MINISTERIO DE LA GOBERNACION
DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SECCION DE PUERICULTURA, MATERNOLOGIA E HIGIENE ESCOLAR

LA VACUNACION CONTRA LA DIFTERIA POR MEDIO DE LA ANATOXINA DIFTERICA

POR EL DOCTOR

G. RAMON

Miembro de la Academia de Ciencias y de la Academia de Medicina de Paris.
Director honorario del Instituto Pasteur

PUBLICACIONES "AL SERVICIO DE ESPAÑA Y DEL NIÑO ESPAÑOL"

Número 161

JULIO, 1951

La vacunación contra la difteria por medio de la anatoxina diftérica [1]

POR EL DOCTOR

G. RAMON

Miembro de la Academia de Ciencias y de la Academia de Medicina de París.
Director honorario del Instituto Pasteur

Pocas enfermedades desde hace un siglo han sido objeto de tan numerosos estudios como la difteria.

Es necesario recordar los magníficos trabajos e interesantes descubrimientos de Bretonneau y Trousseau, sobre el *contagio de la difteria;* de Klebs y Löffler, sobre el agente causal: el *bacilo diftérico;* de Emilio Roux y Yersin, sobre la toxina diftérica, la cual representa el elemento patógeno esencial de la afección; los de Behring y Kitasato, sobre la *antitoxina;* los de Roux, por una parte, y de Ehrlich, por otra, sobre la *seroterapia antidiftérica;* los de William Park y Anna Williams, sobre la *cepa del bacilo diftérico,* utilizado desde 1900 en casi todos los laboratorios del mundo para la producción de la toxina diftérica.

Se debe rendir aquí un homenaje de reconocimiento a todos estos grandes precursores de la lucha contra la diftetia.

Sin embargo, en contra de todos los progresos realizados durante más de tres cuartos de siglo, la difteria permanecía todavía hace treinta años *temible y temida.*

Sin duda, el *suero antidiftérico,* mejorado cada vez más en

(1) Conferencia pronunciada en la III Reunión Nacional de Sanitarios Españoles, abril de 1951.

su preparación y en su poder antitóxico, cada vez mejor aplicado en el tratamiento de la difteria, había permitido descender gradualmente la mortalidad diftérica. Esta había bajado progresivamente de 40 por 100 antes de principios de la era seroterápica a 25 por 100 en los 300 primeros sujetos tratados por Emilio Roux y sus colaboradores en el hospital de Enfants Malades de París ; después a 15 por 100 y hasta a 10 por 100 de los enfermos. Pero parecía que la disminución de la mortalidad gracias a la seroterapia no pudo apenas pasar de dicho límite. Era necesario, por otra parte, contar de vez en cuando con el recrudecimiento de la malignidad de la enfermedad, que reducía sensiblemente las posibilidades de éxito de la seroterapia específica.

Por otro lado, el suero antidiftérico, a pesar de las esperanzas que había hecho nacer en virtud de su acción preventiva en el individuo al cual se le inyecta, no podía tener y no ha tenido en realidad —en razón del carácter efímero de la inmunidad pasiva que proporciona— más que una influencia muy restringida, si no nula, sobre la disminución de la morbilidad debida a la difteria

Era necesario, pues, intentar resolver de otro modo el *problema de la profilaxis individual y colectiva* de esta enfermedad epidémica.

Se intentó en otro tiempo, inspirándose en el método pasteuriano de los virus-vacuna, inmunizar contra la difteria por medio de los bacilos de Löffler vivos y atenuados o «muertos» por diferentes procedimientos. Después de un fracaso total, se había intentado la vacunación empleando *mezclas de toxinas y de suero antidiftérico,* según el procedimiento preconizado por Behring en 1913 Estas tentativas, llevadas a cabo principalmente por William Park, de Nueva York, y sus colaboradores a partir de 1915, que si bien no fueron ni muy extendidas ni muy concluyentes proporcionaron, sin embargo, por las investigaciones que ellas suscitaron, la ocasión de recoger, en cuanto a la epidemiología de la difteria y a la frecuencia de la inmunidad antidiftérica llamada natural o espontánea, datos interesantes, cuya obtención en lo que concierne a esta última

era facilitada por la prueba de Béla Schick, puesta en evidencia por éste desde hacía poco tiempo (1913), y que permitía descubrir directamente en el sujeto mismo, por una simple inyección intradérmica de toxina muy diluída, el estado de inmunidad.

A decir verdad, de una innocuidad muy relativa y difícil de controlar, exponiendo a peligros que se manifestaban por accidentes a veces dramáticos, de una estabilidad dudosa, por ser reversibles bajo el efecto, por ejemplo, del frío (William Park), presentando, además, serios inconvenientes a causa de su contenido en suero extraño al organismo humano, de una actividad discutible y discutida, las mezclas de toxina y antitoxina (mezclas T. A.) utilizadas en los intentos iniciales de vacunación estaban lejos de responder a la fórmula ideal de una vacuna antidiftérica, con lo que apenas tendrían oportunidad de imponerse y de llegar a ser de uso generalizado.

Tal era en los alrededores de 1922 el estado de la inmunización activa contra la difteria en el hombre.

En realidad, *el método inofensivo y verdaderamente eficaz de la vacunación antidiftérica quedaba en esta época por encontrar.*

La anatoxina diftérica. Sus propiedades

Ahora bien, el 10 de diciembre de 1923, en una comunicación hecha en nuestro nombre a la Academia de Ciencias (2) por Emilio Roux, el más eminente de los discípulos de Pasteur, que llegó a ser director del Instituto Pasteur, se anunciaba que la toxina diftérica, veneno soluble que es elaborado por el bacilo de la difteria *in vitro* en el caldo de cultivo, como *in vivo* en el enfermo atacado de difteria, puede ser transformado bajo la influencia del aldehido fórmico y del calor, obrando simultáneamente en una sustancia absolutamente inofensiva e inmu-

(2) G. Ramon : *Comptes-Rendus de la Academia de Ciencias*, 1923, tomo 177, pág. 1.338.

nizante, a la cual se le dió el nombre, de acuerdo con M. Roux, de anatoxina diftérica (3). En razón de su innocuidad y de su aptitud para conferir la inmunidad respecto de la toxiinfección diftérica, aptitud que estaba confirmada experimentalmente, la anatoxina diftérica era inmediatamente *propuesta para la vacunación del niño contra la difteria.*

Para merecer el nombre de *anatoxina* (4), la toxina diftérica que ha sufrido durante un mes la influencia del formol (0,5 de la solución comercial de aldehido fórmico por 100 de toxina) y del calor (38° a 40°), debe ser *totalmente inofensiva* para el animal de experimentación más sensible a esta toxina. Un cobaya debe poder soportar de ella cinco, diez centímetros cúbicos y hasta más sin presentar el menor signo patológico, mientras que una dosis de 1/4.000 de centímetro cúbico de toxina no transformada hace perecer a este animal por intoxicación diftérica.

Además, para ser utilizable en la práctica de la vacunación contra la difteria, la anatoxina debe poseer un *valor antígeno*, o dicho de otro modo, una *actividad inmunizante* conveniente que se pueda medir con la ayuda de un método especial de dosificación *in vitro*, el *método de floculación*, puesto en evidencia en 1922 (5).

Los estudios proseguidos en el laboratorio revelaron bien pronto que la anatoxina está dotada, fuera de la innocuidad y del poder inmunizante, de propiedades especiales que la dife-

(3) Se encontrarán los detalles concernientes a las investigaciones que han precedido a este descubrimiento y sus consecuencias, así como las reseñas bibliográficas, en una obra reciente (G. Ramon : *Le principe des anatoxines et ses aplications*, Masson et Cie., editor, París).

