gran serie de experiencias sobre la *disenteria*, publicadas por Besredka en la Academia de Ciencias en agosto de 1918, no hacen más que confirmar la *electividad del virus* disentérico y del bacilo tífico por la *pared intestinal*. En el bacilo de Eberth, como en los paratíficos A y B y en la serie de los bacilos disentéricos (b, de Shiga, b, Strogg, b, de Flexner, de His) el mecanismo de la toxinfeción es siempre el mismo; es una infección *localizada en las células receptoras del intestino*. Y aunque la infección sea rápidamente mortal, no se produce nunca una septicemia, y las lesiones, como la polución de los bacilos, están siempre *limitadas al nivel de la mucosa intestinal*. La piel, el dermis y la sangre no son más que etapas rápidas de su pasaje; sólo a partir de la vesícula biliar del duodeno, del intestino delgado y del ciego, encuentran los bacilos los tejidos susceptibles de proporcionarles un terreno propicio para su desarrollo y la elaboración de sus toxinas. En todos los otros tejidos, y hasta que no se hayan instalado en la pared intestinal, son estériles y, por lo tanto, inofensivos. Esta misma conclusión se aplica al bacilo *virgula o agente patógeno del cólera asiático*. Debido a esta similitud de electividad se les ha agrupado bajo el nombre de «*enterotropos*» a los bacilos tíficos, paratíficos, bacilos disentéricos y al bacilo del cólera.

El primer principio fundamental que debemos conocer para poder comprender la vacunación por vía bucal es que la *receptibilidad* de los animales está limitada principalmente a las células receptoras y en el grupo de los bacilos «*enterotropos*» estas células receptoras están limitadas a las de la mucosa de la *pared intestinal*.

El segundo principio fundamental es la consecuencia lógica del primero y podemos enunciarlo así: La inmunidad de los animales se efectúa gracias a la vacunación de esas células receptoras.

### APLICACIONES Y ESTADÍSTICAS

Las primeras aplicaciones prácticas de las experiencias de Besredka han sido la creación de *vacunas bucales* antitíficasparatíficas, anticólicas y antidisentéricas. Las dos primeras necesitan para ser eficaces el concurso de la *bilis*; en la última no es indispensable, porque las endotoxinas contenidas en los bacilos disentéricos se encargan de la descamación de la mucosa intestinal, que es la condición necesaria a la penetración del virusvacuna.

Las fiebres tifoideas, paratifoideas, como la disentería bacilar y el cólera asiático, se contraen en la mayoría de los casos por la vía bucal, es decir, por la ingestión de aguas o alimentos infectados. Pero aunque la infección se hiciera por otra vía la vacuna por vía bucal no perdería nada de su



eficacia, puesto que es al nivel de la pared intestinal que tendrá que buscar las lesiones provocadas por la elaboración de las endotoxinas de los gérmenes específicos.

Otra de las aplicaciones de las bases experimentales expuestas en la primera parte de este trabajo han sido las bilivacunas *antibacilares*, preparadas con numerosos elementos de colibacilos, enterococos b, *perfringens* b, *proteus*, y que ha dado excelentes resultados en las enteritis, colicistitis, cistitis, pielitis, pielonefritis y en las afecciones puerperales de origen colibacilar o en las que son producidas por microbios comunes. Esta vacunación local agota la fuente de infección al determinar una inmunidad local intestinal.

Las vacunas bucales utilizadas hasta hoy día han sido preparadas siguiendo los principios de la inmunización local y se presentan bajo la forma de «comprimidos» que contienen los microbios muertos y disecados.

Pero así como las vacunas inyectables sólo tienen cuatro millares de gérmenes, cada uno de los tres comprimidos que componen la dosis inmunizante tienen ochenta millares, sin que el total de doscientos cuarenta millares de gérmenes parezca aproximarse a la dosis tóxica.

