MINISTERIO DE LA GOBERNACION

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SECCION DE PUERICULTURA, MATERNOLOGIA E HIGIENE ESCOLAR

ESCUELA PROVINCIAL DE PUERICULTURA DE MALAGA
Director: Dr. SALVADOR MARINA

ESTUDIO DE LA INMUNIDAD DIFTÉRICA EN MALAGA

POR EL DOCTOR

CALIXTO RUIZ-ZORRILLA ENRIQUEZ
ALUMNO-BECARIO

PUBLICACIONES "AL SERVICIO DE ESPAÑA Y DEL NIÑO ESPAÑOL"

NUMERO 99

MAYO 1946

ESTUDIO DE LA INMUNIDAD DIFTÉRICA EN MALAGA

POR EL DOCTOR

CALIXTO RUIZ-ZORRILLA ENRIQUEZ
Alumno-becario

ESTADO ACTUAL DE NUESTROS CONOCIMIENTOS SOBRE LA INFECCIÓN DIFTÉRICA

Desde el descubrimiento de E. Boering y Wernike, en 1892, del suero antidiftérico, que Roux, dos años más tarde, sistematizó poniéndolo al alcance de todos, fué consideración general creer que el problema diftérico había desaparecido completamente, al quedar resuelto en forma eficiente su tratamiento. A esta euforia general, hubo que agregar en el año 1906 el descubrimiento de Park, que consigue la antitoxina diftérica a elevado título de concentración.

Después de estos descubrimientos, fué creencia general que la difteria llevaba camino de desaparecr, como entidad epidémica importante, y que ya no era preciso tomar medidas especiales contra esta temible infección. Los años y, sobre todo los nuevos conocimientos de esta materia, han ido imponiendo un criterio de cordura, y hoy no tenemos más remedio que pensar que son muchos los niños que en la actualidad pagan su tributo a la muerte víctimas de la difteria.

El primero que dió esta voz de alarma fué De Rudder, quien

indicó que junto a una disminución general del poder virulento del bacilo diftérico, en algunos casos se observaba una reacción en sentido inverso, sufriendo una exaltación de su virulencia, debida algunas veces a las asociaciones microbianas, hecho extremadamente frecuente; otras veces era una disminución de la resistencia orgánica de aquellos individuos que lo albergaban en su organismo como saprofito, o bien de aquellos que eran víctimas de un contagio. El hecho real es que, en determinados casos, se acusa una infección latente en la actualidad, que de vez en cuando produce formas graves que ponen en peligro la vida

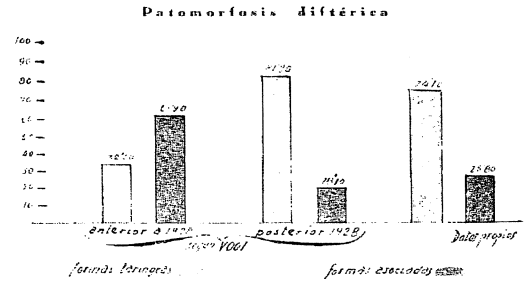
De Rudder estudia las características epidemiológicas y afirma que esta infección se deja influenciar poco por las mejores condiciones de la Higiene, y describe los brotes epidémicos, que adquieren cierta periodicidad, que clasifica de dos tipos: una anual con la cúspide invernal, que citan todos los tratadistas clásicos, y otra cúspide a intervalos de varios años y que adquiere una mayor densidad patógena, cada diez a quince años.

Para Vogt, en la actualidad nos encontramos en plena onda ascendente de uno de estos brotes, y cuya principal característica parece ser un predominio de la sintomatología laríngea, cardíaca y nerviosa, sobre las clásicas formas de predominio faríngeo, con sus secuelas de Crup, tan frecuentes hace unos años, y que hoy se observan excepcionalmente. Para los citados autores, la desaparición de la sintomatología faríngea no es debida a los tratamientos, casi siempre precoces, que hoy se instituyen, sino a ciertos caracteres epidémicos, que está transformando la sintomatología clásica, y que Vogt denomina «patomorfosis». Cambios que Meyer no cree sólo privativos de la sintomatología, sino que cree también encontrar un cambio notable en las edades en que es más frecuente, pues de padecerse con más frecuencia de los dos a los cinco años, según leíamos en todos los Tratados y nos confirmaba nuestra experiencia clínica, ahora parece ser que esta mayor frecuencia se ha retrasado, y son los niños en edad escolar los que más la padecen.

Vogt, intenta explicar la patomorfosis de la difteria con dos hipótesis a cada cual menos consistente: una, la variabilidad del

genio epidémico, que nada dice ni explica, y la otra, en un cambio de la receptibilidad orgánica.

Más razonables son las consecuencias derivadas de los trabajos de Andersen, Happol, Mac Leod y Thomson, que clasifican a los bacilos diftéricos en tres tipos diferentes, teniendo como base



GRÁFICA NÚM. 1

las distintas características de comportarse el bacilo en los caldos de cultivo, pues unos hacen las colonias grandes, rugosas, de tendencia proliferativa, tipo al que denominan I. Otras colonias son finas, brillantes, de bordes lisos, y la denominan tipo II; y otras, muy finas, superficiales, que llaman de tipo III

Para Schirrt, la clasificación habría de fundarse en los ácidos formados a expensas de la glucosa y sacarosa de los medios de cultivo. Clasificación que fácilmente se comprende esté aún plagada de grandes errores.

Andersen ha estudiado las características individuales de estos distintos tipos, y afirma que los casos de difteria provocados por el tipo I se caracterizan por la alta mortalidad que produce, mientras que los otros sólo producirían infecciones más leves, por lo que denomina a este tipo I «gravis». Otros autores creen encontrar en el tipo II (por lo que le han denominado «mitis») formas también graves.

Mucho puede esperarse de esta nueva orientación bacteriológica de la difteria, ya que en la actualidad se intenta por las Escuelas americanas diferenciar asimismo las distintas toxinas que corresponden a cada tipo, predominando en el tipo II («mitis») una exotoxina con marcado predominio del factor A, cuya característica es ser fácilmente fijada por la antitoxina; mientras que la de tipo I («gravis») no se deja fijar por ella. Para Ramos, mientras no se obtenga la antitoxina anti-B, se seguirán muriendo niños de difterias malignas, en los que los sueros han de fracasar.

Difteria maligna.—Caracteres

Influencia de las asociaciones microbianas en la gravedad de la difteria.—Durante mucho tiempo, y por los más eminentes pediatras y bacteriólogos, se ha considerado a las asociaciones microbianas, y especialmente al estreptococo hemolítico, un importante papel en la aparición de formas graves. Szirnai, Bormman, Hottinger, Finskelstein y Baginski encontraron el estreptococo hemolítico asociado al bacilo diftérico, unas veces en las placas y otras en la sangre de estos enfermos. Hoy se concede menos valor a estas asociaciones microbianas debido a que casi nunca se asociaba al cuadro diftérico la sintomatología típica del estreptococo hemolítico, ni las formas erisipelatosas ni las flemonosas, acompañadas de escalofríos e hipertrofia esplénica. Su presencia es lógica y natural en los medios faríngeos, puesto que allí viven muchas veces como saprofito.