(4) En griego *ana* indica inversión y significa también «contrario», de donde la palabra anatóxico significa que ya ha dejado de ser tóxico, después de haberlo sido (*anatóxico* se diferencia así de atóxico, que simplemente quiere decir sustancia que no es tóxica). Del mismo modo, *anavirulento* significa que *ya no es* virulento.

(5) G. Ramon : *Comptes-Rendus de la Société de Biologie*, 1922, tomo 86, págs. 661, 711, 813. Ver igualmente *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, tomo 38, pág. I, etc.

rencian de la toxina de donde ha sido obtenida, y que hacen de ella una *nueva sustancia.*

La anatoxina diftérica es *estable*: puede ser conservada durante años en la cámara fría y aun a la tempertura ordinaria sin perder nada de sus cualidades inmunizantes.

Es *resistente al calor*, soportando una hora de calefacción a 60° y aun a 70°.

El proceso que conduce a la transformación de la toxina en su derivado inofensivo es *irreversible*, y la anatoxina no corre el riesgo de volverse tóxica *in vitro* antes de su empleo o *in vivo* después de su penetración en el organismo humano o animal.

Esas propiedades que posee la anatoxina son de lo más preciosas para su utilización en la práctica de la vacunación.

La anatoxina no obra como lo hacen los virus-vacunas de tipo pasteuriano, como la B. C. G., por ejemplo, o aun la vacuna antivariólica, «provocando la enfermedad benigna, que preserva de la enfermedad mortal» (Pasteur), sino que *interviene determinando en el organismo vacunado la formación de un antídoto, de una «antitoxina»*, capaz de oponerse a los perjuicios de la toxina, de la cual ya hemos dicho el principal papel en la toxiinfección diftérica. La inmunidad que provoca de esta manera la anatoxina es de larga duración y puede ser eficaz durante varios años.

Así, pues, la anatoxina difiere completamente en su principio, en su preparación, en su naturaleza, en sus propiedades, en su modo de acción, de las vacunas hasta entonces utilizadas en inmunología experimental y práctica, y que se basaban por regla general sobre el principio jenneriano y pasteuriano de virus-vacunas, siendo este principio, por otra parte, inaplicable al establecimiento de un método de vacunación contra la difteria.

La anatoxina, antígeno nuevo, representaba, sin duda, en 1923 la realización concreta de estas *sustancias químicas solubles, dosificables, inanimadas, incapaces de variar en sus propiedades*, por las que Pasteur treinta y cinco años antes clamaba, que eran buscadas por sus discípulos para sustituirlas por los virus-vacunas vivientes, inestables, cuya virulencia, so-

lamente atenuada y no destruída, puede ser exaltada bajo ciertas influencias, de donde sus inconvenientes, por no decir sus peligros, o cuya vitalidad y virulencia pueden ser debilitadas sin medida, incluso destruídas, de ahí su *ineficacia*.

* * *

Desde que se puso en evidencia en 1923 la *anatoxina, ha sido mejorada sin cesar en su actividad inmunizante.*

Según el principio sustentado en la comunicación príncipe del 10 de diciembre de 1923 (6), y un mes después en una primera memoria sobre este mismo asunto (7), la eficacia de la vacunación antidiftérica depende ante todo del valor antígeno intrínseco de la anatoxina diftérica, valor determinado muy fácilmente *in vitro* por medio de la reacción de floculación. *El aumento de la eficacia está, pues, ligado en una gran parte a la obtención de las anatoxinas, y previamente de las toxinas de poder antígeno intrínseco tan elevado como sea posible.*

Gracias a los perfeccionamientos empleados en la preparación de los medios de cultivo se han podido obtener toxinas cada vez más activas, y, por consecuencia, anatoxinas de un valor antígeno cada vez más elevado. Por tanto, este valor, que ascendía a un máximo de 8 a 10 unidades en 1923, ha pasado sucesivamente a 20, 40, 50 unidades por centímetro cúbico, e incluso hasta 100 unidades.

Se puede aún aumentar la inmunidad debida a la anatoxina basándose en el principio de las *sustancias coadyuvantes y estimulantes de la inmunidad* establecida en 1925 (8). A la tapioca, elegida en primer lugar después de numerosas experiencias para aumentar en el caballo la inmunidad antitóxica, han

(6) G. Ramon, loc. cit.

(7) G. Ramon : *Ann. Inst. Pasteur*, 1924, 38, pág. I.

(8) G. Ramon : *Bullet. Soc. Centr. de Med. Vte.*, 1925, 101, páginas 227 y 248 ; *Ann. Inst. Pasteur*, 1926, 40, pág. I ; *C. R. Acad. des Sciences*, 1925, 181, pág. 157.

venido a añadirse otras sustancias capaces de actuar de una manera análoga al almidón de mandioca.

Así, por ejemplo, nuestro colega inglés Glenny, en una serie de interesantes trabajos realizados a partir de 1926 (9), demostró que el *alumbre*, al que se añade en diversas condiciones la anatoxina diftérica, es susceptible de contribuir en notables proporciones al aumento de la inmunidad debida a este antígeno. Por su parte, S. Schmidt (de Copenhague) y otros investigadores han hecho absorber la anatoxina diftérica por el *hidróxido de aluminio*, y han obtenido con ello una mejor inmunidad que sólo con la anatoxina (10).

Los procedimientos que consisten en practicar la vacunación antidiftérica por medio de la anatoxina adicionada de alumbre o de otros compuestos químicos, o incluso fijados sobre el hidróxido de aluminio, se han extendido mucho en diversos países.

Todavía puede utilizarse el método de vacunación asociada creado en 1926 por Chr. Zoeller (11), que, por otra parte, se basa enteramente sobre el mismo principio de sustancias coadyuvantes y estimulantes de la inmunidad. Este método, que será examinado con todo detalle en otro trabajo, consiste en asociar en la misma mezcla, por ejemplo, una o varias anatoxinas y una vacuna llamada microbiana, tal como la vacuna antitifoparatífica. El procedimiento de las vacunas asociadas está ahora universalmente extendido.

La inmunidad conferida por la anatoxina, aunque sea duradera, puede conocer límites en esta duración ; pasa por un máximo, después puede sufrir en los meses o en los años siguientes a la vacunación una baja más o menos importante.

(9) A. T. Glenny : *Journ. Path. and Bact.*, 1926, 29, pág. 31.

(10) S. Schmidt : *Archiv. für die Ges. Virus Forsch.*, 1939, 1, página 215.

(11) G. Ramon y Chr. Zoeller : «Las *vacunas asociadas* por unión de una anatoxina y de una vacuna microbiana», *C. R. Soc. de Biol.*, 1926, 94, pág. 100 ; *Ann. Inst. Pasteur*, 1927, 41, pág. 905.

Es esto por lo que se ha recomendado (12) e instituído como regla en materia de inmunización anatóxica la *práctica de la inyección llamada de recuerdo* (*«recall dose» ou «booster dose»*). Esta inyección, efectuada más o menos tiempo después de la vacunación inicial, basta para aumentar generalmente de una manera considerable el valor y la duración de la inmunidad. El procedimiento de la inyección de recuerdo es sistemáticamente puesto en práctica en gran parte del extranjero. Está, por ejemplo, incluído en la ley declarando obligatoria en Francia la vacunación antidiftérica.

Se ha buscado por diferentes modos la manera de *concentrar* y *purificar la anatoxina diftérica*, a fin de acrecentar la actividad inmunizante y de disminuir las reacciones debidas principalmente a los constituyentes del medio de cultivo que han servido para preparar la toxina y anatoxina, con el objeto también de precisar la constitución química de la toxina, así como de la anatoxina (Eaton, Pappenheimer, Mueller, Holt, Pillemer, etc.) (13).

En colaboración con Boivin (14) ha sido obtenida, gracias al procedimiento de precipitación por el ácido tricloracético, una anatoxina purificada muy cerca de la pureza química, titulándose hasta 20.000 unidades por centímetro cúbico, con un rendimiento en principio activo hasta la desigualdad, situándose regularmente entre 90 y 100 por 100, mientras que las anatoxinas brutas se titulaban en la misma época 40 unidades (por término medio solamente).

