c2136-68



MINISTERIO DE LA GOBERNACION

DIRECCION GENERAL DE SANIDAD

SECCION DE PUERICULTURA, MATERNOLOGIA E HIGIENE ESCOLAR

ESTADO ACTUAL DE LA EPIDEMIOLOGIA Y PROFILAXIS DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN LA INFANCIA

POR LOS DOCTORES

JOSE FERNANDEZ TUREGANO

MÉDICO DE SANIDAD NACIONAL

Y

LUIS NAVAS MIGUELOA

MEDICO PUERICULTOR DEL ESTADO

PUBLICACIONES "AL SERVICIO DE ESPAÑA Y DEL NIÑO ESPAÑOL"

NUMERO 131



ENERO, 1949

Estado actual de la epidemiología y profilaxis de las enfermedades infecciosas en la infancia (1)

POR LOS DOCTORES

JOSE FERNANDEZ TUREGANO
Médico de Sanidad Nacional

LUIS NAVAS MIGUELOA

Médico Puericultor del Estado

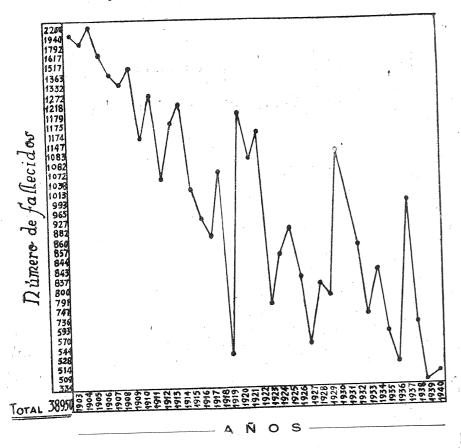
En el presente trabajo hemos de referirnos a aquellas enfermedades infecciosas de marcada incidencia en la infancia y cuyas cifras de morbilidad y mortalidad, disminuídas de manera evidente en estos últimos años, pueden ser todavía favorablemente modificadas, salvo alguna excepción, por una acción profiláctica bien orientada que, disminuyendo el riesgo de estas enfermedades, evite consecuencias fatales y secuelas permanentes en los individuos que las padecen, motivos que justamente preocupan a sanitarios y pediatras por la repercusión que tienen en nuestras cifras demográficas.

Nos ocuparemos del sarampión, tos ferina, difteria, escarlatina, meningitis meningocócica y poliomielitis.

De hecho hemos eliminado en este trabajo enfermedades de gran incidencia, como es la fiebre tifoidea, ya que los problemas que plantea en los límites de la edad infantil son de escasa importancia, y otras, como parotiditis, varicela, etc., cuyo

⁽¹⁾ Ponencia de la II Reunión Nacional de Sanitarios Españoles.

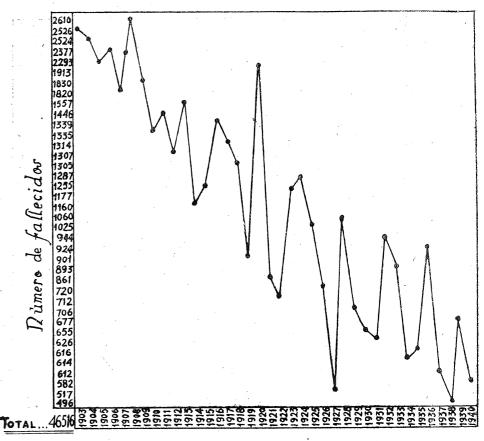
Cifras absolutas de mortalidad por Sarampión, en menores de un año, en el período comprendido entre los años 1903 al 1940



peligro en los diferentes grupos de edades no supone un problema importante.

Exponemos cifras de mortalidad en menores de un año, en el período comprendido entre 1903 a 1940, según datos que amablemente nos han sido proporcionados por los doctores Bosch Marín y Arbelo, en los que gráficamente puede observarse la evolución favorable seguida por estas infecciones. No consignamos las cifras de mortalidad por meningitis meningo-

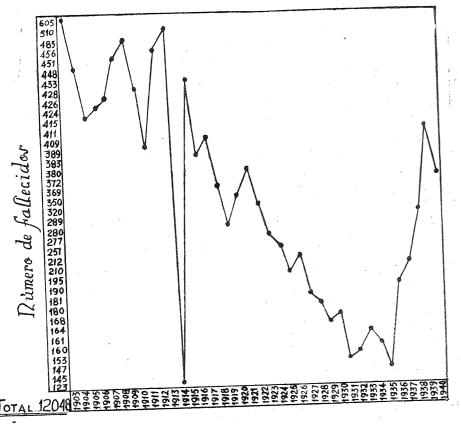
Cifias absolutas de mortalidad por Tos ferina, en menores de un año, en el período comprendido entre los años 1903 al 1940



AÑOS

cócica y poliomielitis, debido a que, en este período de tiempo, la primera de éstas se incluía en las estadísticas en la rúbrica de meningitis simple, junto con el resto de las enfermedades de las meninges; en el caso de la poliomielitis no se tienen datos oficiales hasta el año 1944, en que se incluye esta enfermedad entre las de declaración obligatoria, cuyas cifras comentaremos más adelante.

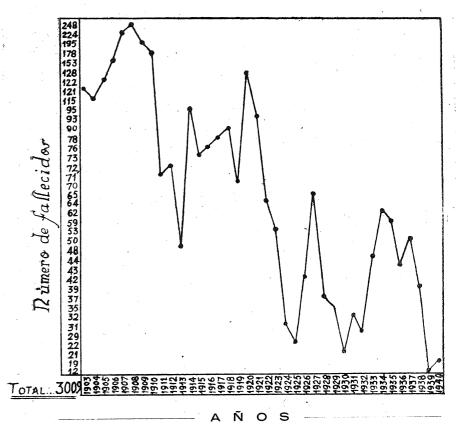
Cifras absolutas de mortalidad por Difteria, en menores de un año, en el período comprendido entre los años 1903 al 1940



AÑOS

Hemos escogido en nuestro estudio estadístico el límite del primer año de la vida, porque en estas enfermedades la letalidad más alta corresponde a este grupo de edad, aunque la morbilidad se desvíe a edades superiores, marcándose este hecho en las cifras de mortalidad infantil y constituyendo, además, el peligroso infeccioso un factor importante entre los grupos de causas originarias de esta mortalidad; factor que, junto al

Cifras absolutas de mortalidad por Escarlatina, en menores de un año, en el período comprendido entre los años 1903 al 1940



alimenticio, debemos considerar modificable por medio de una actuación sanitaria bien orientada.

Analizando en conjunto los datos estadísticos que exponemos, se observa claramente cómo en el transcurso del siglo ha disminuído de una manera ostensible la gravedad de estas infecciones, como consecuencia de los progresos de la higiene, de las prácticas profilácticas y de los métodos terapéuticos.

En estas gráficas vemos la periodicidad de los brotes epidé-

micos, que en el caso del sarampión aparecen cada dos o tres años, epidemias que se hacen más intensas cada cinco o siete años, que deben coincidir con el acúmulo de niños susceptibles y con la rapidez con que se difunda la enfermedad. Algo parecido ocurre en la tos ferina, observándose en la gráfica correspondiente una mayor regularidad en la periodicidad e intensidad de los brotes epidémicos.

Analizando la curva correspondiente a la difteria, y dentro de la norma general de descenso de la mortalidad, se destaca una gran irregularidad de las epidemias y de la gravedad de las mismas. Así puede verse, en el período de tiempo que estudiamos, cómo la mortalidad se mantiene en cifras altas y semejantes en las epidemias ocurridas en los años 1903, 1909 y 1913, llegando a un mínimo en 1914, para ascender nuevamente en 1915, y desde este momento desciende paulatinamente hasta el año 1935, en que se inicia un brote epidémico, que alcanza su mayor auge en el año 1939, desde cuyo momento comienza a descender, dando en el año 1941 la tasa, por 100.000 habitantes, de 6; en el 1942, de 3,7; en el 1943, de 1,81; en el 1944, de 1,42, y en el 1945, de 1,29. Estas variaciones, tan marcadas en la marcha epidemiológica de la difteria, están motivadas por causas que analizaremos al hacer el estudio epidemiológico de esta enfermedad e influenciadas las mismas, en estos últimos años, por la aplicación en masa de la vacunación antidiftérica y, posteriormente, por la obligatoriedad de esta medida proláctica.