Caracteres propios de malignidad.—Para Vogt, hay que buscarlo en un poder invasor del germen, debido a su tipo, al que pertenezca, con un aumento de su toxicidad, con inhibición edematosa de las mucosas y de los ganglios cervicales, que puede llegar hasta la necrosis. En otras ocasiones, es una afinidad especial de alguno de los nuevos tipos de gérmenes descritos, por el Centro vasomotor, como han pretendido demostrar Romberg, Pasler, Bruhns, Muller y otros.

Para Gobttlieb, esta especial afinidad sería, no para el centro

vasomotor, sino para el corazón, cuyo miocardio de la región ventricular sufriría una lesión específica; hecho que comprueba Gukelberger en distintas biopsias. Para Friedmann, el origen de las alteraciones circulatorias residiría en una alteración de los nervios vasomotores periféricos, que originaría una parálisis vasomotora con los consiguientes trastornos circulatorios. Para el citado autor, las alteraciones miocardíticas serían posteriores y las responsables siempre de la muerte súbita del período de convalecencia. Anderssen ha estudiado el electrocardiograma de estas formas diftéricas, y aun cuando las curvas obtenidas han tenido pocas características diferenciales, ha creído encontrar un rasgo común en una alteración de la conducción aurículoventricular o intraventricular, y que la onda T adquiere carácter negativo en la primera y segunda derivación, mucho antes de presentarse las alteraciones de la conductibilidad interventricular. Lo que confirmaría la teoría sustentada por Gukerberger.

Carrier encontró en distintas biopsias alteraciones de las glándulas suprarrenales, caracterizadas por hemorragias puntiformes, lo que le ha permitido a Diekhoff afirmar que, si bien estas hemorragias puntiformes no son específicas, sí lo es la alteración del parenquima glandular, y que interpretando ciertos síntomas característicos de las formas malignas de la difteria, tales como el grave agotamiento, la palidez, la hipotensión y la tendencia al embriamiento de estos enfermos, son propios de las alteraciones de la corteza suprarrenal; por lo que Bauberger preconiza el empleo de corticina asociado al ácido ascórbico. Efectos que Dieckfhoff niega y cuyos efectos beneficiosos los atribuye exclusivamente a la acción antihemorrágica de la vitamina C, la cual, administrada desde el principio, evitaría las hemorragias puntiformes antes descritas, y que, una vez presentada, daría origen a las denominadas por Vogt formas de difteria gravísima.

Otra de las alteraciones que pudiéramos denominar específicas de la difteria, son las clásicas parálisis diftéricas. Mucho más importantes por su frecuencia que por la gravedad que encierran. Rolleston, revisando 23.300 casos de difteria, ha encontrado complicaciones de este tipo en el 20,70 por 100 de los casos, la ma-

yor parte de alteraciones en la inervación del velo del paladar, siguiéndole en frecuencia las parálisis de los músculos de deglución. Para el citado autor, la aplicación en los primeros momentos del suero, en cantidades convenientes, disminuye esta temida complicación, pero no la hace desaparecer por completo, pues en su extensa casuística le ha dado un porcentaje del 3,60 por 100 de enfermos, que a pesar de ser tratados correctamente desde las primeras horas, tuvieron parálisis, porcentaje que eleva al 27 por 100, cuando la aplicación del suero fué posterior a las veinticuatro horas de iniciada la enfermedad.

Para Zischinki, la mortalidad diftérica se eleva al 43,40 por 100 de los casos, cuando en el enfermo se presenta un solo síntoma característico de malignidad, aun cuando el suero sea aplicado desde los primeros momentos con toda corrección. En idénticas circunstancias, Hottinger obtiene, en su extensa casuística, una mortalidad del 35,20 por 100, y que Goebel, de la Clínica Pediátrica de Dusseldorff, eleva al 70 por 100 cuando la aplicación correcta del suero se ha hecho en las primeras horas de enfermedad, y que eleva al 77 por 100 cuando se ha hecho después de las veinticuatro primeras horas.

Estadísticas que han de hacernos reflexionar sobre la impotencia de nuestros medios terapéuticos y, sobre todo, del suero antidiftérico específico.

Recojo de mi casuística personal un caso de difteria maligna, que dejó en mi ánimo una penosa impresión por la extremada virulencia y la rapidez de su evolución.

Niña A. B., de once años, sin antecedentes dignos de mención. Al llegar a casa a comer, procedente del colegio, donde había pasado la mañana, afonía y fiebre. Es llamado el médico de cabecera y diagnostica, en las primeras horas de la tarde, una angina, probablemente diftérica, aplicándose seguidamente 10.000 U. A. Las extensiones practicadas confirman el diagnóstico y aplicación consiguiente de otras dos ampollas por vía intramuscular. En las primeras horas de la noche se agrava en su estado general, siendo vista nuevamente por el médico de la familia, que repite la misma dosis de pocas horas antes y requiere mi presencia en consulta, a la que asisto poco antes de media noche. Encontrándome con una enfermita en

gran estado tóxico, acentuada palidez, pulso filiforme y temperatura rectal de 37°, aproximadamente, edema e infarto de los ganglios cervicales. Amigdalas, úvula y cavum cubierto de extensas placas negruzcas, que sangraban con gran facilidad. En orina, indicios de albúmina. Leucocitosis de 20.000, con neutrofilia de 72. Nueva aplicación de suero por vía intravenosa e intramuscular, en cantidad de 10.000 por cada vía; tónicos cardíacos y vaculares mientras se preparaba una transfusión, que no dió tiempo a efectuarse, por fallecimiento en las primeras horas de la madrugada, en pleno colapso periférico.

Casos semejantes tenemos todos los pediatras en nuestras casuísticas, y en nuestro ánimo tenemos siempre un santo temor a la difteria, por la impotencia en que nos encontramos ante estos casos de malignidad, en que fallan todos los medios terapéuticos habituales, y muy especialmente el suero específico. Hemos de reconocer que en Málaga no son muy frecuentes los casos de difteria maligna, al igual que ocurre con la escarlatina, debido, indudablemente, a una inmunidad adquirida hereditaria de los habitantes del núcleo urbano. Pero, de todas las formas, es preciso prestar cada vez una mayor atención a la profilaxis antidiftérica, no sólo luchando contra los portadores del germen en aquellos pocos casos en que sean descubiertos, sino consiguiendo una inmunización activa, eficaz, del mayor número posible de niños.

Profilaxis diftérica. Estado actual

Al valorar la importancia que tiene el aislamiento del enfermo, no hemos de olvidar a las personas que con él conviven o le cuidan; según Bogt, el 80 por 100 de las personas que le rodean son portadores de gérmenes, y a un 5 por 100 eleva el número de portadores de gérmenes diftéricos, en una población de mediano gemio epidémico. Para Kaisser y Lode, que han estudiado el número de portadores en un Grupo escolar de Linz, afirman que, si bien en un momento dado el número de portadores no era elevado, en un espacio de dos años raro fué el niño que se vió libre de tener bacilos diftéricos, aun cuando no padecieran

la enfermedad. Trabajos recientes de Kisskalt nos demuestran que no sólo los seres humanos pueden ser portadores, sino ciertos animales domésticos, tales como las vacas, caballos y perros, que han convivido en medios diftéricos, pueden hacerse portadores de gérmenes.