La purificación de la anatoxina ofrece gran interés desde el punto de vista experimental y especulativo. Además, puede presentar una importancia práctica cuando se trata de hacer entrar la anatoxina purificada en la composición de «vacunas

(12) G. Ramon y Chr. Zoeller: *Ann. Inst. Pasteur*, 1927. 41, página 817.

(13) Véase Pillemer: *The Journ. of Biolg. Chem.*, 1947, 170, página 371.

(14) G. Ramon y A. Boivin: *C. R. Soc. de Biol.*, 1943, 137, página 409. Cfr. Congreso Internat. de Microb. de Londres, 1936.

asociadas»; esto permite, con un valor antigénico equivalente, disminuir en volumen las dosis vacunales a inyectar.

Es preciso añadir que la anatoxina diftérica, siendo (nosotros lo hemos visto) relativamente resistente al calor, se la puede calentar a 55°-56° durante media hora sin alterar sus propiedades, lo que permite con la mínima cantidad de aldehido fórmico residual que contiene asegurar su *esterilidad* completa, al mismo tiempo que una especie de estabilización (15).

Por tanto, *aumentando en una muy larga escala el valor antigénico intrínseco de la anatoxina como consecuencia de la mejora aportada al cabo de los años en los medios de cultivo destinados a la obtención de la toxina; utilización de sustancias coadyuvantes de la inmunidad y de vacunas asociadas, práctica de la inyección de recuerdo, purificación, estabilización de la anatoxina en el sentido de la conservación de sus propiedades inmunizantes y de su pureza bacteriológica, tales son, entre los más importantes, los progresos a los cuales han conducido las investigaciones efectuadas después del descubrimiento de la anatoxina, que se ha traducido siempre por una cada vez mayor eficacia de la vacunación antidiftérica.*

Las ligeras modifiaciones en la preparación de la anatoxina o en la técnica de la vacunación que han podido tener lugar, en realidad, no han cambiado nada del método de inmunización, que queda basado sobre *tres principios fundamentales*, que han recibido la consagración más extendida en la práctica, a saber: *el principio de las anatoxinas y de vacunaciones anatóxicas* y el de las *sustancias coadyuvantes de la inmunidad*, de donde deriva el *procedimiento de vacunaciones asociadas*, y, en fin, de la *inyección de recuerdo*.

A la hora presente, y en regla general, la *vacunación antidiftérica se efectúa así:*

(15) Este procedimiento de esterilización y de estabilización por la acción combinada del formol y de una acción al calor moderado, de 50° a 55°, durante una hora, aproximadamente, ha sido utilizado y considerado provechoso desde hace más de treinta años para la conservación de numerosos productos biológicos (sueros, plasma, fermentos, etc.). G. Ramon: *Revue d'Immunologie*, 1946, 10, pág. 17.

Tres dosis (en inyección subcutánea) con quince días o tres semanas de intervalo de una anatoxina en «bruto» o purificada, titulada por lo menos a 30 unidades antigénicas (unidades Lf de floculación), o bien *dos dosis* de anatoxina bruta o purificada adicionadas de sustancias coadyuvantes: alumbre, hidróxido de aluminio, etc.

Las dosis de anatoxina pueden entrar en la constitución de *vacunas asociadas*, pudiendo comprender otra anatoxina (anatoxina tetánica la más frecuente), una vacuna tal como la vacuna antiferinosa o la vacuna antitifoparatífica (T. A. B.).

La inyección de recuerdo (dosis única de anatoxina) es practicada con preferencia un año después de la vacunación inicial. Puede sin inconveniente, antes al contrario, con ventaja, repetirse en cualquier momento, por ejemplo, al cabo de cinco años o en caso de amenaza de epidemia diftérica.

Impulsos y resultados de la vacunación por la anatoxina diftérica

Desde los primeros ensayos de vacunación efectuados según la técnica que después de experimentada en el animal había sido establecida en sus detalles, etc.: dosis, intervalos de tiempo entre inyecciones, etc. (16), la anatoxina diftérica, mostrándose completamente inofensiva, se había revelado capaz, por una parte, de determinar en el niño y en el adulto vacunado la inmunidad, caracterizada por la aparición en la sangre de la

(16) G. Ramon: *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, 7. En esa memoria estaba demostrado el interés en lo que concierne al grado de inmunidad conferida y al espacio en el tiempo de las inyecciones de anatoxina diftérica. Es preciso recordar que hasta entonces se tenía tendencia a aproximar el intervalo de tiempo entre las inyecciones, por razones de comodidad práctica, pero en detrimento del valor de la inmunidad.

antitoxina específica y denunciada por una prueba de Schick negativa, y por otra parte, capaz de proteger a los sujetos así inmunizados contra la toxiinfección diftérica.

Después de numerosos y variados ensayos, que fueron proseguidos desde 1923, y gracias a los resultados adquiridos, que ellos mismos atrajeron y después forzaron la atención, el método de vacunación por la anatoxina diftérica entra en Francia en la práctica corriente.

En su sesión del 6 de diciembre de 1927 la Academia de Medicina de París emitía el siguiente *voto*, primer paso hacia la obligación de la vacunación:

> «Considerando que la difteria se ha manifestado durante estos últimos años con una malignidad especial, originando una mortalidad elevada.
>
> Que la vacunación antidiftérica por medio de la anatoxina ya ha sido utilizada con éxito en Francia y en varias naciones.
>
> Que esta vacunación ha hecho la prueba de su inocuidad y de su eficacia:
>
> Solicita de los Poderes públicos que este método sea instituído sistemáticamente, principalmente entre los niños que frecuentan las escuelas, y que esta práctica sea llevada a cabo en las provincias y ciudades donde la inspección médica está organizada.»

Las intervenciones de la Academia y de la administración de Higiene fueron el punto de partida en Francia de un movimiento de extensión de la vacunación antidiftérica.

A partir de 1928 una activa campaña de propaganda por medio de conferencias fué emprendida a través de las organizaciones de higiene. Y rápidamente el método de vacunación por la anatoxina diftérica progresaba en la población civil; en 1938 se hacía obligatoria para los niños de edades comprendidas entre uno y catorce años (ley de 25 de junio de 1938). Esta ley ha sido completada por la del 24 de noviembre de 1940, que ha asociado en su obligatoriedad a la vacunación por la

anatoxina antitetánica con la vacunación antidiftérica, según la fórmula «vacunaciones asociadas», y por la del 7 de septiembre de 1948, que ha precisado algunas disposiciones, en particular ésta : *La vacunación antidiftérica por la anatoxina es obligatoria y debe ser practicada entre el duodécimo y el décimo-octavo mes de la vida.*

Por otro lado, la vacunación por la anatoxina diftérica fué introducida a partir de 1930 en el ejército francés, siendo declarada obligatoria en 1936, y como tal asociada a la vacunación antitífica y antitetánica.

Tal ha sido el incesante y creciente *impulso* de la vacunación antidiftérica por la anatoxina específica en Francia.

* * *

Apenas habían sido lanzadas las bases de la inmunización activa contra la difteria por medio de la anatoxina (1923), apenas los primeros resultados de los ensayos preliminares practicados en Francia (fin de 1923 y comienzo de 1924) eran conocidos cuando el método comenzó a extenderse por el extranjero, y en primer lugar en los Estados Unidos y en el Canadá.

Con este motivo se debe recordar lo que escribía en 1937 el que fué gran higienista e inmunólogo americano William Park, quien —es necesario subrayarlo— había él mismo preconizado en otro tiempo el procedimiento de vacunación antidiftérica por medio de las mezclas toxina-antitoxina (T. A.) :

> «En 1924 —precisa William Park (17)— nosotros aceptamos, Zingher y yo, la superioridad de la anatoxina de Ramon sobre la vacuna toxina-antitoxina (T. A.). Esta superioridad reposaba sobre el hecho de que la anatoxina es : a), más estable ; b), más cómoda de preparar ; c), no peligrosa cuando es sometida a grandes fríos (irreversible) ; d), no sensibilizante, y e), más eficaz.»