Estos resultados favorables se explican por los principios de la inmunización local: estos microbios muertos tomados por la boca no sirven más que a *desensibilizar* las *células receptoras*, tienen una acción estrictamente *local*, no entran en la economía general, ni penetran en la sangre, por eso las enterovacunas biliadas no provocan *ninguna reacción* y no presentan ninguna contraindicación. Además inmunizan más rápidamente que las vacunas inyectables.

Hay que tener en cuenta que una vacuna no tiene por objeto suprimir una enfermedad, sino *hacer imposible su desarrollo epidémico*. Así, el emplear las bilivacunas por vía bucal como VACUNAS PREVENTIVAS tiene la mayor importancia en la práctica porque se pueden vacunar en un mínimo de tiempo el mayor número de individuos; de ahí el enorme servicio que puede prestar a los *médicos militares*, tanto en campaña como en tiempo de paz, porque esta vacunación se hace sin inconvenientes ni peligros.

Además tiene su valor que los contingentes acepten favorablemente el modo de vacunación aplicada para que no intenten sustraerse a ella.

Y si se juzga por los resultados favorables obtenidos hasta hoy día, en que se han hecho más de tres millones de inmunizaciones con las *enterovacunas biliadas* de Besredka, puede asegurarse que estas últimas son las únicas que responden a estas desideratas de orden práctico.

La *bilivacuna*, que es el nombre registrado de las vacunas empleadas por vía bucal, según el método Besredka, contienen según al uso a que se destinan, bacilos de Eberth, de Para A., Para B. o de Shiga o de vibrión

colérico, muertos a una temperatura de 65°, desecados y mezclados con lactosa. Están protegidos por un barniz que se disuelve en el intestino. Cada pastillavacuna contiene de 70 a 80 mil millones de microbios; este gran número de bacilos no provoca ninguna reacción. La dosis puede ser doblada y aun triplicada sin que sea tóxica.

Además se preparan unas píldoras que contienen extracto de bilis esterilizada recubierto de gluten.

Se prepara la *bilivacuna antitífica*, que contiene bacilos de Eberth, de paratífus A y de paratífus B de diferentes orígenes.

La *bilivacuna antidisentérica* está compuesta de bacilos de Shiga, de Flexner, de His y de Strong. Esta última es eficaz sin el concurso de la bilis por las razones que hemos expuesto en otro lugar de este trabajo.

La inmunidad conseguida con estas vacunas no es inferior a la de las vacunas inyectables; prácticamente puede considerarse que dura un año.

Su aplicación no tiene ninguna contraindicación, ni de edad, ni de enfermedades distintas, ni siquiera en los estados de incubación de las mismas infecciones contra las que se emplea; en este caso, aunque no puede abortarla completamente, suele darle una forma más benigna. No presentan ninguna reacción, y durante su empleo no es necesario ningún régimen especial.

La inmunidad así obtenida aparece ordinariamente de un modo más rápido que con las vacunas inyectables. En la mayoría de los casos puede considerarse definitivamente adquirida durante el curso de la primera semana que sigue a la vacunación. Pero no debe perderse de vista que hay sujetos, muy raros por cierto (el 1 por 1.000), refractarios a toda inmunización cualquiera que sea el método empleado.

El modo de empleo es muy sencillo. El individuo en ayunas ingiere una píldora de *bilis* y un cuarto de hora después una *pastillavacuna*. Y no se toma ningún alimento durante una hora.

A los dos días se repite esta operación, y una tercera y última vez dos días después. El médico debe presenciar las tomas para asegurarse que las pastillas han sido ingeridas.

En caso de necesidad pueden efectuarse las vacunaciones simultáneas contra la fiebre tifoidea, la disentería y el cólera. Estas pueden hacerse en cualquier época del año y en el orden que se desee; pero se debe empezar por vacunar contra aquella enfermedad cuyo contagio sea más probable. Si no se temiera ninguno conviene empezar por la vacunación antitífica, luego la antidisentérica (que no necesita el concurso de la bilis) y si por último la anticolérica. Si es posible, intercalar algunos días entre estas diferentes vacunaciones, que no presentan ningún inconveniente.