Estos portadores son a los que hemos de hacer responsables de gran número de brotes epidémicos; a nadie se le oculta las dificultades que en la práctica encierra esta lucha. Por eso hemos de fijar nuestra atención y orientar nuestros esfuerzos en conseguir una inmunización activa de todos aquellos que sean receptibles.

A Von E. Boering se debe la idea de conseguir esta inmunización, para lo que empleó cantidades prudentemente dosificadas de toxina diftérica. Los grandes peligros que encierra este procedimiento le impidieron llevarla a la práctica, y todo quedó limitado a un experimento más de laboratorio.

Smith ideó la asociación toxina-antitoxina al objeto de evitar los peligros de la fórmula de Boering, siendo el americano Park el primero que obtuvo utilidad práctica. Haciendo distintas mezclas de toxina-antitoxina, que denominaron «hiponeutralizadas», «neutras» e «hiperneutralizadas», según hubiera en ellas predominio de toxinas o antitoxinas. Preparados que tenían el rasgo común de su fácil disociación y que, por lo tanto, lo mismo podían producir una inmunidad que ocasionar accidentes tóxicos. Disociación que se producía en muchos casos por una simple variación térmica o un cambio de la dilución, como afirma Stenny, o por las mismas sustancias conservadoras (formol, yoduro sódico), como le sucedió a Smith.

El paso definitivo fué dado por Ramon, quien estudiando el fenómeno de floculación, consiguió una mezcla toxina-antitoxina diftérica, mezclando un caldo fresco de cultivo diftérico con suero recién obtenido de caballo. Esta mezcla tuvo en sí una gran ventaja al ser inyectada y formar en los tejidos un depósito insoluble, y en los que se efectuaba una lenta disociación que llegaba a producir una inmunización activa a los cuatro meses, aproximadamente, de ser inyectada. Independientemente de su lenti-

tud, tenía el inconveniente de dejar al individuo sensibilizado a las albúminas del caballo, inconveniente que Boering soslayó, empleando suero de buey, y Park y Smith el suero de cabra.

Fundados en la técnica que empleó Lowenstein en 1908 para conseguir la atoxicidad de la toxina antitetánica, para lo que utilizaba una mezcla de formaldehido; Glenny, en 1921, lo empleó con la toxina diftérica, teniendo la gloria Ramon de perfeccionar el procedimiento en el año 1923 y obtener casi libre de impurezas un toxoide irreversible, termoestable, de fácil conservación y mucha duración (unos siete años), y que se conoce con el nombre de anatoxina diftérica o anatoxina de Ramon. Sus principales características, a más de las apuntadas anteriormente, son: su inocuidad y su alto poder inmunizante, que le hace apto para ser manejado con profusión y facilidad. Hechos que fueron dados a conocer con su famosa publicación «Sur le pouvoir floculant et sur les propiétés immunisants d'une toxine diftérique rendue anatoxique (anatoxine)».

Se ha observado, y en buen número de casos, una reacción local y general propias de las albúminas bacterianas y que desaparecen calentando la anatoxina a 75°. Ha sido motivo de gran discusión la denominada fase negativa, que Prigge ha estudiado detenidamente y que se produce, principalmente, cuando se han empleado dosis demasiado grandes. Para Wolfeil, Prigge, y en España, Sancho Martínez, no creen que esa fase negativa, con aumento de sensibilidad a las toxinas diféricas, pueda tener repercusiones clínicas.

Indudablemente, éste es el método de elección, que en 1931 fué sancionado por el Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones, reunida en Londres en 1931 bajo la presidencia de Madsen, la cual reconoce su innocuidad, su eficacia, aconsejándola. Tras ellos, Alemania, Italia e Inglaterra la hacen obligatoria. En España toma el mismo carácter en fecha reciente.

Tipos de vacunas antidiftéricas empleados.—La anatoxina simple de Ramón. De 25, 30 unidades de floculación por centímetro cúbico, y que se administra en dosis de 1 y 2 c. c., con interva-

los de un mes, y que a los seis meses debe administrarse otra nueva inyección.

La anatoxina, de alto poder de floculación (80 U. F.), con adición de un hidrato alumínico en estado coloidal, y que para Prigge, su preparador, es de un alto poder inmunizante. Habiéndose considerado por algún tiempo que la dosis única de 1 c. c. sería suficiente para producir la inmunidad en un elevado porcentaje, y cuyos resultados están actualmente en revisión, como después veremos.

Reacción de Schick

Schick, discípulo de Pirquet, dió a conocer en 1913 su reacción, fundada en que si «in vitro» una cantidad determinada de toxina era neutralizada por una mezcla de antitoxina de determinada riqueza, «in vivo» debía de ocurrir lo mismo.

Consiste la reacción en introducir intradérmicamente una dilución de toxina al 1 por 1.000 y en cantidad de una décima de centímetro cúbico, a fin de que la cantidad administrada sea 1/50 de la dosis mortal de un conejo de 250 gramos, cantidad que Schick calculó en 5 milésimas.

A las veinticuatro-cuarenta y ocho horas prodúcese una reacción local con infiltrado papuloso, que persiste de seis a ocho días, existiendo una ligera descamación y dejando, en algunos casos, una ligera pigmentación en el punto de la inoculación.

Simultáneamente, y en el otro brazo, se debe hacer siempre una reacción testigo, practicada con toxina diftérica a la misma dilución, y a la que previamente se ha calentado a 75°, durante cinco minutos, a fin de desensibilizarla.

Nosotros, en nuestros trabajos, hemos empleado la toxina de los Laboratorios Llorente, de todos conocida.

Reh, en 1935, dió a conocer una modificación de la reacción de Schick, que consiste en emplear una toxina de fuerte valor antigénico, mediante una cutirreacción (movimiento de barrena con el escarificador). La cual, independientemente de su facilidad de

empleo, carece de ventajas sobre el Schick, y, desde luego, puede afirmarse, desde los trabajos de Tron y Torelli, que no es tan sensible

La reacción de Reh ha sido modificada por Nelis y Vandenhouten, que efectúan una escarificación lineal, con lo cual obtienen una concordancia con el Schik de un 95 por 100 de los casos.

Esta menor sensibilidad ha hecho siga considerándose a la reacción de Schick como más apropiada.

Valor de la reacción de Schick.—Para los que piensan que padecer o no la difteria depende principalmente de la existencia o no en el suero sanguíneo de antitoxina diftérica en cantidad suficiente, la reacción Schick tiene un indudable valor, muy superior, prácticamente, al proceder de Rommer, de valoración del poder antitóxico del suero, de muy difícil técnica, por cuya causa siempre ha de quedar relegado a contadas clínicas, que cuenten con laboratorios *ad hoc*.

Para Rommer, el poder inmunitorio del suero es muy variable, y sólo en los casos en que el valor antitóxico sea superior a 1/30 U. A., tiene realidad clínica, pues con cifras menores la enfermedad puede producirse.