(17) William H. Park : *The Journ. of the Am. Med. Ass.*, 1937, tomo 109, pág. 1.681.

Y Zingher, por su parte, había anunciado desde 1925 : *La anatoxina diftérica es un preparado ideal para la inmunización activa contra la difteria* (18).

En 1925 Fitz-Gerald, Fraser y McKinnon dan a conocer por su parte, como consecuencia de los trabajos de Ramon, que la anatoxina diftérica era preparada en los laboratorios Connaught de la Universidad de Colombia, la cual era distribuída en todo el Canadá, habiendo demostrado su valor como agente preventivo de la difteria en estudios experimentales y clínicos, valor fundado sobre su innocuidad y sus propiedades inmunizantes (19).

Bajo auspicios tan favorables se implantaba e impulsaba en el extranjero la vacunación antidiftérica por la anatoxina. Este impulso ha aumentado de año en año, y fué todavía amplificado después de la Conferencia reunida en Londres en 1931, bajo la iniciativa del Comité de Higiene de la Sociedad de Naciones, entonces bajo la presidencia del profesor Thorwald Madsen, de Copenhague. Y tomaba parte en ella un cierto número de sanitarios y médicos de los más competentes del mundo entero.

Esta Conferencia llegaba a la conclusión de la innocuidad y de la eficacia de la anatoxina diftérica y recomendaba su empleo para la profilaxis de la difteria (20).

En los años que siguieron a esta Conferencia, se hacía *obligatoria* la vacunación antidiftérica, siguiendo el ejemplo de la vacunación jenneriana contra la viruela, en un cierto número de países, cuyas poblaciones estaban particularmente amenazadas por la difteria, especialmente el cantón de Ginebra, Hungría, Italia, Polonia, Rumania, Yugoeslavia, Rusia, etc., y en estos últimos tiempos España, diversos cantones de Suiza, Argentina, Uruguay, Japón, etc.

(18) A. Zingher : *Proc. of the Soc. for. Exp. Biol. and Med.*, 1925, página 162.

(19) J. G. Fitz-Gerald, Donald T. Fraser y McKinnon : *The Lancet*, 1938, pág. 391.

(20) Véase G. Ramon : *Bullet Inst. Pasteur.* 30, pág. 1.

En otros países en los cuales no ha podido decretarse legalmente obligatoria por razones psicológicas o de otra índole, *se recomienda la inmunización por medio de la antoxina diftérica*, frecuentemente de una manera imperativa por los Poderes públicos y los *Reglamentos* sanitarios. Así sucede en Alemania, Inglaterra, Bélgica, Dinamarca, Estados Unidos, Canadá, numerosos Estados de América del Sur, etc.

Así, en el momento actual, *el método está universalmente extendido*. Decenas y decenas de millones de individuos han sido vacunados por la anatoxina en el mundo entero. No hay apenas ejemplo de un procedimiento de inmunización activa que haya tenido en tan poco tiempo tal empuje y haya recibido de este modo una consagración tan unánime. ¿Y esto no afirma ya todo su valor?

Varias horas serían necesarias para exponer en detalle el balance de la utilización, después de un cuarto de siglo, de la anatoxina diftérica en la profilaxis de la difteria. Por otra parte, si en los primeros años de su aplicación el estudio de la vacunación por anatoxina en las pequeñas colectividades más o menos aisladas ha proporcionado datos preciosos en cuanto al establecimiento de la inmunidad que es capaz de producir y a la protección que ejerce ante la enfermedad, es hoy al considerar los resultados de conjunto cuando afecta a una gran ciudad, toda una región e incluso un país entero, como podemos darnos justa cuenta del valor de la vacunación contra la difteria que, no lo olvidemos, es una enfermedad epidémica.

También examinaremos aquí a título de ejemplo, algunos de esos resultados entre los más importantes por su amplitud y significación.

En ESPAÑA la vacunación antidiftérica ha sido organizada bajo la alta autoridad del doctor Palanca. Comenzó a ser aplicada de una manera sistemática a principios de 1940, cuando reinaba una epidemia de difteria en plena progresión. Ha sido declarada obligatoria en 1943. Desde entonces, como lo han demostrado en diversas ocasiones los doctores Bosch Marín y

Blanco Otero (21), la mortalidad por difteria no ha cesado de decrecer. Nosotros tomamos de las publicaciones de los citados autores las siguientes cifras:

Mortalidad por difteria

AÑOS	Número de defunciones	Tasa por 100.000 habit.
1936	1.800	4,4
1937	1.685	7,0
1938	2.777	11,4
1939	4.022	15,7
1940	3.171	11,1
1941	1.575	6,0
1942	958	3,6
1943	508	1,8
1944	383	1,4
1945	351	1,3
1946	259	0,9

Así, pues, en 1946, como lo precisa Blanco Otero, la mortalidad ha sido quince veces menos elevada que en 1939. Es un magnífico resultado para anotar en el haber de los higienistas y pediatras españoles.

En FRANCIA, a causa de las dificultades inherentes a los sucesos de estos últimos diez años y en razón también, es necesario decirlo, de las campañas desconsideradas llevadas a cabo por los adversarios de todas las vacunaciones, comprendida la de Jenner, la vacunación antidiftérica, aunque obligatoria, no ha sido siempre aplicada como debía serlo en el país en que ha nacido. Sin embargo, en las colectividades vigiladas, en los grandes centros urbanos, gracias a los esfuerzos meritorios de los Servicios de Higiene y Medicina, la vacunación antidiftérica ha podido ser realizada y ha podido a pesar de todo conseguir sus frutos.

(21) Blanco Otero: *La Presse Medicale*, 1948, núm. 1, pág. 3; Bosch Marín: *Publ. Al Servicio de España y del Niño Español*, 1948, número 122.

Es necesario evocar en primer lugar lo que había sido llevado a cabo antes de la segunda guerra mundial en el *Ejército francés,* el cual había sido completamente librado de la difteria gracias a la vacunación antidiftérica aplicada obligatoriamente según la fórmula de las *«vacunaciones asociadas»*. En el Hospital Militar de *Val de Gräce,* según Schier y Buvat, la cifra anual de enfermos afectos de difteria que era por término medio de 100 a 150 antes de 1935, se encontró en 1937 (después de la vacunación a todos los militares en armas) reducida a 13 sujetos, por otra parte, no vacunados por diversas razones (22)

En *Estrasburgo* y en su región, Rohmer y Uhl han comparado, en el curso de una epidemia de una gravedad excepcional sobrevenida en Alsacia, la morbilidad y la mortalidad de los vacunados, por una parte, y en los no vacunados, por otra ; de 37.000 vacunados, han observado 16 difterias y sobre 24.000 no vacunados, 139 casos. De las 20 defunciones consecutivas a la difteria, sobre las cuales Rohmer y Uhl han podido tener datos precisos, ninguno había sido vacunado (23).

En *Lyon,* gracias a la actividad del doctor Poulain, que ya había hecho sus pruebas en la ciudad de San Esteban, la vacunación ha podido ser emprendida sistemáticamente. Había comenzado en 1937, pero no se realizaba nada más que en una pequeña parte de los niños de edades comprendidas entre dos y catorce años, frecuentando la escuela maternal o la escuela primaria ; la inyección de recuerdo raramente era practicada ; jamás el número de niños completamente vacunado pasaba antes de 1943 del 25 por 100 del número total de niños, lo que era insuficiente para obtener un resultado bien apreciable.