En relación a la escarlatina, y siguiendo la pauta de disminución, como en el resto de estas infecciones, se observa una periodicidad en la agudeza de los brotes cada seis años, encontrando, en el transcurso del tiempo que recoge la gráfica, una mayor mortalidad en el año 1908, y cifras mínimas en los años 1939 y 1940. En el quinquenio 1941-1945, la tasa de mortalidad de esta enfermedad, por 100.000 habitantes, se ha man-

tenido en límites muy bajos y semejantes para todo el período, dando una cifra de 0,20.

Aunque hasta el año 1944 no tenemos datos oficiales de meningococia, y, por tanto, sólo podemos analizar estos dos últimos años, se observan unas tasas bajas, que corresponden, en el año 1944, al 1,11 por 100.000, y al 1,51 en el año 1945. Esta escasa mortalidad de los últimos años la atribuímos a los nuevos medios terapéuticos, que la han influenciado muy favorablemente, como veremos más adelante.

Refiriéndonos a la poliomielitis, de cuya infección no tenemos tampoco datos estadísticos oficiales hasta el año 1944, no pudiendo hacer un estudio de la evolución de la enfermedad ni sacar conclusiones del análisis de un período de tiempo más amplio, nos hemos de limitar a señalar las bajas tasas de mortalidad por esta enfermedad, que corresponden, en el año 1944, a la cifra de 0,18 por 100.000, con 555 casos, y la de 0,08 en el año 1945, con 478 casos. En esta infección, lo que determina la gravedad y trascendencia social de los brotes epidémicos es, más que la mortalidad, las trágicas secuelas paralíticas que acarrea en la mayoría de los enfermos.

Del estudio comparativo del sarampión, tos ferina, escarlatina y difteria en los niños menores de un año, resalta de manera manifiesta que la mayor mortalidad infecciosa en este período de tiempo está determinada por las dos infecciones consideradas como más benignas, el sarampión y la tos ferina, hecho explicable por la alta infecciosidad de estas dos enfermedades, ya que son raros los individuos que escapan a su contagio y al desarrollo de un cuadro clínico típico, dando lugar, en el primer año de la vida, a gran número de complicaciones, responsables directas de los óbitos. De estas dos enfermedades, es la tos ferina la que más víctimas causa entre los menores de un año.

El sarampión y la tos ferina, cuya importancia como causa de mortalidad ya hemos analizado, son, a su vez, las más infiuenciables por los medios profilácticos hoy a nuestro alcance y por las medidas sanitarias de carácter general, lo que obliga, para ser consecuente con las ideas actuales, a iniciar obligatorias campañas de lucha contra estas enfermedades, de las que se podrían obtener beneficios rápidamente, sobre lo que insistiremos al referirnos particularmente a cada una de ellas.

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO GENERAL

Toda acción profiláctica ha de basarse, primordialmente, en el conocimiento actual de los mecanismos de infección, analizando detalladamente los tres eslabones fundamentales en epidemiología, que son: fuentes de infección o reservorios, susceptibilidad del individuo y medios de transmisión.

En las enfermedades objeto de este trabajo existen semejanzas epidemiológicas, que, analizadas en conjunto, son las siguientes:

- 1.º El reservorio permanente de todas estas enfermedades reside en el sér humano, bien tenga la condición de enfermo o de portador de gérmenes.
- 2. Los gérmenes o virus causantes de estas infecciones tienen una localización como puerta de entrada y vía de eliminación casi constante para todos ellos, que es la rinofaringe, conlas excepciones que en el estudio detallado de cada una veremos.
- 3.* Los mecanismos de transmisión se realizan casi siempre por medios directos, a base de eliminación de gotitas y secreciones, recibidas del enfermo o portador por el susceptible, en períodos de tiempo y lugar muy limitados. Bien es verdad que nos referimos siempre a métodos generales y habituales de transmisión de estas enfermedades, debiendo tenerse presente que en la práctica pueden imbricarse, y de hecho se imbrican, otros mecanismos indirectos de transmisión (¿objetos, agua, alimentos, moscas?), que dan lugar en ocasiones a nuevos casos.

En resumen, antes de analizar el factor susceptibilidad, podemos decir que el mecanismo de infección de todas las enfermedades que estudiamos se realiza por la presencia constante de enfermo o portador, generalmente por medio directo, y como norma más constante por inhalación de las secreciones o gotitas infectantes. Son enfermedades todas ellas que encajan, con las excepciones correspondientes, dentro de las llamadas de tipo respiratorio.

Dentro de estos principios generales de los mecanismos de producción de este grupo de enfermedades hay que señalar diferencias de susceptibilidad ante la infección, y así ocurre que en alguna de ellas —como sarampión y tos ferina, muy especialmente la primera— las dosis infectantes mínimas son suficientes para determinar una enfermedad manifiesta. Por el contrario, en las restantes: escarlatina, difteria, poliomielitis y meningitis, dosis infectantes suficientes y repetidas no siempre producen la enfermedad, y sí, en cambio, dan lugar a infecciones latentes y abundantes casos de portadores.

En todo este mecanismo epidemiológico deben tenerse en cuenta los caracteres esenciales del germen o virus en relación a dosis infectantes y virulencia de las razas. Es clásico en la difteria la variación de esta cualidad del germen, la importancia que tiene el que pertenezca a las razas grávis o mitis, para la peligrosidad y frecuencia de nuevos casos. Así como al estudiar el mecanismo general de infección podíamos resumirlo a tres hechos, en este caso particular, en que nos referimos al agente productor, podemos, a su vez, condensarlo en los tres hechos siguientes; virulencia, masa infectante y velocidad de infección.

Por último, hemos de analizar el factor terreno en sus estados, bien de resistencia o susceptibilidad, frente a las infecciones que tratamos.

Dentro del concepto de resistencia están incluídos una serie de factores cuyo conjunto determina los diferentes meca-

nismos, por los cuales el organismo, poniendo en juego distintos medios, sabe defenderse ante una agresión bacteriana. Analizando estos factores hemos de hablar de resistencia específica, que puede identificarse con el concepto de inmunidad, y de los otros factores que comprenden la cualidad del organismo para defenderse no específicamente (autarcesis) frente a las enfermedades. Es de sobra conocido el papel que desempeña en la defensa del organismo su estado de fisiologismo, dando a los diferentes tejidos una capacidad reaccional que oponga una especie de barrera a las agresiones producidas por la mayor parte de las bacterias.

En este mecanismo protector hay que tener en cuenta el papel que la piel y las diferentes mucocas que están en contacto con el exterior desempeñan para que una infección pueda desarrollarse, o sea eliminada por los medios naturales de funcionamiento de estos sistemas protectores. Es perfectamente conocido el papel esterilizante que tienen las secreciones de piel y mucosas, que actúan no sólo como medio de arrastre, sino también por su capacidad lísica, ante los gérmenes que entran en contacto con ellas, conteniendo todas estas secreciones la sustancia defensiva llamada "lisozima", que tan importante función desempeña en la defensa local. Lo mismo puede decirse de la función protectora que cumplen todos los órganos sin relación alguna con la actividad específica.

El género de vida individual y colectivo imprime características especiales, que influyen poderosamente en el desarrollo de las enfermedades infecciosas, y son, en suma, los factores sociales en que las comunidades se desenvuelven. El papel desempeñado por la alimentación, el trabajo y la vivienda en la aparición de casos de enfermedades infecciosas y en la extensión e intensidad de las mismas, es un hecho indiscutible y comprobable en la epidemiología de todas las infecciones. Los estados carenciales, las alteraciones del metabolismo, los estados de fatiga, la relación entre trabajo y reposo, las condi-

ciones de la vivienda y, modernamente, la valorización que nue vamente se concede a los estados atmosféricos son hechos de destacadísimo valor en la resistencia general, y todos ellos han de tenerse en cuenta en la defensa y lucha contra las enfermedades infecciosas.

Dentro del capítulo de la resistencia general no específica es perfectamente conocida la cualidad innata que poseen ciertos individuos y razas ante determinadas infecciones, cuyos mecanismos, no bien conocidos, deben achacarse a condiciones especiales de ciertos tejidos o del organismo en general.

Refiriéndonos a la inmunidad o resistencia específica, debemos considerar diferentes aspectos de importancia extraordinaria en la mayor parte de las infecciones que tratamos. Tenemos, en primer lugar, la inmunidad adquirida, heredada por el niño de su madre, inmune ante ciertos gérmenes o virus específicos, inmunidad que desaparece a los pocos meses.