Mucho se ha discutido sobre el paralelismo que pueda existir entre la reacción de Schick y los valores antitóxicos obtenidos con el proceder de Rommer. Repasando toda la rica literatura que hay sobre este tema, observamos las opiniones más dispares Para Rommer no existe paralelismo, y el 1/30 de U. A. del límite de inmunidad no es real para el Schick, el cual puede acusar negatividad con sólo 1/20 U. A. Para Gellog, el Schick no expresa realmente el valor antitóxico del suero sanguíneo, sino el valor antitóxico de la piel. En idéntico criterio abundan Carter, Bakkel y el mismo Rommer.

No obstante estos detractores, la reacción Schick es admitida por todas las Escuelas, pues si bien teóricamente pueden ponerse inconvenientes a su exactitud, las estadísticas de Vincent y Zoeller nos dicen que de 1.472 Schick negativos, solamente 4 padecieron difteria, y en la estadística de Park, de 60.000 Schick negativos, enfermaron únicamente cuatro. Tan importantes aporta-

ciones nos hacen pensar que esas mismas excepciones son una confirmación a la regla general. Idéntico valor tienen las aportaciones de Marshall, que a cuatro niños Schick negativos los introdujo en su garganta bacilos diftéricos virulentos, no enfermando ninguno, mientras que los cuatro Schick positivos enfermaron.

Zoeller concede gran estabilidad al Schick negativo, afirmando que sólo excepcionalmente puede hacerse positivo en el curso de la vida, así como que la intensidad de la reacción positiva está en razón directa de la sensibilidad para la difteria.

Una de las mayores dificultades de la reacción de Schick es la interpretación de los distintos tipos de reacciones positivas. Aparecen las primeras manifestaciones a las veinticuatro horas, y se caracterizan por una pápula enrojecida, de contornos precisos, del tamaño de una lenteja, y que adquiere un máximo de exuberancia a los tres días, palideciendo y desapareciendo del sexto al octavo día, persistiendo en algunas ocasiones una ligera coloración amarillenta. Algunas veces, alrededor de esta pápula se forma un halo, más pálido que el núcleo central, de quien está bien delimitado, no así en el borde periférico, que está difuminado, y otra tercera forma, de las mismas características del anterior, pero con un halo de 2 a 3 cms. de extensión. En nuestra casuística no hemos encontrado ningún caso de los que describe Tapia, de necrosis central con intensa reacción periférica.

Para conseguir una perfecta interpretación de la reacción de Schick, es preciso conocer las denominadas «reacción de Park» y el «Schick frustrado», descrito por Ramos. El primero consiste en la aparición de pápula en los dos brazos. Nosotros hemos interpretado como negativas todas las pequeñas reacciones que desaparecen simultáneamente en los dos brazos, antes de las cuarenta y ocho horas, y como positivas, cuando persistía más días la del lado de la toxina diluída que la del lado donde se había puesto la toxina calentada a 75°. Es indudable que en el primer caso se trata de una simple reacción proteínica.

El «Schick frustrado» de Ramos no es más que una pequeña papulita, que aparece a las pocas horas, desapareciendo antes de las veinticuatro horas sin dejar señal. Para Tapia, Morales y San-

cho, se la debe considerar como positiva débil. Nosotros la consideramos como negativa, por tratarse exclusivamente de una reacción proteínica, mientras que cuando desaparezca antes la testigo y persista, aun cuando sea muy pocas horas, la otra, entonces debe considerársela como positiva débil.

Estado de inmunidad para la difteria en Málaga

He practicado sistemáticamente la reacción de Schick en los niños asistidos en el Centro de Alimentación Infantil núm. 1 de esta capital, en los niños del Comedor de Madres Lactantes y en los párvulos del Colegio del Ave María, con un total de 1.237 reacciones de Schick, de las que solamente fueron anotadas 1.128 reacciones, que son las que figuran en nuestra casuística. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Reacción de Schick positiva	432	el 38,23 %
Reacción de Schick negativa	696	el 61,77 %

Consideramos interesante conocer la curva proporcional de positividades conseguidas desde los primeros días de la vida hasta el año, y desde esa edad hasta los diez.

Obsérvese que iniciamos nuestros estudios desde los primeros días de la vida y que obtenemos una curva que se inicia en el primer mes con 11,25 por 100 de positividades, que ascienden rápidamente hasta el 46,20 por 100 en el segundo y a un 51,10 por 100 en el tercero, llegando al acmé al cuarto mes con 68 por 100, de cuya cifra se inicia un descenso del 52 por 100 en el quinto, y que con muy ligeras variantes se estabiliza hasta el final del primer año, que obtenemos un 56 por 100 de positividades.

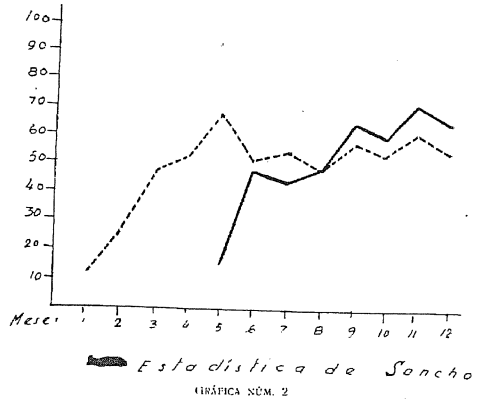
En el anterior estado represento, como dato comparativo, los obtenidos de la monografía de Sancho Martínez, *Difteria*, datos estadísticos que coinciden fundamentalmente con las cifras estadísticas de Romel y Vogt. En las que llegan a un máximum

de positividades al undécimo mes, cifras similares en un todo a las nuestras del quinto mes.

La explicación de estas diferencias la hago por lo que denomino «precocidad» del ambiente diftérico, debida a que quizá nin-

Reacción de Schick en menores de un año

Curva obtenida de positividades referidas en tanto por ciento y edades



GRÁFICA NÚM. 2

gún pediatra de los que han estudiado la receptibilidad del niño a la difteria, trabajen un medio social tan bajo y miserable como al que pertenecen los niños que asisten al Centro de Alimentación Infantil núm. 1 de esta capital, y entre los cuales he obtenido la mayor parte de los datos que sirven de base a este trabajo.

De la clasificación hecha por las enfermeras visitadoras del citado Centro, se ve que de 1.054 viviendas visitadas, sólo 90 de ellas son higiénicas y con un ambiente favorable. En 457 conviven, en pleno hacinamiento, cinco o más personas. En 155 pre-

domina la desidia familiar; en 240, el ajuar es insuficiente, y en el resto, cerca de un centenar, los niños viven en un ambiente infeccioso.

En estas condiciones no es nada extraño la convivencia con portadores de gérmenes y que, como consecuencia de ello, desde los primeros días de la vida sufran ligerísimas infecciones de pequeña intensidad, pero frecuentes, que van creando en su organismo un poder inmunitorio precoz, que el niño criado en ambiente más saludable e higiénico tarda más tiempo en adquirir, por no tener ocasión de sufrir esas contaminaciones repetidas.

Una diferencia fundamental con la mayoría de los trabajos revisados, es la que me proporciona el estudio sistemático de la reacción de Schick en los niños menores de un mes, en los cuales he obtenido las siguientes positividades:

J. R. G., de nueve días (positivo débil).
C. S. N., de diez días (positivo).
J. G. G., de diez días (positivo).
F. C. G., de diecinueve días (positivo).
L. C. C., de veintiún días (positivo débil).
M. P. M., de veintitrés días (positivo).
J. L. V., de veinticinco días (positivo).
A. G. R., de veintiséis días (positivo).
A. H. M., de veintiséis días (positivo).
R. S. C., de veintinueve días (positivo).