Desde 1943 hasta 1947, en pleno brote epidémico muy serio, la vacunación fué generalizada al 95 por 100 de los niños de tres a quince años y entonces se observa que los raros casos

(22) R. Schier y Y. F. Buvat : *Soc. Med. Milit. Française,* 13 de octubre de 1938.

(23) Rohmer y Uhl : *Bull. Acad. de Med.,* sesión del 21 de enero de 1947.

observados *en los niños vacunados* son por término medio 15 veces menos numerosos que en un igual número de niños no vacunados y que permanecen benignos.

En cinco años *no se ha observado ninguna defunción en los vacunados,* mientras que en los niños y adultos no vacunados tenían lugar 108 defunciones por difteria (24).

En *París* y en el *Departamento del Sena,* han podido ser observado hechos del mismo orden y esto gracias a los esfuerzos del doctor Besson, Director de los Servicios de Higiene, y de sus colaboradores.

Ya en 1947, Besson había hecho conocer los datos recogidos en el curso de una encuesta efectuada bajo la influencia de la vacunación puesta en práctica tan ampliamente como fué posible durante los años 1944, 1945 y 1946. De estos datos deducía especialmente que durante esos tres años, observó 152 defunciones contra una en los vacunados (25).

Besson y Jouffrault, han aportado en febrero de 1949 ante la Academia de Medicina (26), numerosos datos sobre la vacunación antidiftérica en el medio escolar, declarando : «Después de varios años de vacunación sistemática de las Escuelas públicas por medio de las anatoxinas diftérica y tetánica de Ramon, para inmunizar a los niños que por razones diversas no habían todavía recibido las vacunaciones reglamentarias de la primera edad, es posible actualmente en lo que concierne a la *ciudad de París,* observar una disminución rápida y progresiva de los casos por difteria sobrevenidos entre la población escolar a medida que se generaliza la vacunación llamada asociada». Esta disminución está representada según Besson y Jouffrault, por una caída muy marcada y continua del número de

(24) Véase principalmente : P. Poulain : *Bullet. Acad. de Médecine,* 1948, núms. 9 y 10, pág. 142 ; *Revue d'Immunologie,* 1948, 12, página 276.

(25) A. Besson : *La Presse Medicale,* 1947, 38, pág. 433. Ver igualmente : *Bull. Acad. de Méd.,* 1947, y *Revue d'Immunologie,* 1948, página 266.

(26) A. Besson y A. Jouffrault : *Bull. Acad. de Méd.,* 1949, página 133.

casos de difteria registrados en el curso de los años 1945, 1946, 1947 y 1948. De este modo se ve descender progresivamente el número de casos por difteria en las escuelas desde 325 en 1945 a 279 en 1946, 106 en 1947, 59 en 1948, y la cifra de defunciones tiende hacia el 0 en los vacunados.

En una comunicación hecha ante la Academia de Medicina en 1950, J. Huber y A. Besson señalan que desde la Ley que hizo obligatoria la vacunación antidiftérica han sido practicados más de 3.000.000 de inyecciones de anatoxina por los Servicios técnicos de la Prefectura del Sena, sin incidentes dignos de ser tenidos en cuenta (27); en las Escuelas Primarias el 90 por 100 por término medio de los niños están correctamente vacunados.

En fin, en un informe del 6 de octubre de 1950 presentado al Consejo de Higiene del Sena por Besson se destaca el siguiente pasaje:

«En 1925, cuando todavía no había tenido lugar ninguna campaña colectiva de vacunación antidiftérica, se registraban en París entre el 1.° de enero y el 30 de junio del citado año, 1.378 casos de difteria, de los cuales 115 fueron mortales.

»En 1950, durante el mismo período del 1.° de enero al 30 de junio, fueron señalados en París solamente 100 casos de difteria, entre los cuales sobrevinieron cuatro defunciones entre sujetos no vacunados.» Según una conversación recientemente sostenida con el doctor Besson, el número de defunciones en todo el año 1950 no pasará de diez.

Así se encuentran puestos en evidencia una vez más los felices resultados que pueden obtenerse de las campañas de vacunación bien realizadas. Es de desear, decimos nosotros recientemente, ciertos ejemplos sean seguidos en toda Francia según el voto que todavía ayer emitía la Academia Nacional de Medicina:

«*La Academia de Medicina registra con satisfacción los muy numerosos resultados ahora obtenidos en el mundo entero, que afirman más que nunca la eficacia e innocuidad de la vacunación antidiftérica, de la vacunación antitetánica y de las vacunaciones asociadas, método de inmunización de origen francés y hoy universalmente extendido*» (28).

(27) J. Huber y A. Besson: *Bull. Acad. Nat. de Méd.*, 1950, 134, página 233.

En ITALIA la Ley que hizo obligatoria la vacunación antidiftérica por medio de la anatoxina, ha sido efectivamente aplicada a partir de junio de 1939. Los informes publicados durante la guerra han confirmado los buenos resultados obtenidos anteriormente en este país con la vacunación por la anatoxina diftérica. De este modo, Imbasciati dió a conocer el éxito de la vacunación en 400.000 niños (29). Tron ha relatado, por su parte, los resultados de la aplicación del método de la vacunación anatoxínica en la provincia de Pavía, en la que en 1941, según él, 65 a 70 por 100 de los niños de edad comprendida entre dos y diez años han sido vacunados. La tasa de morbilidad es de 0,39 por 100 en los no vacunados y de 0,03 por 100 en los vacunados, o sea, aproximadamente, diez veces menos (30).

En SUIZA, gracias a los esfuerzos del doctor Audcoud, del profesor Reh y del doctor Rilliet, la vacunación antidiftérica se puso en práctica en primer lugar en el cantón de Ginebra donde fué declarada obligatoria en 1932. De 1932 a 1940, señalaba Reh en 1940 (31), los servicios de higiene de este cantón han alcanzado el número de 16.724 vacunaciones, lo que debe corresponder a los 2/3 solamente del número exacto de niños vacunados. Sobre estos 16.724 vacunados no se cuentan nada más que 70 casos solamente de fracasos «reales» o «aparentes»; es decir, anginas, cuyo carácter diftérico es más o menos seguro. En este grupo la mortalidad es nula. La disminución particularmente pronunciada de la morbilidad diftérica y la ausencia en los vacunados de todo caso mortal de difteria son garantías, concluía Reh, del valor profiláctico de la vacunación por la anatoxina diftérica.

(28) *Bull. Acad. de Méd.*, 1948, núm. 11, pág. 132.
(29) Bruno Inasciati: *Omnia Medica*, sup. XVII, 191.
(30) Tron: *Med. Woch.*, 1943, 73, pág. 533.
(31) Th. Reh: *Revue Suisse Hyg.*, 1940, pág. 302.

Siguiendo el ejemplo del cantón de Ginebra, la han declarado obligatoria otros cantones como el de Zurich, Basilea, Villa de Schaffhouse, Vaud, Soleure y Grisons.

En un artículo muy reciente, Audeoud, uno de los precursores de la vacunación por la anatoxina diftérica en Suiza, mostraba con cifras que la enfermedad ha cambiado completamente de lo que era en otro tiempo: fuerte disminución de la morbilidad y de la mortalidad (32).

En BELGICA, después de los ensayos más o menos importantes emprendidos por Nenseval, Bessemans, Timbal y Néglis, la vacunación por la anatoxina fué aplicada en amplia escala a partir de 1943, y desde esta fecha, como lo ha puesto de manifiesto en diversas ocasiones P. Néglis, la tasa de mortalidad por difteria no ha dejado de disminuir, descendiendo en 1948 a 143 defunciones, cifra la más baja que se ha conocido en Bélgica (33).

En HUNGRIA la vacunación contra la difteria fué declarada obligatoria en 1933 por iniciativa de Jehan, Farago, etc., y ha sido realizada a continuación en una amplia escala; ello condujo a la disminución en fuertes proporciones de la morbilidad y de la mortalidad debidas a esta enfermedad (34).