Dentro de la resistencia específica está el papel que juegan los contactos o estímulos infectantes para determinar progresivamente reacciones defensivas en organismos; este mecanismo inmunitario, en la difteria, poliomielitis, meningitis y escarlatina, es sobradamente conocido, y hace que el individuo, sin llegar a la condición clínica de enfermo, únicamente pasando por el de infectado temporal, llegue al estado final de inmunidad total.

En otras infecciones, el estímulo primario, como ocurre, generalmente, en el sarampión y tos ferina, determina el cuadro clínico de la infección y, como resultas del mismo, su estado de defensa ya permanente.

En resumen, en todo este grupo de infecciones que estamos analizando, los contactos infectantes repetidos, bien sea sin apariencia clínica de infección, o bien por el desarrollo total de la enfermedad, conducen a un estado de resistencia definitivo, pues la repetición de la enfermedad en el individuo que anteriormente la pedeció resulta excepcional.

Los límites de este trabajo no nos permiten detenernos, ni lo creemos de gran interés, en analizar los diferentes medios que pone en juego el organismo para llegar al estado de inmunidad específica, como tampoco en la influencia que en el desarrollo de estas infecciones tienen los estados de hipersensibilidad o alérgicos.

Epidemiología y profilaxis del sarampión

EPIDEMIOLOGÍA

La extraordinaria receptividad al sarampión de todos los individuos, edades y sexos, junto a su gran contagiosidad, constituye la característica epidemiológica de esta enfermedad.

Aunque los rasgos indicados anteriormente determinan su epidemiología, es preciso, sin embargo, señalar que no la totalidad de personas susceptibles puestas en contacto con el virus sarampionoso desarrollan el cuadro clínico de la enfermedad. Según han demostrado Stocks, Halliday y Karm (1928), en toda epidemia de sarampión una proporción de susceptibles expuestos al contagio desarrollan, no una forma clínica evidente e inmunidad, como consecuencia de ella, sino formas subclínicas, con un estado de inmunidad temporal, que protege momentáneamente al individuo, pero que no le garantiza el no sufrir otra vez la enfermedad ante un futuro y nuevo riesgo de contagio. La importancia que tienen las infecciones latentes en la epidemiología de todas las enfermedades infecciosas se amplía y destaca mucho más al considerarlas en enfermedades como la que tratamos, en la que se juzgaba como clásica la explosión sarampionosa al primer contacto con el virus.

La época de mayor incidencia del sarampión corresponde al período de tiempo comprendido entre los dos y cinco años (edad preescolar), hecho fácilmente explicable, ya que es en este momento cuando el niño inicia su vida de relación, que le facilita el contagio.

En los primeros meses de la vida el sarampión es raro, debido a dos causas, determinada una de ellas por el estado de inmunidad transitorio heredado de la madre, y la otra por el ya señalado hecho del escaso contacto con el medio exterior en esta primera edad. En el curso de un brote epidémico, uno de nosotros ha tenido ocasión de observar un caso de sarampión en un niño de quince días, y cuya madre había padecido en su infancia un sarampión de evolución normal.

Como hechos fundamentales que determinan la epidemiología del sarampión debemos considerar los siguientes:

- 1.º El foco de infección está representado por el hombre enfermo.
- 2.º Los contagios se realizan antes de la aparición del exantema, cuando todavía no guarda cama el enfermo.
- 3.º La susceptibilidad del hombre para el sarampión abarca a todas las edades.

Es en el período catarral cuando el sarampión se transmite directamente de hombre a hombre, difundiéndose el virus por gotitas, al hablar, toser o estornudar, encontrándose el virus en las mucosas de las vías respiratorias. La contagiosidad de esta enfermedad se mantiene durante todo el período catarral, durante la erupción, y cesa con ésta.

La poca resistencia del virus frente a los agentes exteriores hace casi imposible el contagio indirecto. Para que pueda producirse el contagio por medio de objetos usados por el enfermo es preciso que aquéllos pasen en un pequeño plazo de tiempo desde el enfermo al individuo sano susceptible.

La difusión de esta enfermedad y la producción de epidemias está determinada por la acumulación de personas susceptibles. El hecho de encontrarse las epidemias de sarampión, en las comunidades civilizadas, relegadas exclusivamente a los niños lo determina el que los adultos ya han sido inmunizados.

por un ataque previo. Ejemplos de lo que sucede en comunidades vírgenes al virus sarampionoso, durante muchos años, son lo ocurrido en las islas de Santa Kilda y las Feroe, las que, libres varios decenios de sarampión, al ser importado el virus contrajeron la enfermedad casi la totalidad de la población.

El sarampión es endémico en nuestro país, dando lugar periódicamente a brotes epidémicos más o menos extensos, cuyos límites los marca la población susceptible. Al no desaparecer nunca el virus en las grandes comunidades, el balance entre personas susceptibles e inmunes determina el pase de esta enfermedad de endémica a epidémica. Las ondas sarampionosas se producen en las grandes poblaciones, dependiendo de la densidad, tamaño y comunicaciones de la población en sí, pudiendo predecir los intervalos entre las diferentes ondas, que se han calculado de dos a cuatro años.

Hay que destacar diferencias entre el medio rural y el urbano, no encontrándose en el primero casos aislados, sino siempre apareciendo pequeños brotes epidémicos, a diferencia de lo que ocurre en las grandes poblaciones, en las que el estado endémico es persistente. En resumen, la frecuencia de epidemias sarampionosas en toda comunidad depende de la concentración suficiente de susceptibles y de la facilidad con que puede introducirse la infección en ellas.

El sarampión tiene carácter estacional, cuya mayor incidencia se suele encontrar en nuestro país, aunque no de una manera muy regular, en los meses de abril y mayo, siendo el mes de septiembre el de menor incidencia señalada.

La importancia social del sarampión y la influencia que los factores sociales tienen en la mortalidad por esta enfermedad hace que muchos sanitarios la conceptúen dentro del grupo de las sociales, propiamente dichas. Los estudios de Debré, en Francia, nos determinan de una manera clara las diferencias que se observan en los datos de mortalidad al comparar las zonas densamente pobladas con las rurales. Durante los años

1906 a 1913, la mortalidad fué de 23,5 por 100.000 habitantes, en París; de 16,4, en ciudades de 30.000 habitantes; de 10,4, en ciudades de 5.000 a 30.000 habitantes, y de 6,6 para los pueblos de menos de 5.000. Este mismo autor nos indica también en sus estudios, hechos en los diferentes distritos de París, cómo la mortalidad aumenta de una manera destacada a compás de la superpoblación y un mayor hacinamiento. Al medio desfavorable, que determina una excesiva aglomeración, a más del adelanto que proporciona a la infección para las más jóvenes edades, debe justamente atribuirse la explicación de estos hechos señalados.

La mortalidad en menores de un año representa, ordinariamente, el 31 por 100 de la mortalidad de las otras edades. La letalidad de menores de un año es del 14 por 100; de uno a tres años, del 6 por 100, y de tres a cinco años, de 1,2 por 100. Son las complicaciones bronconeumónicas y bronquíticas las principales causas de muerte de los niños jóvenes.

PROFILAXIS

Entre todas las enfermedades eruptivas de la infancia, es el sarampión una de las de mayor mortalidad de todas las conocidas. Los cuadros estadísticos que exponemos al comienzo de este trabajo demuestran que no se trata de una enfermedad banal, sino que, por el contrario, merece una preocupación bien destacada. Las complicaciones sarampionosas y la agravación de otras enfermedades concomitantes son la causa de desenlaces funestos, que es preciso evitar.

Entre los métodos de profilaxis cabe intentar en esta enfermedad, como en otras, los métodos de aistamiento y de desinfección; sin embargo, los resultados conseguidos por la aplicación de estas prácticas son casi siempre nulos, dadas sus características epidemiológicas. Cuando se pueden establecer es-

tas medidas es siempre posteriormente a la contagiosidad del enfermo, muy anterior al período eruptivo, que es el que determina el establecimiento de un diagnóstico seguro. Cuando un enfermo de sarampión guarda cama en su domicilio o en un establecimiento hospitalario ya ha dado lugar a múltiples contagios y, por tanto, a la propagación de la enfermedad. Para que un aislamiento sea efectivo debe hacerse desde el octavo al décimo días después del contagio hasta el décimoquinto, o sea, justamente, desde el final del período de incubación hasta el de la enfermedad. En épocas de epidemias deben evitarse las aglomeraciones del personal susceptible, especialmente tomando medidas en las edades escolares más jóvenes, que coinciden con las clases de párvulos de las escuelas. En cuanto a desinfección, puede esta medida ser eficaz aplicándose durante la enfermedad a los objetos contaminados con la secreciones nasofaríngeas.