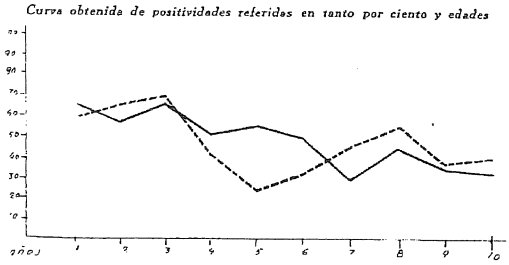
En siete de estos casos se practicó el Schick a la madre, obteniendo tres casos de reacción positiva y cuatro de reacción negativa, lo que no nos permite obtener consecuencia alguna, pues si bien, lógicamente, hemos de pensar que en los casos de Schick materno la falta de antitoxinas en la madre se transmitía al hijo, en los casos de negatividad de la madre y reacción positiva en el hijo no se explica más que pensando que los valores antitóxicos maternos eran muy bajos y que aún estaban disminuídos en el hijo, en el cual, por su débil valor, inferiores del 1/30 de U. A., no sean acusadas por el Schick. Extremo realmente interesante y que hubiésemos deseado confirmar, practicando las va-

loraciones del poder antitóxico del suero sanguíneo de la madre y del hijo, por el proceder de Romel, a fin de poder averiguar las diferencias existentes entre uno y otro.

En la gráfica núm. 3 represento los valores proporcionales obtenidos con la reacción de Schick entre el primero y décimo año

Reacción de Schick en niños de 1 a 10 años

Curva obtenida de positividades referidas en tanto por ciento y edades



GRÁFICA NÚM. 3

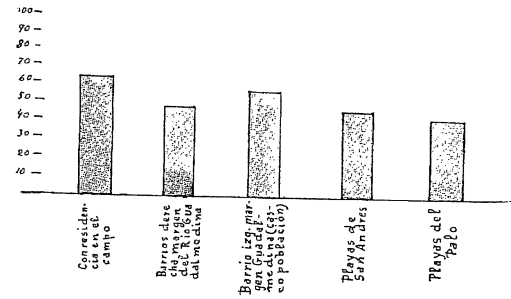
de la vida. Asimismo represento los valores obtenidos de la monografía de Sancho Martínez, y es verdaderamente interesante que los datos obtenidos en una y otra gráfica son similares hasta los tres años, descendiendo la nuestra a un 42,10 por 100 al cuarto año y hasta un 25,80 por 100 al quinto año, desde cuya cantidad vuelve a elevarse hasta el octavo con un 50 por 100, descendiendo hasta el 39 por 100 al noveno año y un 42 por 100 al décimo.

El comentario que nos sugiere, la única particularidad de nuestra curva, es el descenso del cuarto, quinto y sexto año. Descenso de positividades, debido indudablemente a los eficaces efectos de las campañas de vacunación antidiftérica, efectuadas en esta población bajo la dirección del Dr. Salvador Marina, Director de la Escuela Provincial de Puericultura y de los Servicios Provinciales de Higiene Infantil, así como de la Sección Femenina de

Falange Española Tradicionalista y de las J. O. N. S. Lo que nos permite afirmar los magníficos resultados de estas campañas antidiftéricas.

Al objeto de conocer la influencia que el medio social tiene en el poder inmunitorio antidiftérico, y aprovechando los datos

Positividades de la reacción de Schick clasificados por barrios



GRÁFICA NÚM. 4

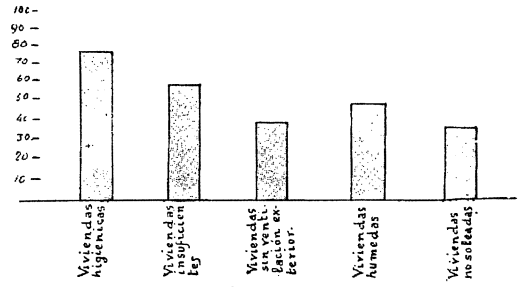
que poseemos en la ficha social de los niños acogidos en el Centro de Alimentación Infantil núm. 1 de esta capital, que dirijo desde primeros del año 1943, los he agrupado con arreglo a las clasificaciones de nuestras enfermeras visitadoras, con cuyos datos he elaborado las gráficas que siguen: Uno, agrupándolos por barrios; otro, según el medio ambiente familiar, y el otro, por las condiciones higiénicas de las viviendas, y de cuyo estudio comparativo obtenemos interesantes conclusiones.

En el que representa las positividades de la reacción de Schick, según el lugar donde están enclavadas las viviendas.

En ella observamos que el mayor número de positividades, el 62 por 100, corresponde a los niños con residencia en el campo y pueblos limítrofes con la capital. Les sigue con un 54,20 por

100 para los niños que viven en la margen izquierda del río Guadalmedina, es decir, dentro del casco de la población, siendo solamente de 46,10 por 100 de los barrios situados en la margen derecha del Guadalmedina, barrios de la Trinidad, Perchel, etc., descendiendo hasta un 41 por 100 para los habitantes de las pla-

Positividades de la reacción de Schick clasificados con arreglo a las condiciones higiénicas de la vivienda



GRÁFICA NÚM. 5

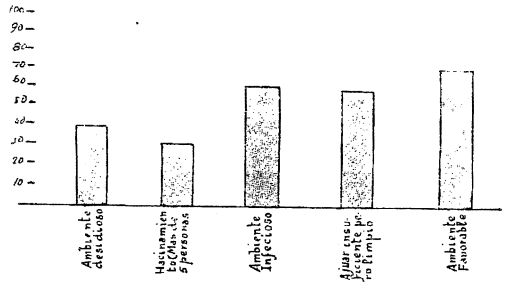
yas. Es decir, las negatividades de la reacción de Schick están en razón directa de la aglomeración urbana.

Mas significativos son aún los datos que nos proporciona la estadística obtenida con arreglo a las condiciones higiénicas de las viviendas, y que representamos gráficamente a continuación. En ella vemos que para los niños que residen, según su ficha social, en vivienda higiénica, el tanto por ciento de positividades se eleva a 74,40 por 100. Descendiendo hasta el 53 por 100 para los habitantes de viviendas insuficientes, y a un 46 por 100 de los que residen en viviendas húmedas, y tan sólo un 38 por 100 para los habitantes de viviendas sin ventilación exterior, y un 33,80 por 100 para los residentes en casas no soleadas.

El comentario que nos sugiere el estudio superficial de la grá-

fica adjunta es bien demostrativo. A mayor aumento de insalubridad en la vivienda, mayor número de niños inmunes a la difteria. Pero lo que no podemos representar aquí es el número de niños que en las primeras épocas de su vida murieron víctimas de ella; los que sobreviven son solamente aquéllos que vencie-

Positividades de la reacción de Schick, según medio ambiente familiar



GRÁFICA NÚM. 6

ron las infecciones repetidas, atenuadas, que produjeron su inmunidad.