En ALEMANIA, en el distrito de Dusseldorf, la difteria azotó con una gran intensidad en el año 1938, año durante el cual fueron registrados cerca de 17.000 casos. En 1939 se emprendió una campaña de inmunización activa, que fué proseguida hasta 1941. Durante este período, 643.000 niños recibieron dos inyecciones de anatoxina y 90.000 niños una sola inyección. Los resultados han sido satisfactorios, según declara Sturm, que los relata detalladamente (35).

Más recientemente ha sido de nuevo afirmada en Alemania la eficacia de la vacunación por Gram, que concluye su artículo precisando que «el efecto preventivo de la vacunación antidiftérica es innegable, particularmente evidente en el niño» (36).

(32) H. Audeoud: *Revue Méd. de la Suisse Romande*, 1951, 71, página 112.

(33) Ver, por ejemplo, P. Néglis: *Scalpel*, 1949, núm. 34.

(34) F. Farago: *Orvosok lapja*, 1947, 3, pág. 249.

(35) Sturm: *Oeffentl. Gesundheit*, 1942, 8, pág. 169.

(36) Gramm: *Deutsch. Gesundheit Wos.*, 1946, pág. 215. Leipzig.

En SUECIA, según H. Ericsson y Britta Ericsson, 68 por 100 de los niños menores de siete años habían sido vacunados en 1944 por medio de una sola inyección de anatoxina diftérica, y en 1945, 40 por 100 han recibido una segunda inyección. La vacunación efectuada en estas condiciones ha tenido una influencia favorable sobre la morbilidad y, sobre todo, sobre la letalidad diftérica (37).

En DINAMARCA la vacunación contra la difteria ha sido generalizada a partir de 1941, por iniciativa del doctor Th. Madsen, antiguo Presidente de la Sección de Higiene de la Sociedad de las Naciones. Previamente habían sido realizados diversos ensayos efectuados particularmente por Knud Bojlen (38).

Según Ipsen (39), la vacunación antidiftérica, que desde 1941 hasta 1944 había sido aplicada en cerca del 90 por 100 de los niños comprendidos en edades de cuatro a cinco años, ha hecho descender fuertemente la morbilidad por difteria en la población infantil. Esta reducción ha sido debida a la vacunación, puesto que se observa una morbilidad elevada en los adultos, los cuales no han sido vacunados.

Los mismos resultados fueron proporcionados en estos últimos años por Lassen y sus colaboradores (40), por Ammundsen, Bang y sus colaboradores (41), por Mortensen (42), etcétera, todos los autores daneses que como especialistas se han ocupado en este tema en estos últimos tiempos están de acuerdo entre ellos y con sus colaboradores extranjeros, para afirmar la muy fuerte reducción de la morbilidad y de la mortalidad con-

(37) H. Ericsson y Britta Ericsson: *Bull. Off. Internat. d'Hyg. Publique*, sesión de abril-mayo de 1946. Comunicación presentada por el profesor Kling, de Estocolmo.

(38) Knud Bojlen: *Ann. de Méd.*, 1940, 46, pág. 306.

(39) J. Ypsen: *Nord Med.*, 1946, pág. 630.

(40) H. C. A. Lassen: *Ugesk Laeg*, 1946, pág. 499.

(41) E. Ammundsen y J. Bang: *Acta Med. Scand.*, 1948, 129, página 415.

(42) V. Mortensen: *Acta Med. Scand.*, 1946, 125, pág. 283.

secutivamente a la puesta en práctica de la vacunación antidiftérica

En la U. R. S. S., Barikme, Netchadimenko, Isabolniski, etc., y, sobre todo, Zdrodowski y sus colabores habían contribuído a organizar la lucha contra la difteria por medio de la anatoxina, desde que ésta fué conocida (43). Nosotros tenemos muy pocas referencias sobre los resultados. Solamente sabemos que hace algunos años habían sido vacunados treinta millones de niños, lo que permite suponer la existencia de una gran confianza en el método.

En TURQUIA la vacunación antidiftérica fué impulsada por Nureddin-Omur, Mustafá Meutesoglu, Saïd Bilal Colem, y allí como en las demás parte produjo sus frutos (44).

En POLONIA la inmunización contra la difteria se encontraba muy desarrollada inmediatamente antes del conflicto mundial, como lo había dado a conocer L. Hirszfeld en 1939, ante la Academia de Medicina de París (45). La guerra desdichadamente ha interrumpido su impulso.

En YUGOESLAVIA la vacunación por anatoxina diftérica había sido introducida por instigación de higienistas e inmunólogos tales como Simitch, Djourichitch, etc., y se había qesarrollado.

Remsine comunicó sus primeros resultados en 1939 mostrando ya sus magníficos efectos sobre la morbilidad y la mortalidad por difteria, principalmente en Belgrado (46).

Más recientemente, Bajsanski ha anunciado que en el curso de los años transcurridos entre 1937 y 1948, 47.264 niños de edad escolar estaban completamente inmunizados. La morbilidad diftérica durante este período fué de 984 casos (8,86 por 1 000). Entre los no vacunados, 927, o sea 14,55 por 1.000,

(43) Consultar a este respecto el magnífico estudio biológico e inmunológico de Edrodowski y Halapine : *Revue d'Immunologie*, 1946, número 2, pág. 222.

(44) Said-Bilal Golem : *Revue d'Immunologie*, 1948, 12, pág. 261. Ver también O. Nureddin-Onur : *Pratik-Doktor*, 1949, 19, pág. 87.

(45) L. Hirszfeld : *Bull. Acad. de Med.*, 1939, 121, pág. 712.

(46) Ramsine : *Zeitsch. f. Immunitatsforsch.*, 1939, 96, pág. 314.

contrajeron la difteria y entre los vacunados solamente 57 (1,20 por 1.000). El total de las defunciones era de 27 (2,43 por 1.000). Entre los no vacunados hubo 26 defunciones, o sea 4,08 por 1.000, mientras que entre los vacunados hubo solamente un muerto, o sea 0,21 por 1.000 ; es decir, veinte veces menos (47).

En INGLATERRA, como es bien sabido, la población es, en general, refractaria a la práctica de las vacunaciones, incluso la de Genner. Sin embargo, durante la última guerra y después, para hacer frente a una situación alarmante ante el hecho de la extensión que la difteria iba adquiriendo, ha tomado un gran incremento en las Islas Británicas la vacunación antidiftérica, gracias a los esfuerzos desplegados por las organizaciones médicas y los Servicios de Higiene fuertemente apoyados por los Poderes públicos.

Fué de este modo como se emprendió una muy activa campaña de inmunización en ESCOCIA en noviembre de 1940, en el mismo momento en que se observaba un fuerte recrudecimiento de la difteria. En 1941-42 Russell informa que había procedido a la inmunización de 748.287 niños, estimando que el 71 por 100 de los niños de las escuelas y el 56 por 100 de los niños de edad pre-escolar habían sido sometidos a la vacunación.

He aquí algunas de las cifras del informe de Russell (47 bis).

1. *Morbilidad en los no vacunados y en los vacunados*

	AÑOS		Totales
	1941	1942	
No vacunados	10.161	6.930	17.091
Vacunados	1.056	1.797	2.833

2. *Mortalidad en los no vacunados y en los vacunados*

No vacunados	515	279	794
Vacunados	2	11	13

(47) Milos N. Bajsanski : *Travaux du Congrés des Médicins yougoslaves*, 1948, pág. 166.

(47 bis) A. Russel : *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1943, 36, núm. 10, página 503. Reproducido en *The Lancet*, 1943, y comentado en *Bull. of Hyg.*, 1944, 19, núm. 4.