## ESTADISTICAS

El primer médico que fué bastante decidido para romper una lanza en favor de las *enterovacunas* fué el doctor Vaillant, Inspector Departamental del Paso de Calais, en Francia. En las regiones devastadas en 1921 hizo una serie de vacunaciones comparativas, unas con la T. A. B. de Vincent y otras con la enterovacuna biliada de Besredka; sobre una población de 2.059 habitantes 1.236 fueron inmunizados por la vacuna de Besredka, 175 por la vacuna inyectable de Vincent y 650 sujetos rehusaron toda vacunación. Los resultados son los siguientes: Entre los no vacunados, 7'70, 7'7 por 100 contrajeron la fiebre tifoidea. Entre los vacunados por vía subcutánea, el 2'3 por 100, y entre los vacunados por vía bucal con las enterovacunas biliadas sólo el 0'17 por 100.

Thierry y Bienert nos han dado los resultados de la epidemia de Valenciennes sobrevenida en 1923; de 34.000 habitantes hubo 63 casos de fiebre tifoidea y 2 muertos. Fueron absorbidas alrededor de 1.200 bilivacunas, pero es difícil el atribuirles la desaparición de la epidemia más bien que a otras medidas de profilaxia, como la javelización de las aguas de bebida, etc.

En abril de 1923 entre los alumnos de la Escuela Militar de Flèche, en Francia, hubo 43 casos de fiebre tifoidea en diez días. Los alumnos que fueron juzgados fuera de estado de recibir las inyecciones T. A. B. tomaron las enterovacunas. Hubo 253 vacunados hipodérmicamente y 268 por la boca con las bilivacunas. Entre los primeros hubo aún diez casos nuevos y entre ellos el último veinte días luego de la vacunación. Entre los bilivacunados la epidemia cesó a los once días y no estuvieron enfermos más que 5 alumnos, entre los cuales la evolución de la fiebre tifoidea fué muy benigna.

Desde hace diez años la vacunación por *vía bucal* por el método de Besredka gana terreno cada día. Se puede calcular, sin ninguna exageración, que más de *tres millones de individuos* han sido vacunados contra la tifo-paratifoidea, la disentería bacilar y el cólera por las enterovacunas biliadas.

Desde 1921 a 1932 varios gobiernos han practicado la bilivacunación en masa y bajo la inspección oficial y muy a menudo comparándola con la inmunización por vía subcutánea. Los servicios sanitarios de Polonia han inmunizado 60.000 sujetos. Los del Brasil, 63.000. Los de Italia, en Milán, 94.662 individuos, los de Manchuria, 4.000.

En todas partes ha podido comprobarse, ya sea por comparación directa o por estadísticas repartidas en varios años, que los efectos de la enterovacuna biliada son exactamente los mismos que los de las vacunas antitíficas inyectables.

El profesor Ynooey, en el Japón, publica las observaciones de las vacu-

naciones por la bilivacuna en 9.239 personas. El dice que la inmunización por vía bucal es superior al método de inyección subcutánea no sólo por su eficacia, sino porque no presenta ninguna reacción.

Las experiencias de los doctores Toyoda y Futaki en China se hicieron sobre 4.000 sujetos inmunizados por la bilivacuna antitifo-paratifoidea en Dairen; los autores dicen haber comprobado que el método de Besredka no presenta ninguna reacción molesta y añaden: «Los resultados son incomparablemente superiores a los obtenidos en nuestro país.»

He aquí algunas *estadísticas de epidemias de disenteria*, escogidas entre otras muchas:

Primero. En la epidemia que se declaró en la guarnición de Versalles en el mes de julio de 1923, Anglade publicó los detalles de esta epidemia, cuyo resumen es el siguiente: En un efectivo de 1.132 hombres fueron vacunados 546 y no vacunados 586 hombres; entre los vacunados hubo 42 enfermos, o sea un 7'6 por 100. Entre los no vacunados hubo 235 enfermos, o sea un 40 por 100.