Hasta el momento actual, y ante las dificultades de las otras medidas de lucha sarampionosa, sólo hay un procedimiento eficaz: el utilizado desde los estudios de Nicolle y Conseil, en el año 1918, y, posteriormente, los de Diegkwitz. Estos autores demostraron el poder preventivo del suero de convalecientes y adultos, protegiendo a los contaminados cuando se inyecta en época oportuna. Estos trabajos, confirmados posteriormente por los americanos Park y Zingehr, que han valorado justamente sus efectos, determinan que el valor de estos métodos varía según que la introducción del suero se haga antes o después de la penetración del virus en el organismo, así como también dependen del período de tiempo que separa el contagio de la fecha de aplicación. De estas dos modalidades de actuación del suero deben sacarse aplicaciones prácticas, y así, debe recurrirse a la seroprevención en los casos siguientes:

1.º En los niños menores de un año, y especialmente cuando estos lactantes están internados en colectividad.

- 2.° En aquellos niños de escasa resistencia, convalecientes de otras enfermedades o padeciendo alguna enfermedad.
- 3.º En las mujeres en período de gestación que no han padecido esta enfermedad y se han puesto en contacto con un sarampionoso.

La inmunidad conferida por este método dura de veinticinco a treinta días, y, por tanto, las indicaciones deben limitarse a los casos expuestos. No debe olvidarse que los recién nacidos de madres que hayan padecido sarampión conservan la inmunidad durante todo el tiempo que el organismo mantiene los anticuerpos heredados de su madre, desapareciendo alrededor del sexto mes.

Los trabajos de Debré, Broca, Bonnet, Karelitz y McKann dieron lugar a otro medio de profilaxis, que es el de seroatenuación, mediante al cual se consigue un sarampión con síntomas clínicos muy atenuados, estableciéndose posteriormente una inmunidad duradera. Para conseguir la seroatenuación es preciso inyectar el suero de convalecientes hacia el sexto, séptimo u octavo día después de ocurrido el contagio. La indicación de este procedimiento es mucho más extensa que la anterior, y debe ser aplicada a todos los individuos que, expuestos al contagio, pueden tolerar un sarampión benigno.

El suero de convalecientes debe obtenerse a partir del octavo día después de la desaparición del exantema y de que el enfermo haya pasado estos días sin ninguna anormalidad febril. Se aconseja el empleo de un suero resultante de la mezcla de varios dadores, a fin de darle uniformidad en la riqueza de anticuerpos. Asimismo se recomienda la utilización de suero procedente de enfermos mayores de diez años. Es fundamental descartar totalmente la existencia de sífilis, paludismo y tuberculosis en los dadores, así como que éstos hayan padecido un sarampión que se ajuste al cuadro clínico normal de esta enfermedad.

Si no se dispone de suero de convalecientes pueden utili-

zarse (Degkwitz) sucros obtenidos de adultos que hayan padcido la infección, prefiriendo siempre los de los más jóvenes, aconsejándose, en la mayor parte de los casos, la sangre de los padres, que tienen como ventajas el no ser necesario investigar la existencia de sífilis, a más de las que puedan derivarse por la semejanza en la estructura proteínica de su suero con la de sus descendientes.

Cuando se utiliza sangre total en vez del suero, debe elevarse la dosis de 20 a 40 c. c., que se inyectarán por vía intramuscular e inmediatamente después de haber realizado la extracción.

Las dosis a usar en cada uno de los casos que puedan presentarse quedan resumidas en el cuadro de Bringker (1936), que exponemos a continuación:

Naturaleza del suero	Dosis límites en c. c.	Factor de la dosis	Vía	PROFILAXIS	
				Protección	Atenuación
Convaleciente Adulto normal Sangre total	10-40	Edad X 4	Intramuscular Idem Idem	1-5 días 1-3 días 1-3 días	5-9 días 3-9 días 3-9 días

Dirigiéndose la acción profiláctica del suero de convalecientes a los niños más pequeños, resulta, en la mayor parte de los casos, que la dosis de suero de convalecientes a inyectar es excesiva por su volumen, y para remediar este inconveniente se ha venido posteriormente (Macchiavello, 1943) a utilizar suero concentrado, lo que le ha permitido reducir la dosis de 0,5 hasta 10 c. c., obteniendo este autor efectos preventivos superiores que con el uso de suero de convalecientes normal.

Otra nueva aplicación del suero de convalecientes en la prevención de esta enfermedad parte de los trabajos de Bloxsom (1945) sobre un nuevo método de aplicación del suero por via intradérmica. La dosis empleada por este autor es de 2 c. c., repartidos en dosis de 0,4 por vía intradérmica, obteniendo

protección absoluta en el 90 por 100 de los casos en 40 individuos expuestos íntimamente al contagio de la enfermedad. El suero empleado lo obtiene en la segunda semana de convalecencia. Este mismo autor atribuye a su método un medio de profilaxis activa, ya que, según él, es capaz de proteger en épidemias sucesivas a los que han sido tratados por este sistema. Aunque parecen exageradas las conclusiones de Bloxsom, representa su método un avance importante en la inmunización pasiva de esta enfermedad.

Un nuevo método de profilaxis del sarampión se debe a McKhann y Tu-Tang-Chu, que en 1933 emplearon los extractos globulínicos placentarios. Los resultados obtenidos por este procedimiento son francamente favorables, consiguiéndose una protección del 72 al 82 por 100 y modificación de la marcha de la enfermedad en un 23 por 100. Estos datos los confirman las estadísticas publicadas por el ya citado McKhann, Levitas, Bundensen, Zazán y otros.

Del estudio comparativo entre la eficacia del suero de convalecientes y los extractos placentarios en epidemias se han obtenido las siguientes conclusiones: efectos ligeramente superiores a favor del empleo del suero de convalecientes, compensándose a favor de la aplicación de extractos placentarios la facilidad de adquisición de estos últimos. Por tanto, debe practicarse en pequeñas comunidades la sueroterapia; pero en época de epidemia, o ante la necesidad de actuar sobre grandes masas, debe recurrirse a las inmunoglobulinas.

El proceso de fraccionamiento del plasma, desde los interesantes trabajos realizados por los investigadores Cohn, Strong, Oncley, Hughes y Armstrong, ha llevado a la obtención de diferentes derivados sanguíneos, de gran aplicación actual en la profilaxis y terapéutica de las enfermedades infecciosas.

Sometido el plasma al proceso de fraccionamiento, se han llegado a obtener fracciones, estando representados en cada una de ellas los elementos constituyentes del plasma de diferentes aplicaciones. Se han podido aislar en condiciones estables las siguientes:

Fracción 1."—Contiene la mayor parte del fibrinógeno, del que dependen en su mayor parte las propiedades físicas del coágulo sanguíneo.

Fracciones 2.º y 3.º—Contienen las inmunoglobulinas en las que está la globulina gamma, donde radica la mayor parte de los anticuerpos del plasma.

Fracción 4.ª—Contiene las inmunoglobulinas alfa y beta.

Fracción $5.^a$ —Contiene la mayor parte de las albúminas del plasma.

Fracción 6.º—Contiene, principalmente, sales y materiales solubles, no precipitables por el proceso de fraccionamiento.

En la globulina gamma, y principalmente al grado de concentración de la misma, se hallan los anticuerpos de la sangre, habiéndose podido determinar esta relación químicamente en las investigaciones realizadas por las averiguaciones de la Cruz Roja Americana, llegándose a una preparación en la que en un 16,5 por 100 de proteína existe un 95 por 100 de globulina gamma, o sea, que se ha llegado a una concentración veinticinco veces mayor de como se le encuentra en el plasma sanguíneo total.

Este producto ha sido utilizado en gran número de enfermedades, y se han obtenido resultados brillantes, hasta ahora, en la hepatitis infecciosa y en el sarampión, esperando se amplíen sus aplicaciones a la profilaxis y tratamiento de otras enfermedades.