De estas cifras resulta, en primer lugar, que en 1941 se han observado 10.161 casos de difteria en los no vacunados (de los cuales 7.041 tuvieron lugar en niños menores de quince años). No se debe olvidar que la proporción de niños vacunados (71 por 100 de los niños de edad escolar y 56 por 100 de edad preescolar) era más fuerte que la de los no vacunados. Se puede, pues, estimar en términos generales, teniendo en cuenta esta proporción y según las cifras dadas, que el número de casos de difteria era diez veces más elevado en los no vacunados que en los vacunados. El total para los años 1941-42 fué de 17.091 casos de difteria en los no vacunados y 2.833 en los vacunados. Sin embargo, lo que resulta de mucha más importancia todavía es el hecho de que en 1941 *hubo* 515 *muertos por difteria en los no vacunados y solamente* 2 *en los vacunados,* y en el bienio 1941-42 se registraron 794 defunciones en los no vacunados contra 13 en los vacunados.

Esta campaña de vacunación antidiftérica proseguida en Escocia tiene todo el valor de una gran experiencia, científicamente conducida, que ha sido realizada en una región muy extensa y en las condiciones prácticas, en plena guerra, es decir, en un período poco favorable al éxito de un método de inmunización y propicio, por el contrario, al desarrollo de la enfermedad y a su gravedad, habiendo sido llevada a cabo cuando la epidemia de difteria que estaba en fase invasora y no descendente No falta nada, pues, como experiencia rigurosa, ni siquiera los «testigos no vacunados», en los cuales la enfermedad ha continuado castigando con toda su malignidad (48), puesto que en dos años, volvemos a repetirlo, condujo a la muerte (a pesar de la seroterapia) de 794 sujetos no vacunados, mientras que de los vacunados solamente han sucumbido 13.

Tales resultados ilustran de manera particularmente evidente sobre la eficacia de la vacunación antidiftérica y deben convencer a los más incrédulos.

(48) Según Russel (loc. cit.), hubo en los enfermos una fuerte proporción de *C. diphteriae gravis.*

La realización de la vacunación antidiftérica no se limitó a Escocia: se extendió al REINO UNIDO.

El Ministerio inglés de Sanidad, en efecto, ha llevado a cabo una verdadera cruzada contra la difteria a partir de 1941 De 1941 a fines de 1949, han sido vacunados cerca de diez millones de niños.

Las estadísticas publicadas desde esta época (49) muestran, por ejemplo, que la mortalidad por difteria no ha dejado de decrecer en el Reino Unido.

AÑOS	Defunciones
Antes de 1940 (término medio)	2.800
En 1941	2.622
En 1942	1.827
En 1943	1.371
En 1944	934
En 1945	722
En 1946	472
En 1947	244
En 1948	150
En 1949	99

En suma, en 1949 hubo en el Reino Unido 2.500 defunciones menos que en 1941. Por cada 25 niños que sucumbían de difteria en 1941, solamente moría uno en 1949. Estas cifras son las más bajas que se han conocido en Inglaterra.

Señalemos que en 1950 el número de casos declarados y de muertos por difteria en Inglaterra y en el País de Gales han continuado descendiendo. El número de casos declarados en 1948, 1949 y 1950 eran, respectivamente, de 7.903, 4.929 y 2.858; estos números de casos representaban el 75 por 100, el

(49) Véase, por ejemplo, los datos publicados por *La Presse Medicale* (27 de diciembre de 1947), por *The Journ. of the Am. Med. Ass.* (1947, 135, pág. 37), por *The Lancet* (1948, núm. 6.538, pág. 981), por la circular 40-49, del 22 de abril de 1949, del Ministerio de Sanidad inglés; por *Bruxelles Medicale*, por *Brit. Med. Journ.* (27 de enero de 1951, pág. 178).

62 por 100 y el 58 por 100 de los registrados en el curso de cada uno de los años precedentes. Durante los cinco años que van de 1946 a 1950, en 126 grandes ciudades ha disminuído el número de muertes del modo siguiente: 258, 130, 100, 51, 27.

De tales resultados le cabe un gran honor a los Servicios de Sanidad de Outre-Manche. Cada año, el Ministro de Sanidad inglés (que era estos últimos meses Mr. Bevan) abre la campaña de vacunación antidiftérica. En una de sus alocuciones estimaba que si por lo menos el 75 por 100 de los niños de Inglaterra estuviesen vacunados, la difteria desaparecería como enfermedad epidémica (50). Por otra parte, se expresaba así: «Aparte del hecho de que hayan sido salvadas jóvenes vidas, imposibles de valorar en sumas monetarias, la reducción del número de casos de difteria en el curso de estos últimos años ha conducido a una disminución de varios millones de libras en los gastos de tratamiento y hospitalización, gastos que deben ser descontados de los Fondos públicos» (51).

En el CANADA, donde la lucha contra la difteria por medio de la vacunación por la anatoxina había sido emprendida sin retraso por Fitz-Gerald y sus colaboradores Frasser, McKinnon, Defries, etc., y después continuado por ellos mismos e igualmente por los cuidados de los doctores Beaudoin, Frappier, Fredett, Morin, etc., los felices efectos de este método de profilaxia se hicieron pronto sentir por una reducción rápidamente progresiva de la morbilidad y de la mortalidad diftérica (52).

Como lo señalaba Carrson, en 1943, «los resultados satisfactorios obtenidos en las ciudades de Toronto, Hamilton, Brantford, Montreal, etc., son dignos de mención. Fitz-Gerald, Frasser, McKinnon y Ross, mostraban en 1938 que la vacunación de los niños de las escuelas en el curso de los años 1927 a 1932 ha reducido la morbilidad diftérica aproximadamente

(50) *The Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 1946, 131, pág. 935.

(51) Reproducido en *La Presse Médicale*, 27 de diciembre de 1947.

(52) J. G. Fitz-Gerald: *Ann. Inst. Pasteur*, 42, pág. 1.089; Fitz-Gerald, Frasser y McKinnon: *Bull. of the New-York Acad. of Med.*, 1938, 14, pág. 566; *The Lancet*, 1938, pág. 391; D. T. Frasse: *Canad. Publ. Health*, 1939, 39, pág. 469.

el 90 por 100 en los vacunados con relación a los no vacunados. El beneficio de la vacunación de los niños ha tenido su repercusión en la reducción de la morbilidad y de la mortalidad por la difteria en la población entera; en efecto, la tasa de mortalidad, por ejemplo, cae de 6 por 100.000 en 1930 a 0,6 en 1934 En algunas ciudades, la mortalidad en los vacunados en nula» (53). Estos hechos son confirmados en 1946 por Phair y McKinnon (54).

En un artículo consagrado a la inmunización contra la difteria (55), en el cual son citados los trabajos de McKinnon, se pone de manifiesto la constante y simultánea disminución de la morbilidad, de los portadores de gérmenes y de la mortalidad por difteria en las grandes ciudades del Canadá y particularmente en Toronto desde 1926, época en la cual la vacunación ha sido impulsada; se estima que las estadísticas son ahora bastante concluyentes para convencer a los más escépticos.

Ultimamente, Donald T. Frasser, de Toronto, expresaba la misma opinión después de haber recordado de nuevo que «se debe a Ramon la introducción de la anatoxina, antígeno inofensivo, fácilmente dosificable y *muy eficaz* en la práctica de la inmunización contra la difteria» (56).

Mencionemos, en fin, que en el curso de la guerra, la vacunación por medio de la anatoxina diftérica ha sido practicada en el ejército canadiense y ha —por así decirlo— eliminado la difteria (57)

Es sin duda en los ESTADOS UNIDOS donde han sido más demostrativos los resultados obtenidos y en un plazo más corto.

(53) J. F. Carson: *Bull. of Hyg.*, 1943, 18, pág. 363.

(54) J. T. Phair y N. E. McKinnon: *Canad. Journ. of Public. Health*, 1946, 69.

(55) *The Lancet*, 1947, núm. 6.487, pág. 952. Artículo anónimo.