Respecto al ambiente familiar, los datos estadísticos obtenidos, y que agrupamos en cinco categorías, son: hacinamiento (más de cinco personas por habitación); ambiente desidioso; ambiente infeccioso (casi siempre tuberculosis); ajuar insuficiente, pero limpio, y ambiente favorable.

Los datos proporcionales obtenidos están perfectamente de acuerdo con los datos reseñados con anterioridad; el mayor número de reacciones de Schick positivas corresponde a los que viven en un ambiente favorable, desciende hasta un 51 y 53 por 100 para los que viven en un ambiente insuficiente e infecciosos,

respectivamente, y con unos valores extremadamente bajos, sólo el 27 por 100, para los que conviven en pleno hacinamiento. Téngase en cuenta que muchos de estos niños residen en inmundas cuevas, donde habitan. Dos y tres familias, sin más luz ni ventilación que la puerta.

Todos los anteriores datos estadísticos proporcionales se refieren a las cifras globales siguientes, obtenidas agrupando las reacciones de Schick positivas según el criterio anteriormente expuesto y con arreglo a la clasificación de su ficha social. Los datos totales obtenidos fueron los siguientes:

DIVISIÓN POR SECTORES DE POBLACIÓN:

Residentes en el campo: De 65 niños.....	40	Schick positivos
Barrios derecha río: De 386 niños.....	182	»
Casco de la población: De 254 niños.....	138	»
Playas margen derecha: De 68 niños.....	30	»
Playas margen izquierda: De 31 niños.....	13	»

Los datos numéricos globales que nos han servido para la obtención de las proporciones de la clasificación por ambiente familiar, son los siguientes:

Desidia familiar: De 80 niños.....	31	Schick positivos
Hacinamiento: De 235 niños.....	68	»
Ambiente infeccioso: De 30 niños.....	17	»
Ambiente insuficiente: De 139 niños.....	80	»
Ambiente favorable: De 54 niños.....	36	»

Hemos querido estudiar la influencia del estado patológico predominante del niño en la inmunidad para la difteria; para ello hemos agrupado las historias clínicas de niños en que se había practicado la reacción de Schick y hemos obtenido las proporciones co-

rospondientes a los Schick positivos, obteniendo los siguientes datos numéricos y proporcionales:

Raquitismo bien manifiesto: De 27 niños.....	18	Schick positivos
Tetania en antecedentes: De 11 niños.....	9	»
Heredolúes: De 13 niños.....	8	»
Mantoux positivos (imágines residuales, adenopatías tráqueobronquiales o convivencia tuberculosa): De 58 niños.....	41	»
Lesiones evolutivas tuberculosas: De 14 niños.	10	»
Diátesis exudativa: De 46 niños.....	30	»
Diátesis neuropática: De 17 niños.....	14	»
Niños eutróficos: De 207 niños.....	115	»
Niños distróficos: De 263 niños.....	125	»
Trastornos nutritivos: De 76 niños.....	41	»

La representación proporcional gráfica de los datos anteriormente señalados se manifiesta claramente en el adjunto esquema.

Positividades de la reacción Schick, según los grupos norológicos que predominan en el niño

GRÁFICA NÚM. 7

De su estudio, escasas conclusiones pueden obtenerse; parece ser que en los casos de diátesis neuropática y en los trastornos de excitabilidad propios de la tetania, el Schick positivo está bastante aumentado en estos niños, obteniendo cifras de un 81 por 100 aproximadamente de positividades. Les sigue en proporción los trastornos pulmonares de tipo tuberculoso, bien sean lesiones de tipo evolutivo o simplemente niños con Mantoux positivo. Las cifras más bajas nos las proporcionan, con un 52 por 100, los trastornos nutritivos agudos y los niños afectos de distrofia. Sobre estas pequeñas diferencias nada positivo puede obtenerse sobre la predisposición a la difteria de los distintos cuadros nosológicos más frecuentes en la infancia.

Inmunización activa diftérica

En todos los niños en que hemos obtenido una reacción de Schik positiva (432 casos de nuestra estadística) hemos practicado la vacunación, empleando los dos procedimientos usuales. En 250 casos utilizamos el Alum-difter, de 75 U. F., con adición de hidrato alumínico en estado coloidal, y en el resto de los casos, la anatoxina simple, de 30 U. F., con las correspondientes dosificaciones a intervalos de tres a cuatro semanas. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

Con Alum-difter, practicando sistemáticamente la reacción de Schick al mes de practicada la primera inyección, sólo obtuvimos un 43 por 100 de negativización, y que se eleva al 62 por 100, practicando el Schick a los dos meses de efectuada la vacunación.

En un lote de 30 niños se repitió la vacunación, con el mismo producto y dosis, al mes siguiente de puesta la primera vacuna, obteniendo la negativización en el 86 por 100 de los casos.

En los niños en que se empleó la anatoxina simple de Ramón, en tres dosis con intervalos de un mes, el número de negativizaciones se elevó al 94 por 100. Téngase en cuenta la poca exactitud de este dato, pues casi un 20 por 100 de los niños en los que se inició la vacunación, la interrumpieron por una u otra causa, por lo

que el 94 por 100 citado sólo corresponde a los niños que siguieron correctamente el curso de la vacunación.

En la actualidad, en el momento de cerrar este trabajo, quedan aún pendientes por recoger o practicar el Schick en gran número de niños vacunados, por lo cual todos estos datos anteriormente indicados carecen de un valor cierto. Lamentando que la premura del tiempo no nos permita concretar, por ahora, los resultados de la inmunidad activa, provocada por una u otra clase de vacuna.

RESUMEN

Iniciamos nuestro estudio sobre la inmunidad diftérica en Málaga con unos comentarios sobre la euforia que produjeron en el mundo entero los descubrimientos del suero antidiftérico, iniciados por Boering y Wernique, en 1892, y que Roux, poco después, puso al alcance de todos. Los nuevos conocimientos sobre la patología de la infección diftérica y la experiencia clínica de más de medio siglo nos ha impuesto un criterio de cordura, y hoy sabemos que, a pesar del suero diftérico, siguen siendo muchas las víctimas de la difteria.

De Rudder estudia las características epidemiológicas y describe los dos ciclos que caracterizan las epidemias diftéricas: uno anual, de cúspide invernal, y otro ciclo de unos diez a quince años de periodicidad, del cual cree nos encontramos en la actualidad en pleno período ascendente, hecho que Vogt confirma, agregando que en este brote epidemiológico la difteria va cambiando sus caracteres sintomatológicos, desapareciendo paulatinamente las clásicas formas faríngeas y su sustitución por una sintomatología de predominio laríngeo, cardíaco y nervioso y que el citado autor denomina «patomorfosis diftérica»; hechos que confirman nuestra experiencia clínica, así como los de Meyer, en los que extiende esta patomorfosis a la edad en que predomina la infección, por ser hoy más frecuentes en la edad escolar que en la primera infancia.

Se ha intentado explicar el cambio de genio epidemiológico como consecuencia del tipo de bacilo productor de difteria, clasificación hecha recientemente por Anderssen y Mac Leod. Considerándose al tipo I «gravis» como productor de las formas de difteria maligna. Las citadas escuelas estudian las distintas toxinas y antitoxinas de los citados tipos, al objeto de conseguir una inmunización, tanto activa como pasiva, de estas formas, hasta el extremo de afirmar Ramos que mientras no se obtengan estas antitoxinas específicas, de estos tipos perfectamente diferenciados, seguirán muriendo niños de difteria.