La globulina gamma que actualmente se utiliza es para uso intramuscular. Presenta un aspecto viscoso, conservando sus propiedades en nevera alrededor de un año. En el sarampión se ha utilizado como preventiva y curativa, empleando en el primer caso dosis que varían entre 0,15 y 0,20 c. c. por kilo de peso, y aplicándose la inyección de la misma en los siete primeros días de efectuado el contagio. La protección obtenida

dura alrededor de las tres semanas. Cuando se desea establecer una atenuación de la enfermedad se utiliza la cuarta parte de la dosis anteriormente indicada.

Los resultados obtenidos por los diferentes autores, como Stokes, Ordman, Jameway, Greemberg y otros, han sido muy semejantes, consiguiéndose protecciones completas en un 70 por 100; sarampiones atenuados en un 28 a 30 por 100, y casos típicos en los restantes, si bien en estos últimos evolucionaron sin complicaciones. Como consecuencia de estos estudios se deduce que la globulina gamma es, por ahora, el más importante medio de profilaxis del sarampión, con las ventajas de su fácil manejo y el de que las reacciones, por su aplicación, son siempre de tipo leve.

El problema de la inmunización activa en el sarampión no está actualmente resuelto. Kektoen, Cook, Home y Cantona consiguieron la transmisión del sarampión mediante inoculaciones de exudados y sangre de individuo enfermo a sano. Las dificultades y peligros que traen consigo estas prácticas han hecho desecharlas, ya que no siempre se lograba conseguir una enfermedad atenuada, facilitando, además, con ello la difusión de la enfermedad.

Nicolle, Savino y otros autores utilizaron virus atenuado como medio de inmunización, mezclándolo en proporciones variables con suero de convalecientes. Lo mismo este método que el de la dilución de virus utilizado por Hokamoto y Degkwitz no han dado resultados muy seguros para poder aconsejarse su empleo. Tal vez que con las nuevas técnicas de cultivo de virus en tejidos sea posible encontrar el camino que dé solución a este problema de la inmunización activa sarampionosa.

Epidemiología y profilaxis de la tos ferina

EPIDEMIOLOGÍA

La tos ferina es una enfermedad generalmente padecida en la infancia, que puede afectar a todas las edades; sin embargo, la incidencia de esta enfermedad corresponde a los menores de un año y a los comprendidos hasta los límites de los cinco años. Es admitida la existencia de infecciones subclínicas, ocurridas frecuentemente en adultos, originadas como consecuencia de pérdidas relativas de la inmunidad que se adquirió en anteriores ataques, a las que modernamente se da extraordinaria importancia. El volumen de estas formas abortivas se considera de tal amplitud, que los estudios realizados por Stockes hacen suponer que son pocos los individuos que al llegar a la edad adulta han escapado a la influencia del H. pertussis, bien mostrando un cuadro clínico aparente con inmunidad duradera, o bien padeciendo infecciones latentes con inmunidad temporal.

El estado de susceptibilidad ha querido demostrarse por medio de pruebas intradérmicas con diferentes clases de vacunas, cuyos resultados, no siempre açordes, no han podido ser juzgados e interpretados exactamente. Thompson, en 1938, empleó la endotoxina purificada, con la que obtuvo respuestas intradérmicas positivas en el 35 por 100 de los individuos que anteriormente habían padecido esta enfermedad, y el 30 por 100 en los individuos sin historia de enfermedad anterior, y que el autor explica suponiendo contactos anteriores con el germen, que han dado lugar a este estado de inmunidad. Esta prueba se considera como respuesta a un estado de sensibilidad alérgica, y puede tener cierto valor utilizándola como método de diagnóstico precoz en los casos de evolución tandía o atípica.

Desde el punto de vista del contagio, la peligrosidad de la

tos ferina es mayor en los primeros momentos de la enfermedad, si bien hay que considerar que la infecciosidad se extiende durante todo el período catarral, difundiéndose el germenpor el método clásico de "infección por gotitas", o indirectamente por objetos recientemente contaminados por las secreciones.

La tos ferina tiene un carácter endémico en nuestro país, originando brotes epidémicos más o menos extensos, y es frecuente observar, dentro de la elevación del número de casos, pequeños brotes, con menos tendencia a la expansión que los sarampionosos. La extensión de estos brotes de tos ferina está determinada por las posibilidades de contacto del individuo enfermo con los susceptibles, por el número de estos últimos y por la proporción entre el número de susceptibles e inmunes.

El carácter estacional de esta enfermedad es marcadísimo, al igual que ocurre con todas las infecciones en que la participación del aparato respiratorio se manifiesta con síntomas muy agudos. En nuestro país, el mayor número de casos aparece en invierno y primavera, como hemos podido comprobar en la última onda epidémica observada en Madrid en el año 1946, en la cual el número de casos declarados se elevaron al máximo en los meses de marzo, abril y mayo.

Por ser la tos ferina una enfermedad común en los primeros años de la vida, y especialmente antes de cumplir el primero, supone un episodio de extraordinaria preocupación para los pediatras, ya que por la larga duración del proceso y por la frecuencia de infecciones secundarias, derivadas de una disminución de las defensas del organismo infectado, origina una elevada mortalidad y representa una de las más serias causas de mortalidad infantil, como ya hemos consignado anteriormente al examinar las cifras estadísticas, no siempre justamente valoradas por el clínico y por el vulgo en general. Las complicaciones son muy frecuentes, siendo la bronconeumonía la más temida y la responsable de la casi totalidad de las defunciones.

Las condiciones sociales, aunque no de una manera tan marcada como en el sarampión, actúan desfavorablemente, facilitando la prolongación de la enfermedad; la aparición de complicaciones, y de una manera todavía más señalada, interviene en los distróficos, raquíticos o que padecen procesos infecciosos concomitantes.

PROFILAXIS

Podemos intentar en la profilaxis de esta enfermedad medidas de tipo higiénico general, como son aislamiento, desinfecciones, etc., cuyos resultados son bastante dudosos, como después analizaremos.

La infecciosidad más alta de la tos ferina corresponde a las dos primeras semanas, que coincide justamente con el período en que los síntomas clínicos no se han mostrado de una manera aparente, lo que hace pasar inadvertida la existencia de esta infección y, por tanto, supone el que quede desatendido el momento más peligroso. Juntamente con esta característica existen otras razones que perjudican a las medidas de aislamiento, como son la tendencia de todas las familias que atienden a estos enfermos a ponerlos en continuo contacto con el exterior, lo que facilita extraordinariamente las ocasiones de contagio. Y no consideramos necesario insistir sobre la creencia divulgada en todos los ambientes sociales de la favorable modificación de la enfermedad atribuída a los cambios de aire, lo que no sólo facilita la difusión dentro de la localidad, sino que extiende la tos ferina a zonas alejadas. De todas formas, el aislamiento puede reportar inmejorables servicios cuando está bien orientado y dirigido esencialmente a librar del contagio a los niños menores de un año, en los cuales, como sabemos, la tos ferina es de más graves consecuencias.

Los períodos que se han fijado para aislamiento por los di-

terentes autores, basados en fundamentos clínicos, tienen que ser forzosamente arbitrarios, y aunque puede asegurarse que todo enfermo, excepcionalmente, es infectante después de la quinta semana, sólo se puede sentar de una manera bastante cierta, mediante los cultivos utilizados, el plazo para dar fin al aislamiento. Hay que tener en cuenta, y los cultivos de "alta" lo han demostrado, que el período de infecciosidad de estos pacientes presenta grandes variaciones individuales, y, asimismo, grandes variaciones en relación con la época del año en que se presentaban los casos, prolongándose mucho más en los meses fríos.

Todo individuo que haya sido expuesto al contagio debe ser mantenido, medida sólo posible en instituciones asistenciales, durante tres semanas en absoluto aislamiento, y prolongando esta medida si después de este aislamiento aparecen síntomas catarrales.

La desinfección en esta enfermedad, por sus características epidemiológicas, tiene poco resultado práctico, y consideramos suficiente proponer las amplias medidas de limpieza propias ante cualquier caso de enfermedad.