Segundo. De la Memoria de la Comisión de Epidemias de la «Sociedad de Naciones» sacamos los resultados obtenidos en la vacunación antidisentérica por vía bucal que bajo sus auspicios se realizó en la epidemia que se declaró entre los refugiados griegos en mayo de 1923. Entre los 700 griegos recogidos en la Isla de Hydra se habían registrado 22 casos de disenteria, con tres muertos. Se procedió a la vacunación de todos los refugiados y en seguida cesó la epidemia, sin que se tuviera que señalar ningún otro caso.

En los meses de agosto y septiembre se declaró otra epidemia de disenteria en el campo de Kokinia, donde se habían concentrado 4.800 refugiados y donde había más de 400 atacados, con 50 muertos en el momento en que se empezó a vacunar. La epidemia tenía todos los caracteres de gravedad. Se prescribió la vacunación por *vía bucal*, pero esta vacunación no se aplicó más que a los 2/3 de la población y el 1/3 debía servir como testigo, como si se tratara de una experiencia de laboratorio. Inmediatamente luego de la vacunación la epidemia cesó en el lote de los vacunados. En los no vacunados continuó haciendo víctimas, y entre ellos hubo aún 194 casos.

Y por último, aunque sean muy resumidas, he aquí algunas *estadísticas de epidemias de cólera*: La primera inmunización por vía bucal contra el cólera fué hecha bajo la inspección oficial en los establecimientos franceses de la India en diciembre de 1925 sobre una población de 119.911 habitantes, en Pondichry; entre los no vacunados la mortalidad fué de 0'6 por 100 y entre los bilivacunados 0'038 por 100 (dos personas) y estas dos muertes deben de ser atribuidas a que los sujetos vacunados lo fueron en el período de incubación de la enfermedad.



## CONTRIBUCION AL ESTUDIO DE LA VACUNACION POR VIA BUCAL

En octubre de 1927 el Comunicado de la Sociedad de Naciones publicó la estadística siguiente :

Primero. Sobre 4.982 vacunados por vía bucal hubo 18 casos de cólera, es decir, el 0'36 por 100.

Sobre 11.004 *no vacunados* hubo 222 casos de cólera, es decir, 2'02 por 100.

Segundo. Sobre 8.485 vacunados por *vía subcutánea* hubo 31 casos de cólera (0'37 por 100).

Estos resultados nos demuestran :

Primero. *Que la vía bucal es tan eficaz como la vía subcutánea.*

Segundo. Que el número de casos de cólera entre los vacunados fué cinco veces menor que entre los no vacunados.

### CONCLUSIONES

Las grandes ventajas que tienen las *enterovacunas biliadas* pueden resumirse así :

Primero. No hace falta ningún examen médico antes de practicar la vacunación porque ésta no tiene ninguna contraindicación.

Segundo. La *enterovacuna* se toma tan fácilmente como cualquier otro comprimido. Puede ser tomado sea cual fuere la edad del individuo.

Tercero. No produce reacción de ninguna especie ; el sujeto vacunado puede acudir inmediatamente a sus ocupaciones habituales, ventaja apreciable en campaña.

Cuarta. En las vacunaciones colectivas no se necesita ningún personal especializado ; sólo es necesario asegurarse que los comprimidos han sido tragados.

Quinta. La aparición de la inmunidad es muy rápida y aparece algunos días después de la absorción del tercer comprimido.

Sexta. Con este método es de gran facilidad vacunar muy rápidamente poblaciones enteras.

Séptima. La conservación de la vacuna es prácticamente ilimitada, lo que permite al farmacéutico tenerlas en depósito sin temor a que se deterioren.

### BIBLIOGRAFIA

Besredka.—*La vacunación contra la disenteria por vía bucal.* Tomo CCCXLII, 1918, página 242, C. R. de la Academia de Ciencias.

Besredka.—*La fiebre paratifoidea B. experimental. Del mecanismo de la inmunidad en la paratifoidea B.* Tomo CCCXLII, pág. 218, C. R. de la Academia de Ciencias.