Estudiamos a continuación los caracteres propios de las formas malignas, abandonando el criterio antiguamente sustentado de las asociaciones microbianas para localizar la razón de la extrema gravedad en las alteraciones vasculares iniciadas por una parálisis vasomotora que da origen a las alteraciones cardíacas, que Gukelberger consideraba como fundamentales. Para Carrier, las alteraciones vasomotoras tendrían su origen en alteraciones de las glándulas suprarrenales y no en alteraciones de los nervios vasomotores periféricos, como considera Frieimann. Anderssen estudia las alteraciones circulatorias por medio del electrocardiograma, teniendo como características comunes la negatividad de la onda T en la primera y segunda derivación, y ya en un segundo tiempo se manifestarían las alteraciones de la conductibilidad interventricular. Ha dejado de constituir un grave peligro la presencia de las conocidas parálisis diftéricas, que Rolleston revisando 23.300 casos de todas las formas diftéricas, encuentra en un 20,70 por 100 de los mismos. Complicación que no se deja influir más que relativamente por la aplicación correcta del suero.

Zischinki, Hottinger y Goebel estudian en amplias estadísticas la mortalidad de la difteria cuando aparece un solo síntoma de malignidad, y que llega a un 70 por 100, según el profesor de la Clínica Pediátrica de Dusseldorf, aun cuando la aplicación correcta del suero se haga en las primeras horas de enfermedad. Estadísticas que nos hacen reflexionar sobre la impotencia de nuestros medios terapéuticos específicos.

En estas circunstancias de impotencia terapéutica, y la im-

posibilidad de luchar en la práctica con los portadores de gérmenes, así como del genio epidemiológico actual, la lucha contra la difteria ha de polarizarse en conseguir una inmunidad activa de todos los predispuestos, ideas que ya Boering tuvo al iniciar la elaboración de sus preparados de toxina diftérica, que se abandonaron por peligrosos, y que Smith y Park modificaron en el sentido de crear la mezcla toxina antitoxina, peligrosos por su fácil disociación, y que Ramón consiguió en forma definitiva en 1923, obteniendo, libre de impurezas, la anatoxina que lleva su nombre, y que tienen por características su inocuidad y un alto poder inmunizante.

Schick, en 1913, dió a conocer la reacción que lleva su nombre, y de cuyo procedimiento nos valemos para conocer el grado de inmunidad in vivo. Reacción que ha sido discutida con una rica literatura, pero que desde la estadística de Park se considera de extraordinaria utilidad práctica, si bien no nos proporciona la exactitud de la técnica de Romer, que valora exactamente el poder antitóxico del suero, pero de muy difícil técnica y casi imposible de efectuar en grandes masas.

Estudiamos en nuestro trabajo los resultados de la reacción de Schick en 1.128 niños, cuyos resultados fueron cuidadosamente anotados, obteniendo un porcentaje del 61,77 por 100 de Schick negativos.

Iniciamos nuestros estudios desde los primeros días de la vida, obteniendo un 11,25 por 100 de positividades en el primer mes, un 46,20 por 100 en el segundo, un 51,10 por 100 en el tercero y un 68 por 100 en el cuarto, descendiendo paulatinamente hasta un 56 por 100 de positividades al final del primer año. Datos que contrastan con los de Romer, Vogt y Sancho Martínez, que consiguen un acmé en sus curvas al undécimo mes. Diferencia en extremo interesante, y a la que considero como debida al bajo ambiente social de los niños que me han servido para mi estudio. Característica que denomino precocidad de la curva, debida al ambiente diftérico.

Son en extremo interesantes los datos que me proporciona la reacción de Schick en los niños menores de un mes, en los cuales

hemos obtenido nueve positividades, tres de ellos hijos de madres también Schick positivas, y cuatro madres Schick negativas, diferencias únicamente explicables pensando en la falta de precisión de la reacción de Schick, y en los cuales hubiera sido muy interesante emplear el proceder de Romer, tanto en la madre como en el hijo, a fin de averiguar la cantidad exacta de U. A.

En la gráfica que representa los valores obtenidos con el Schick entre niños de uno y diez años, hay un descenso bien manifiesto en el cuarto, quinto y sexto año, que otros autores no citan, y debido indudablemente a las activas campañas antidiftéricas llevadas a cabo en esta población bajo la dirección del director del Centro de Higiene Infantil, doctor Salvador Marina.

Hemos estudiado detenidamente la influencia del medio social en la proporción de positividades del Schick, y del que obtenemos datos extremadamente interesantes; los hemos agrupado por barrios, por las condiciones higiénicas de las viviendas y según el medio ambiente familiar, utilizando la ficha social que tienen los niños acogidos en el Centro de Alimentación Infantil. En el correspondiente a los barrios donde está enclavada la vivienda (gráfico núm. 1) observamos que las positividades de los niños que en ellos habitan está en razón directa del confort de los mismos, y en razón inversa de la aglomeración urbana, con diferencias de un 62 por 100 para los niños que residen en el campo y un 41 por 100 para los habitantes de las barracas enclavadas en las playas. Más significativos son aún los datos que proporciona la clasificación de los niños con arreglo a la vivienda, pues el número de positividades asciende hasta el 71,40 por 100 para los niños que residen en viviendas higiénicas y que desciende hasta el 33,80 por 100 para los residentes en casas lóbregas, no soleadas y sin ventilación. Las mismas característica- nos proporcionan la agrupación de niños con arreglo al ambiente familiar, correspondiendo un 53 por 100 a los que residen en un medio ambiente favorable y que contrasta con las cifras extremadamente bajas, del 27 por 100, de los que conviven en un hacinamiento superior a cinco personas por habitación.

Hemos querido ver la correlación que pudiera existir entre los

resultados de la reacción de Schick y el grupo patológico predominante en las historias clínicas de los niños estudiados, obteniendo datos de poco valor y de los que difícilmente pueden obtenerse consecuencias útiles. Unicamente destacan, por su mayor proporción de positividades, los niños afectos de diátesis neuropática y de aquellos en que en su historia figura algún antecedente de tetania, siendo los valores más bajos los obtenidos en los niños afectos de trastornos nutritivos, especialmente en los de trastornos nutritivos crónicos, que les ha llevado a un estado de distrofia.

CONCLUSIONES

1.ª Las alteraciones sufridas en la sintomatología de la difteria y registradas en estos últimos años, y que Vog denomina «patomorfosis diftérica», da origen a frecuentes casos de formas graves, denominadas «formas diftéricas malignas», cuya característica es el no ser apenas influenciadas por el clásico tratamiento específico.

2.ª La gravedad de estas formas de difteria maligna reside en alteraciones vasomotoras, que tiene su origen en alteraciones de tipo hemorrágico de la cápsula suprarrenal.

3.ª Su génesis parece ser debida a las toxinas del tipo I («gravis») de la clasificación de los bacilos diftéricos efectuada por la escuela americana de Andersen.

4.ª Dada la alta mortalidad de estas formas diftéricas y la impotencia de nuestros medios terapéuticos, es preciso extremar la profilaxis diftérica activa con carácter obligatorio, no conformándonos con la práctica de la vacunación sin comprobar sus resultados con la reacción de Schick, al alcance de todos los médicos.