En relación a nuestro país, y a pesar de tratarse de una dolencia de larga duración, de gran aparatosidad en sus síntomas y de frecuentes complicaciones, con alta mortalidad en el primer año de la vida, se le concede escasa importancia, no sólo por el vulgo en general, sino también por parte de nuestra legislación sanitaria, a no ser que se trate de una involuntaria omisión el que no aparezca en la lista de enfermedades de declaración obligatoria, en la base sexta de la Ley de Sanidad de 22 de noviembre de 1944, figurando, en cambio, otras, como la varicela, que puede considerarse de menor importancia; este hecho, plasmado en nuestro más importante código sanitario de que en la actualidad disponemos, ha de influir en el futuro muy desfavorablemente, no sólo en cuanto a desconocimiento

de la infección, sino en la aplicación de los medios de lucha que esta enfermedad requiere.

Como medidas de tipo específico contamos actualmente con varios procedimientos que han ensanchado, desde el descubrimiento del *H. pertussis*, de una manera marcada, la efectividad de la profilaxis. Haremos un resumido análisis de cada uno de ellos, señalando su importancia y aplicación.

Vacunación.—Hasta los trabajos de Sauer, Leslie y Gardner, los resultados obtenidos por este método profiláctico eran bastante contradictorios y de resultados poco positivos, ya que la eficacia depende, según estos autores, de que los gérmenes utilizados estén en fase antigénica adecuada, o sea, que es preciso disponer de cepas de H. petussis en fase I, cuyos cultivos sc hagan en medios que contengan sangre humana; que la dosificación sea la apropiada, a base de una gran concentración, alrededor de los cien mil millones por centímetro cúbico, y que las dosis sean suficientemente espaciadas. Actualmente se aconseja poner la dosis total en cuatro invecciones, con intervalos de tres semanas entre cada una de ellas, invectando la última dosis en dos sitios diferentes, en evitación de la fuerte reacción local, por la sensibilidad creada por las anteriores. Asimismo, se aconseja no emplear la vacunación hasta después de los seis meses primeros de la vida, opinión que mantiene Sauer al afirmar que por debajo de esta edad no existe capacidad para la creación de anticuerpos de una manera regular, y es por lo que Kendrick, Cohem, Sadron y otros han recomendado se practique la vacunación en las embarazadas, ya que, según parece, los anticuerpos son capaces de atravesar la placenta, dando lugar a una protección del hijo durante cierto tiempo. Los resultados obtenidos por la vacunación en los Estados Unidos, por Donll, Siegel y Goldberger, y los de McKarlan, Topley y Fischer en Inglaterra, han sido bastante desfavorables, si bien las vacunas empleadas por estos autores no se ajustaban a las características anteriormente citadas, y así, nuevos trabajos realizados en Estados Unidos por Sako, Little, y los de Wishart en Canadá, demuestran palpablemente una disminución marcadísima en las cifras de morbilidad y mortalidad de los vacunados comparadas con grupos testigos.

Los trabajos de Sprunt y Martín, y los de Manzanete, dándole una importancia patogénica a la toxina del *H. pertussis*, han hecho que algunos autores asocien a la vacuna corriente mezclas de endotoxoide y endotoxina, obteniéndose por Brereton resultados favorables por este procedimiento. La participación del toxoide en la inmunización ha recibido críticas por parte de autores como Cravik y Canley, los que aseguran que el factor tóxico no interviene de una manera positiva en la formación de anticuerpos.

Por algunos autores se ha utilizado la asociación de vacunas antipertussis con toxoide diftérico, cuyos resultados siguen siendo eficaces, según la opinión de Kendrick, Bordet y Muñoz Tornnbull, ya que parece no existir ninguna interferencia entre los dos antígenos, y tendría la ventaja este procedimiento de extender esta práctica de vacunación al realizar la la vacunación antidiftérica, hoy día más introducida y divulgada.

El método de profilaxis por medio de la vacunación es bastante lento, puesto que requiere, para tener ciertas garantías protectivas, el que transcurra un mínimo de cuatro meses desde que se terminó la vacunación.

Suero de convalecientes.—Necesitando la inmunización activa un largo período hasta conseguir una respuesta inmunitaria suficiente para ejercer la debida protección al contagiado, se ha ensayado, especialmente en los niños menores de un año, el suero de convalecientes, con resultados dispares, según los diferentes autores; Meader, Bradford, Smith y Paterson lo consideran como un método útil de protección, siempre que se apliquen dentro de la primera semana del contagio en cantidad de 10 a 15 c. c. y con suero obtenido en la octava semana de con-

valecencia. Otros autores, como Besseau, no consideran esta práctica recomendable, ni de resultados útiles, aunque se extremen las anteriores recomendaciones de precocidad, etc.

Mejores resultados parece haberse conseguido con sucros hiperinmunes, obtenidos mediante la inyección de vacuna a donantes del suero utilizado a la dosis de 60 a 100 c. c., repartidos en tres o cuatro inyecciones, empleando la vía subcutánea, o la intravenosa cuando se quiere actuar rápidamente. Los resultados obtenidos por Jundell, Salan y otros han sido francamente favorables.

También se ha utilizado el suero hiperinmune de conejo, simple o asociado a la endotoxina de Strean.

La protección obtenida con estos métodos de inmunización pasiva es temporal, calculándose dentro de plazos más o menos variables, que protege alrededor de dos meses.

Para otros autores, Krassemann entre ellos, se han utilizado sistemas combinados de endotoxina o vacuna con suero de convalecientes, y si bien la experimentación realizada no es muy numerosa, se debe dar cierto crédito a los resultados positivos obtenidos, ya que el procedimiento es lógico y se refuerza la lenta acción inmunitaria de la vacuna con la menos duradera, pero rápida, de los anticuerpos introducidos con el suero de convalecientes.

Creemos que la inmunización activa representa, por ahora, el medio profiláctico más eficaz y de mayores garantías, hasta valorar con casuística numerosa el porvenir que espera a la profilaxis de la tos ferina con el empleo de la globulina gamma, obtenida de suero humano hiperinmune, denominada hipertussi o blogulina de Cutter, la que ha sido utilizada por Lapin (1945).

Epidemiología y profilaxis de la difteria

EPIDEMIOLOGÍA

Para hacer un estudio epidemiológico de la difteria contamos con el conocimiento del germen, en el que se puede valorar su toxicidad y virulencia; el poder determinar o averiguar en todo momento el número de individuos con capacidad infectante, y el conocer el estado inmunitario del individuo y de las colectividades por medio de la prueba de Schick.

Como consecuencia del estudio de los tres hechos anteriores, se han podido determinar de una manera bastante exacta otras características epidemiológicas, como son:

- 1.º La frecuencia de portadores y casos atípicos.
- 2.° Las variaciones que imprimen a la virulencia los estados inmunológicos de las colectividades.
- 3.º La evolución sufrida por la inmunidad en los individuos y las colectividades derivada de sus contactos con el bacilo diftérico.

De esto se deduce el que en esta enfermedad no sólo podamos conocer qué número de individuos están en condiciones de receptividad o resistencia, sino las consecuencias que pueden derivarse del paso de bacilos diftéricos virulentos de un individuo con capacidad infectante (portador o enfermo) a otro no infectado, pudiendo ocurrir lo siguiente: que aparezca un caso clínico si el individuo receptivo es Schick positivo; que este mismo individuo evolucione al estado de Schick negativo, es decir, inmune, sin cuadro clínico de enfermedad, pudiendo hacerse temporalmente portador de gérmenes, o bien que, teniendo ya la condición de Schick negativo, pueda temporalmente hacerse portador.

En toda colectividad donde la difteria tenga un estado endemoepidémico encontraremos siempre casos típicos o infecciones subclínicas, más abundantes que los anteriores, y gran número de portadores de gérmenes. Los trabajos de Dudley y Glenny demuestran claramente la proporción de estos diferentes estados y de los grados variables de resistencia a la enfermedad.

Bien es verdad que si todos estos hechos, como decíamos anteriormente, resuelven la mayor parte de los problemas que plantea el estudio epidemiológico de la enfermedad, existen, no obstante, problemas de tipo secundario, no resueltos totalmente, como la cuestión que plantea las relaciones inmunitarias con la virulencia del germen y la importancia que en cuanto al papel de portador pueden tener los estados de inmunidad antitóxica general para todos los bacilos diftéricos y el estado de inmunidad antibacteriana específico de cada raza.