(56) Donald T. Fraser: *Bull. of the New-York Acad. of Med.*, 1948, 24, núm. 5, pág. 332.

(57) Véase Seller: *Cand. Public. Health Journ.*, 1942, 33, página 575. Se consultará igualmente los artículos de A. Plouffe (Montreal): *Un. Med. Canada*, 1941, 70, pág. 625, que demuestra el papel capital de la anatoxina en la profilaxis de la difteria, y de R. J. Gibbon (Otawa): *Canad. Journ. Publ. Health*, 1945, 36, pág. 34.

Así, en *Nueva York*, ya lo hemos dicho, William Park, director de los Servicios de Higiene de la capital, fué, a partir de 1925, el precursor de la vacunación por la anatoxina diftérica. De 1925 a 1929, durante el período de organización de la aplicación de este método de profilaxis, aproximadamente 200.000 niños de Nueva York han sido vacunados. A partir de 1929, las campañas de vacunación antidiftérica se sucedieron cada vez más activas, siempre bajo el enérgico impulso de William Park. En 1933, en una ceremonia oficial, era vacunado por William Park, acompañado de Béla Sichick (el autor de la reacción que permite controlar la inmunidad antidiftérica en los sujetos vacunados), el millonésimo niño de Nueva York. En 1945, con ocasión del envío que le hicieron sus colaboradores de una placa de bronce con su efigie, anunciaba William Park, que en el espacio de quince años el número de casos de difteria en Nueva York había descendido de 15.000 a 1.500. Desde entonces la morbilidad y la mortalidad por difteria no han cesado de disminuir en dicha ciudad, así como lo atestiguan las estadísticas (58).

Ciudad de Nueva York.—Números de casos y de muertes por difteria (1910-1948)

AÑOS	Casos	Defunciones	Muertos por cada 100.000 niños menores de 15 años
1910-1919 (media)	14.282	1.290	86,4
1920-1929 (media)	10.685	704	42,2
1930	3.794	198	11,4
1931	3.999	186	10,8
1932	3.581	210	12,4
1933	1.891	86	5,2
1934	1.393	103	6,3
1935	1.189	68	4,3
1936	1.124	35	2,2

(58) Véase *Quart. Bull. Dep. of Health City of New-York*, número 1, marzo de 1945, 13, pág. 10.

AÑOS	Casos	Defunciones	Muertos por cada 100 000 niños menores de 15 años
1937	1.284	58	3,8
1938	700	26	1,7
1939	548	22	1,4
1940	386	10	0,7
1941	362	10	0,5
1942	392	7	0,5
1943	274	16	1,1
1944	242	7	0,4
1948	153	6	0,4

De estas estadísticas resalta, por ejemplo, que de 1910 a 1919, unos años antes del descubrimiento de la anatoxina, hubo una media anual de 14.262 casos de difteria con 1.290 defunciones, *a pesar del tratamiento por el suero antidiftérico y de sus progresos*. La enfermedad diftérica era, pues, todavía muy temible.

De 1920 a 1929, durante el período de organización de la vacunación antidiftérica, la media anual era de 10.000 casos de difteria, produciendo la muerte de 704 de estos enfermos.

A partir de 1929, bajo la influencia de la vacunación antidiftérica hecha sistemática y generaliza en Nueva York, la morbilidad y la mortalidad por difteria desciende progresiva y rápidamente, de tal manera que en 1948 no se producen más que 153 casos de difteria y seis defunciones. Y más tarde, tanto la mortalidad como la morbilidad, todavía siguen en descenso.

El índice de mortalidad por 100.000 niños menores de quince años, que era de 86,4 en el período 1910 a 1919 y de 42,2 hasta en 1920, baja bruscamente en el espacio de veinte años bajo los efectos de la vacunación, a 6,3 en 1934 y a 0,4 en 1944, o sea cien veces menos que antes de 1920. Es un hecho sin precedentes en inmunología y en epidemiología.

La mortalidad por difteria ha tenido una caída análoga en la mayor parte de las grandes ciudades de los Estados Unidos.

Así, según el doctor Herman Bundesen, director de la oficina de Higiene de *Chicago*, las tasas de morbilidad y de mor-

talidad diftéricas en esta ciudad durante el año 1949 han sido las más débiles de las registradas en las ciudades americanas de más de 500.000 habitantes (59). Ninguna defunción ha sido observada y solamente fueron señalados cinco casos de enfermedad, o sea una tasa de morbilidad de 0,1 por 100.000. Entre las otras ciudades de más de 500.000 habitantes que no han tenido ninguna defunción por difteria en 1949 se puede citar *Milwaukee Cleveland* y *Pittsburg*.

Hace diez años se registraban anualmente en Chicago 588 casos de difteria que ocasionaban 56 defunciones, y hace veinte años 6.000 casos y 503 defunciones.

Esta desaparación de la difteria en relación con la aplicación, antes de la guerra, de un vasto programa de inmunización va tan lejos —escriben Poucher y Glaser—, que *frecuentemente los médicos jóvenes de las ciudades americanas no han visto ni un solo caso de difteria en su práctica, ni siquiera en sus años de estudio* (60).

* * *

Tales son los *hechos* recogidos por todas las partes del mundo. *Ellos prueban que el método de la vacunación creado hace un cuarto de siglo, al siguiente día mismo del descubrimiento de la anatoxina diftérica y que ha sido objeto de incesantes investigaciones y progresos, ha permitido en los países en los que ha sido correcta y juiciosamente aplicado, realizar, en primer lugar, en los vacunados, una reducción generalmente considerable de la morbilidad y, sobre todo, de la mortalidad diftérica, que tiende a hacerse nula.*

Estos hechos consagran, indiscutiblemente, la eficacia de la vacunación por medio de la anatoxina diftérica, arrastrando a la convicción, cada vez más fuerte, de ver desaparecer la difteria como tal enfermedad epidémica, gracias a la práctica continua, sistemática y generalizada de este método de profilaxis específica.

(59) *Journ. Am. Med. Ass.*, 1950, núm. 9 (4 de marzo). V. 142, página 661.

(60) H. G. Poucher y Kurt Glaser, citado por Baize en el *Bulletin Médical* de 21 de mayo de 1941.

El fin que nosotros vislumbrábamos en 1933, proponiendo la anatoxina diftérica para poner al niño al abrigo de los perjuicios de la terrible enfermedad, ¿no está ahora alcanzado, en gran parte, en la mayor parte de los países?

Al terminar esta exposición consagrada a la anatoxina diftérica y a su aplicación en la inmunización contra la difteria séanos permitido evocar un recuerdo.

Hace dieciocho años, nosotros proporcionábamos al doctor Roux (que desde hacía treinta años presidía los destinos de la Casa de Pasteur) los resultados obtenidos en esta época, en Francia, con la vacunación antidiftérica.

Ante nuestra viva sorpresa, él que era corrientemente tan reservado y mesurado en sus apreciaciones, nos dijo: «Debiais dar un grito de triunfo». Este grito no lo hemos dado entonces porque lo estimábamos prematuro.

Hoy estamos autorizados por los hechos a escucharlo y hacerlo escuchar en memoria del gran pasteuriano cuyo trabajo fundamental, con su discípulo Yersin, sobre la difteria y más precisamente sobre la toxina diftérica (1868), ha conducido primero al descubrimiento por Behring de la antitoxina (1890) y un poco más tarde a la seroterapia antidiftérica (E. Roux, 1894), después, al cabo de treinta y cinco años, a ponerse de manifiesto la anatoxina diftérica y, finalmente, a la instauración de la vacunación contra la difteria, gracias a la cual *esta enfermedad que fué en el pasado «el terror de las madres» y que hace aún poco tiempo causaba muchas zozobras a los médicos, no será más que un mal recuerdo en el corazón de las madres y en el espíritu de los clínicos y de los sanitarios.*