5.ª La reacción de Schick, dada su sencillez e inocuidad, es el medio más apropiado para conocer el grado de inmunidad del niño. Los fracasos que citan sus detractores no son sino las excepciones de toda regla.

6.ª De nuestros trabajos obtenemos las siguientes consecuencias:

A) Que la reacción de Schick puede ser positiva en los diez primeros días del recién nacido.

B) Que la reacción puede ser positiva en estos niños, aun cuando la madre sea Schick negativa, es decir, inmune para la difteria.

C) Que la curva obtenida en niños Schick positivos en la ciudad de Málaga, el acmé de la misma no corresponde al undécimo mes, sino al quinto, debido al miserable medio social de los niños que me han servido de estudio.

D) Que esta precocidad de la curva es debida a las innumerables ocasiones que tienen de sufrir contaminaciones débiles, que preparan a su organismo contra la difteria.

7.ª Del estudio de la curva obtenida practicando la reacción de Schick en niños de uno a diez años, observamos un descenso muy notable entre el cuarto, quinto y sexto año, y que no corresponde con los datos proporcionados por otros autores; descenso debido indudablemente a los beneficiosos efectos de las campañas antidiftéricas, llevadas a cabo en los años últimos.

8.ª La miseria social en todas sus manifestaciones (hacinamiento, desidia familiar, falta de ventilación y lobreguez en las viviendas) tiene una influencia decisiva en los resultados obtenidos con la reacción de Schick, hasta el extremo de ver las notables diferencias de inmunidad que existen entre ellos y los que residen en viviendas confortables y en un ambiente familiar favorable.

9.ª De la agrupación de los resultados obtenidos con el Schick con arreglo al grupo nosológico predominante en las historias clínicas de los niños, no hemos obtenido ninguna conclusión definitiva; únicamente un predominio de positividades en los neuropáticos, y discretamente aumentadas las negatividades en los que padecen trastornos nutritivos, especialmente los crónicos, que conducen a un estado de distrofia.

10. La negatividad se obtiene nada más que en un 43 por 100 de niños Schick positivos, efectuando la reacción al mes de haber sido vacunados con vacuna alumínica.

11. Esta proporción se eleva al 62 por 100 si la reacción de Schick se practica a los dos meses de vacunado

12. Con el empleo de anatoxina simple de Ramon en tres dosis aplicadas con intervalos de un mes, los resultados obtenidos se han elevado al 94 por 100, cifra un poco superior a la obtenida con vacuna alumínica, cuando se ha repetido la primera dosis al mes de efectuada la vacunación.

13. A todo niño vacunado con cualquier clase de vacunas debe practicársele sistemáticamente la reacción de Schick, una vez transcurridos dos meses de la aplicación de la última dosis, al objeto de repetir la vacunación tantas veces como sea necesario, para conseguir una reacción de Schick negativa.

14. La única razón de preferencia de la vacuna alumínica sobre la anatoxina simple de Ramon está en la frecuencia con que se abandona la aplicación de las tres dosis; razón por la que quedan sin inmunizar un 20 por 100 aproximadamente de los niños sometidos a esta práctica.

BIBLIOGRAFIA

CARRIERE: «La Diphtérie». 1936.
SCHICK: «Diphteria». *Practice of Pediatrics*. vol. 4, 1937.
— — «Prophilaxe bakteriologischer». 1914.
— — Pfaundler.
CLAUBERG: «Pathogenetischen Bewertung der Diphtheriebazillentyten». 1937.
DE RUDDER: «Ihre epidemiologie und Bekamppfung».
— — *Kinderheilk*, 1938.
— — *Kinderheilk*, 1939.
VOIGT: *Klin. Wschr.*, 1936.
AMBURGER: «Die Diphtherie». Berlín y Viena, 1937.
SCHMIDT: *Dtsch, med. Wschr.*, 1936.
BORMANN: *Kinderheilk*, 1938.
ZOELCH: *Kinderheilk*, 1934.
ZISCHINSKY: *Kinderheilk*, 1934.
GUKELBERGER: *Exper. Med.*, 1936.
RASMUSEN: *Jour. Of pediatric*, 1938.
BAMBERGER: *Klin. Wschr.*, 1935.
EATON: «The flocculation reaction with purifield diphteria toxin».
EDY: «Studies on immunity; effect of diseases other than diphteria on Schick test». *Am. J. Dis. Child.*, 1930.

FISCHER : «Schick-reaktions». *Amer. J. Dis. Child.*, 1940.
FREEDMAN : «Allergic rections to Schick test after toxoid immunization». *Amer. J. Dis. Chil.*, 1935.
GLENNY : «The Schick reaction and diphteria prophylactic immunisation with toxin». *Lancet*, 1931.
GRAFFAR : «La prophylaxie antidiphterique aux Etats-Unis».
JENSEN : «Immunisation antidiphterique par une injection unique d'anatoxine diphterique». 1931.
LANCOU : «L'emplei des arsenicaux por la desinfection des porteurs des germes diphteriques». *Le Nourrisson*, 1936.
LAWSON : «Dick and Schick reaction ; result of 500 Schick test». 1933.
MARFAN : «La diphterie du nouveau-né et du nourrisson». *Revue Française de Pediatrie*, 1930.
MUÑOVERRO y RAMOS : «El problema de la difteria y la reacción de Schick».
— - - «Vacunación antidiftérica». *Rev. Méd. de Barcelona*, 1928.
RAMOS : «La difteria en los vacunados». *Acta Médica*, 1944.
RAMON : «Profilaxis de la difteria en Francia». *The Journal of the Amer. Méd. Assoc.*, 1928.
- -- «La anatoxina diftérica en la profilaxis de la difteria». *Ann. Méd.*, 1937.
- - - «Las vacunas asociades». *Ann. Méd.*, 1937.
- - - «La difteria de los vacunados puede ser evitada con un control exacto de los vacunados». 1934.
— - «La defensa contra las enfermedades infecciosas por medio de las vacunas asociadas».
GORBEL : «Formas malignas de difteria». *Deusch. Med. Wchensch.*, 1941.
GARIJO : *Gaceta Médica Española*, 1944.
ALLUE : «Experiencia de vacunación antidiftérica». *Rev. Clin. Esp.*, 1945.
VILARDOSA : «Difteria». *Actas Médicas*, 1935.
MARTÍNEZ VARGAS : *Medicina de los Niños*, núm. 401.
BALGAIRIES : «La difteria mínima de los vacunados». *Mond. Méd.*, 1935.
NATIN : «El bloqueo auriculoventricular en la difteria». *Semana Médica*, 1932.
CIBILS : «La difteria en los vacunados». *Semana Médica*, 1932.
HARGUINDEY : «Formas malignas de difteria». *Rev. de San. e Hig.*, 1934.
MOURIGUAND : «Intoxicación diftérica y ácido ascórbico». *Press. Méd.*, 1935.
AGUILERA MARGUÉS : *Archivos Españoles de Pediatría*, 1930.
VIDAL ABASCAL : «Difteria faríngea y ganglionar». *Rev. Clin. Esp.*, 1945.