Desde los trabajos de Clauberg y Schmidt se complica el problema de la respuesta inmunitaria de los individuos frente al contacto con el bacilo, y así, ambos autores publican casos en los cuales se descubre la existencia de bacilos diftéricos muy virulentos en su faringe, que no contraen la enfermedad a pesar de la ausencia total de antitoxina en su sangre; en contraste con esto, citan casos de enfermedad típica, a pesar de existir cantidad considerable de antitoxina y tratarse de Schick negativos.

Todas estas discrepancias últimamente observadas, así como las variaciones que vemos en relación a mortalidad de unas epidemias a otras, las desagradables sorpresas que a veces ocurren a pesar de tratamientos correctos y bien orientados, inducen a pensar que sea el factor terreno el que determine las diferentes formas de reaccionar el organismo, debiendo atribuirse a los caracteres constitucionales, en su más amplio sentido, la causa fundamental de estas arbitrarias respuestas. Apoyan, en parte, esta opinión ciertas características observa-

ias en diferentes razas, ligadas a distintos ambientes, como son aigunas tribus africanas y habitantes de zonas árticas, en las que, siendo la ubicuidad y virulencia del bacilo semejante a la de otras zonas y climas, el número de casos clínicos aparentes son escasísimos.

Estudiando las tasas de mortalidad y letalidad de los brotes epidémicos ocurridos en lo que va de siglo, se observan unas diferencias notables de unos a otros, contrastadas porque orientaciones médicas, idénticas en cuanto a rapidez de tratamiento, unidades antitóxicas inyectadas, etc., dan resultados muy contradictorios, difícilmente explicables en el momento actual, y puede interpretarse, junto a los demás factores de resistencia individual específica o inespecífica, propiedades del germen, condiciones climáticas, etc., que todas ellas reunidas determinan la diferente gravedad de las epidemias, como resultante de un estado especial, que puede equipararse al antiguo concepto del "genio epidémico". Estas condiciones, que determinan la gravedad de las epidemias, se observan en todas las enfermedades infecciosas (tifus exantemático, gripe, etc.).

Siendo predominante el estado de portador en esta enfermedad, podemos agruparlos de la siguiente manera: portador convaleciente, portador sano, portador por infección subclínica y enfermo aparente. Estos distintos estados juegan diferente papel en la epidemiología de la enfermedad, teniéndose a los tres primeros por dos más responsables de la propagación de la dicteria. Sin embargo, hoy se considera a los portadores incubacionarios como los más peligrosos, pensando que es en ellos donde el germen tiene la máxima capacidad infectiva y la máxima virulencia para crear el estado de enfermedad. Generalmente son los convalecientes, y en menor escala los sanos, los que tienen más tendencia a mantener su estado de infectividad. Los trabajos de Hartley y Martín, tras un detenido estudio, hallaron una constante en la duración de este estado, por la cual se llega a la conclusión de que un 5 por 100 del total de portadores de

una colectividad infectada deja de serlo al día siguiente de realizada esta investigación. Parece ser que las razas de "tipogravis", según los estudios de Clauberg, son las que determinan, con mucha más frecuencia que las otras, el estado de portador crónico.

Dentro de la condición de portador se imbrican una serie de factores a tener en cuenta en la mayor o menor prolongación de este estado, y así, las lesiones crónicas de amígdalas mantienen de una manera persistente esta cualidad en el individuo, como también todas aquellas alteraciones que arectan a todos los tejidos de la rinofaringe y de los órganos próximos (rinitis, sinusitis, otitis, etc.).

A otros factores se les ha señalado durante algún tiempo una intervención, más o menos importante, en la transmisión de esta enfermedad; nos referimos al papel que los objetos de uso habitual pueden tener, especialmente en comunidades infantiles, como transmisores de la difteria, papel que cada día se valoriza menos, como igualmente sucede con la intervención de diferentes clases de animales (aves, caballos, vacas, etc.), los que, si ocasionalmente pueden albergar bacilos diftéricos, su influencia en la difusión de la enfermedad es considerada actualmente como de muy escaso valor. La importancia de la leche en la aparición de brotes de difteria, perfectamente demostrada en encuestas epidemiológicas, debe achacarse, más que a lesiones producidas por el bacilo diftérico de la vaca, a la interferencia de un portador en las diferentes manipulaciones a que la leche es sometida.

La difteria es una enfermedad endémica que presenta, además de un tipo estacional, preferentemente marcado en otoño e invierno, una incidencia característica en relación con la edad, siendo el período comprendido desde los seis meses, en que desaparece la inmunidad heredada, hasta los diez años cuando la enfermedad se padece más frecuentemente, corres-

pondiendo al grupo de edad de dos a tres años la incidencia más acentuada (Andrewes).

No se observan, en general, diferencias muy apreciables en relación a sexo.

Aunque esta enfermedad está escasamente influenciada por los factores sociales, sin embargo, hay que tener en cuenta el papel que el hacinamiento desempeña no sólo en el número de infectados, sino en el número de cuadros clínicos aparentes, de lo que es responsable la mayor facilidad que éste supone para recibir una reiterada y mayor dosis infectante, teniendo, sobre todo, importancia la concentración en centros o instituciones, que albergan individuos comprendidos en el grupo de edad donde esta enfermedad presenta una mayor incidencia.

PROFILAXIS

Del estudio epidemiológico anterior, en el cual no hemos hecho más que destacar los aspectos más importantes del mismo, se derivan una serie de medidas de tipo profiláctico, que posteriormente analizaremos, mostrando las ventajas o inconvenientes en relación a su utilidad y a la facilidad con que las mismas pueden ser aplicadas a las colectividades. El proteger a un individuo aislado, momentáneamente, contra la difteria es empresa relativamente fácil, que se complica extraordinariamente cuando esta protección la queremos imponer a una localidad determinada o a una nación entera. No vamos, ni tiene finalidad en este trabajo, a hacer una revisión histórica de todos los descubrimientos que afectan a la profilaxis de la difteria, sino únicamente, a la vista de los experimentos estadísticos del mundo entero, destacar las armas más eficaces de lucha contra esta enfermedad, analizando las experiencias de los diferentes investigadores, sanitarios y clínicos.

Por tres caminos distintos podemos intentar resolver el problema de la difteria:

- 1.º Aislamiento de todos los individuos enfermos o portadores.
- 2.º Esterilización de todos los portadores de gérmenes en sus diferentes categorías.
- 3.° Crear en las colectividades estados de resistencia ante esta enfermedad.

Sabemos y conocemos las ventajas que tiene el aislamiento, y si la aplicación del mismo es fácil en aquellos casos de enfermedad aparente, nadie puede discutir las extraordinarias dificultades que supone ampliar esta práctica a estados subclínicos, convalecientes y portadores. Esta medida sólo es factible en colectividades muy controladas (asilos, hospitales, personal sanitario, etc.); fuera de este caso, los resultados obtenidos han sido casi siempre nulos, por la imposibilidad de llevar a cabo las normas que impone este método de defensa.

Señalar períodos fijos de aislamiento carece de toda formalidad en técnica epidemiológica, ya que el período de infecciosidad es variable en los diferentes individuos, dependiendo de que alberguen gérmenes en su nasofaringe, cuyo control no puede obtenerse más que mediante el examen bacteriológico, al cual hemos de atenernos para conceder toda la eficacia que puede conseguirse de esta medida profiláctica. Incluímos en este primer apartado las prácticas de desinfección, las cuales deben verificarse en el curso de la enfermedad en relación a utensilios y objetos de uso del enfermo.

Tantas dificultades como las prácticas anteriores, y tal vez superiores, encontraremos al tratar de aplicar con carácter general la esterilización de los portadores. Hay que tener en cuenta que, para darle categoría de tal, requiere una investigación

bacteriológica, que debe repetirse periódicamente hasta comprobar, después de varios ensayos, la desaparición del bacilo diftérico. Por eso solamente en comunidades poco amplias y que puedan controlarse perfectamente es posible intentar estos métodos, cuyos resultados, además, no pueden escapar, al concretar su eficacia, a una crítica severa. Los procedimientos utilizados, agua oxigenada, arsenobenzol, yoduro, suero Martín e instilaciones y pulverizaciones, han conseguido, según los autores que los han ensayado, hacer desaparecer el bacilo diftérico en un plazo que oscila alrededor de los veinte días. Se podrían hacer, como comentario a estos métodos, las preguntas siguientes: ¿Cuántos individuos podrían haber dejado de ser portadores sin tratamiento local alguno? ¿Qué ventajas puede reportar en la lucha antidiftérica este difícil y engorroso sistema? Tal vez sólo merezcan intentarse en casos muy aislados.