Besredka.—*De la vacunación por vía bucal.* Tomo CCCXLIII, 1919, pág. 1.338.

Besredka.—*De la vacunación contra los estados tifoideos por vía bucal.* Tomo CCCXLIII, 30 junio, C. R. de la Academia de Ciencias.

Besredka.—*Del mecanismo de la infección disentérica.*—*Anales del Instituto Pasteur,* mayo 1919.

- Besredka.—*Vacunación contra la disentería por vía bucal. Naturaleza de la inmunidad antidisentérica.*—*Anales del Instituto Pasteur*, mayo 1919.
- Besredka.—*La vacunación contra los estados tifoideos por vía bucal.*—*C. R. de la Academia de Ciencias*, 30 de junio 1919.
- Besredka.—*Reproducción de las infecciones paratíficas y tíficas. Sensibilización por medio de la bilis.*—*Anales del Instituto Pasteur*, agosto 1919.
- Besredka.—*De la vacunación contra los estados tíficos por vía bucal.*—*Anales del Instituto Pasteur*, diciembre 1919.
- Besredka.—*Infección e inmunización por vía bucal contra la disentería y los estados tifoideos.*—*Boletín del Instituto Pasteur*, 29 febrero.
- Besredka.—*Infección y vacunación por vía traqueal.*—*Anales del Instituto Pasteur*, junio 1920.
- Besredka.—*Vacunación por vía cutánea. Carbucló.*—*Anales del Instituto Pasteur*, junio 1921.
- Besredka.—*La vacunación antitífica por vía bucal.*—*Revista medical francesa*, noviembre 1921.
- Besredka.—*La vacunación contra el cólera.*—*La Medicina*, núm. 3, diciembre 1921.
- Besredka.—*De la vacunación contra el cólera.*—*Boletín del Instituto Pasteur*, número 1 y 2, 15 y 30 enero de 1922.
- Besredka.—*Vacunación por vía bucal.*—*Paris Médical*, 3 junio 1922.
- Besredka.—*Inmunización general por la inmunización local.*—*Boletín del Instituto Pasteur*, 15 y 30 julio 1922.
- Besredka.—*Vacunación por vía bucal.*—*Journal de Pharmacia y de Química*, número 5, 1.º septiembre 1922.
- Besredka.—*De la vacunación local.*—*Paris Médical*, diciembre 1922.
- Besredka.—*La experiencia de la flèche.*—*C. R. de la Sociedad de Biología*, 7 julio 1923.
- Besredka.—*De la inmunidad local.*—*Boletín del Instituto Pasteur*, 31 marzo y 15 abril de 1934.
- Besredka y Bassches.—*De los virus sensibilizados. Vacunación antiparatífica B.*—*Anales del Instituto Pasteur*, 1918, pág. 193.
- Besredka y Golovanoff.—*De la vacunación anticólerica. Estudios sobre la inmunidad local.*—*C. R. de la Sociedad Biológica*, 10 noviembre 1923.
- Besredka y Golovanoff.—*Estudio sobre la inmunidad en las enfermedades infecciosas.*—*Masson et Cie.*, París, 1928.
- Besredka y Golovanoff.—*Principios de la Bacterioterapia intestinal específica y no específica.*—*Prensa Medical*, núm. 19 y 24.
- Besredka y Golovanoff.—*De la vacunación antitífica «per os». Bases experimentales.* *Les Feuilles Médicaux*, marzo 1933.
- Fernando Daudy.—*De la inmunización por vía gastrointestinal. Contra el cólera, la disentería y las infecciones tifoideas.*
- Calmette.—*Las vacunaciones microbianas por vía bucal.*—*A. I. P.*, octubre 1923, página 900.
- Combe.—*La vacunación antitífica.*—*Revista de higiene y policía sanitaria*, 1911, página 766.
- Courmont y Rochaix.—*La inmunización por vía intestinal. Vacunación antitífica.*—*C. R. A. S.*, 20 marzo 1911, pág. 797.
- Stephane Epstein.—*La inmunidad local en la terapéutica.* París, 1933.