Como medios de lucha eficaces contra esta enfermedad tenemos la inmunización activa y pasiva; vamos a tratar de las mismas en relación a cada uno de los métodos usuales hoy día, sentando únicamente hechos indiscutibles y valorando las ventajas que pueden obtenerse de su aplicación.

El problema de la inmunización activa contra la difteria comienza poco tiempo después de descubrirse el germen y su toxina, utilizándose toxina diluída, o bien bacilos muertos; siendo Dziergovsky y Petruschy los que iniciaron estos ensayos, sin obtener con estos métodos, peligrosos de por sí, resultado alguno. Posteriormente, Behring y Park, casi simultáneamente, siguiendo los resultados experimentales obtenidos por Babes y Smith, utilizan mezclas de toxina y antitoxina en diferentes proporciones. Para evitar ciertos accidentes, debidos en gran parte a la dificultad de neutralizar toda la toxina de la mezcla, Park emplea toxina y antitoxina viejas, cuya toxina está neutralizada en exceso, denominando a esta mezcla T. A. Dicho autor, ayudado por Zingher, utilizando la reacción de

Schick, emprende una campaña de vacunación en Estados Unidos, obteniendo con la sola invección de 0,5 c. c. un 50 por 100 de Schick negativos, y con una segunda invección de 1 c. c., aplicada con ocho días de intervalo, obtiene un 70 por 100 de Schick negativos, llegando al 80 por 100 con una tercera invección. Parker y Schooder, con este método, determinan que a los tres meses de su empleo se obtiene un 82 por 100 de inmunizaciones, que se eleva al 88 por 100 al transcurrir seis mess de realizada la vacunación. Este sistema de vacunación, que supone un gran adelanto en la técnica por aquella fecha, necesita de un riguroso control en su preparación, ya que, aparte de las reacciones locales que puede producir cuando la mezcla esté bien preparada, puede ocasionar graves accidentes, como el de Boston, Dallas y Texas, los seis casos de Baden, todos ellos motivados por una preparación defectuosa, en virtud de la cual hubo una disociación de la mezcla, quedando la toxina en libertad.

Para evitar los inconvenientes y peligros del procedimiento de vacunación de Park, fué modificado por Lowenstein, Levy, Beanaul v Smith, con la finalidad de obtener mezclas neutras en las que la toxina no pudiera quedar libre. Todos estos procedimientos quedaron olvidados con el descubrimiento de la anatoxina por Ramon, en el año 1922, cuyo sistema de modificación de la toxina por el formol, estudiando las reacciones de floculación, es sobradamente conocido; la toxina conserva sus propiedades antigénicas y floculantes, siendo innocua y con claras y evidentes propiedades inmunizantes; mantiene su esterilidad y, además, es irreversible, hecho de gran importancia para su empleo como método inmunitario en gran escala. Probadas todas estas condiciones de la anatoxina, en el año 1923 establece Ramon su empleo como método de vacunación en el hombre, obteniendo resultados verdaderamente inmejorables, con porcentajes hasta del 95 por 100 de inmunizaciones, siempre que se efectúen, según aconseja el autor, con arreglo a la pauta conocida de tres inyecciones de 1-2 y 2 c. c., con quince días de intervalo, empleando anatoxina de 30 unidades anatóxicas por centimetro cúbico, o bien según la fórmula de vacunaciones asociadas, que consiste en inyectar, al mismo tiempo que la anatoxina diftérica, otras anatoxinas, como la tetánica o vacunas microbianas. Con este sistema se obtienen los porcentajes que antes decíamos, pero queda un pequeño tanto por ciento con insuficiente grado de inmunidad.

La inmunidad conferida por la anatoxina llega a su máximo durante las semanas posteriores a la última dosis inyectada y va desapareciendo con lentitud posteriormente. La desaparición de esta inmunidad queda en parte compensada por el proceso de inmunización natural.

La estadísticas demuestran que si bien los resultados son brillantes utilizando este método de vacunación, no deja de ser criticado el procedimiento por algunos, dadas las dificultades de la aplicación de tres inyecciones cuando se quiere realizar una vacunación sistemática de grandes masas; por parte de otros autores se han discutido los resultados, haciendo comparaciones de grupos sometidos a esta técnica profiláctica y otros testigos, llegando incluso a negar acción protectora a esta vacunación.

Para obviar algunos inconvenientes de los enunciados se han ideado procedimientos que tienden a la preparación de vacunas cada vez más concentradas, y así, Smith, Hansen y Kjaer obtienen su toxoide, al que se une el hidróxido de aluminio coloidal, y, anteriormente, los americanos Glenny y Pope precipitan el toxoide por el alumbre ordinario. El primero de estos procedimientos es el más empleado actualmente. Por la acción absorbente del hidróxido de aluminio coloidal, la anatoxina se purifica, y por su insolubilidad permite una absorción lenta del toxoide; es suficiente el empleo de una sola dosis conteniendo 150

unidades floculantes por centímetro cúbico. Actualmente se recomienda la utilización de dos dosis de toxoide diftérico precipitada por alumbre o tres dosis de toxoide diftérico líquidocon intervalos de un mes.

Recientemente, Ross (1944) emplea un nuevo antígeno, a base de toxoide diftérico con sulfato de protamina, con lo cual dice haber evitado totalmente las reacciones, más o menos intensas, que aparecen a veces con la aplicación del toxoide.

Al hablar de la epidemiología de la difteria ya expresábamos que existen ciertas lagunas en la inmunización natural, difícilmente explicables, que se repiten en los sistemas de inmunización activa; existe un pequeño número de individuos que, sometidos a esta vacunación, contraen la difteria con un cuadro clínico aparente, bien porque la dosis de vacuna no ha sido suficiente para producir los anticuerpos necesarios, o bien porque éstos desaparezcan rápidamente y la protección no abarque más que un corto período de tiempo. Los estudios de Prigge aconsejan que las vacunas sean valoradas por su poder inmunizante (unidades protectoras de Prigge), y no por unidades floculantes, las cuales algunas veces no coinciden con la respuesta inmunitaria obtenida.

En el estado actual de la vacunación antidiftérica, y mientras no se resuelven los problemas que todavía tiene planteados, interesa conseguir una masa de inmunizados para evitar la presentación de brotes epidémicos, rompiendo así las cadenas de contactos, si bien no podemos olvidar que muchos individuos inmunizados, que nunca llegan a ser enfermos, pueden ser portadores en potencia.

La edad de la vacunación puede fijarse en el segundo semestre de la vida, y el mejor momento para realizarla es la primavera, ya que la incidencia de esta enfermedad corresponde al otoño, para cuya época conviene tener el mayor número de inmunizados; no obstante, Ramon aconseja evitar la primavera para efectuar vacunaciones, por el desequilibrio hormonal que en esta época del año se produce en el organismo.

Creemos que debe intentarse la revacunación en la edad escolar, momento en que el niño tiene más probabilidades de contacto con portadores de gérmenes. Asimismo, creemos interesante extender la vacunación a los niños mayores y adultos, muy expuestos al contagio, en este caso particular previa la reacción de Schick.

Para disponer la vacunación antidiftérica muchos autores aconsejan la práctica previa de la reacción de Schick, cosa que no creemos necesaria por complicar más el método; además, según Glanzmann, la reacción de Schick no indica más que cantidades de toxina en piel, sin que este dato explique paralelamente todo el complejo inmunitario de esta enfermedad. Unicamente en las revacunaciones debiera practicarse la prueba de Schick, o, mejor aún, la de Moloney, que indica, además, la sensibilización al toxoide.

Epidemiología y profilaxis de la escarlatina

EPIDEMIOLOGÍA

Mientras se siga aceptando al estreptococo hemolítico (Grupo A de Lancefield) como único responsable de la escarlatina,
podemos decir que las mismas consideraciones que hacíamos al
estudiar la epidemiología de la difteria se pueden repetir en el
caso de la escarlatina, ya que ambas enfermedades tienen los
puntos comunes siguientes:

1.º Conocimiento del germen, en este caso el estreptococo hemolítico, que podemos aislar, y determinar las condiciones de virulencia, etc.

- 2.º Teniendo en cuenta el hecho anterior, puede conocerse, dentro de una comunidad, los individuos que tienen poder infectante.
- 3.º Mediante la prueba de Dick podemos saber cuáles son los individuos que se encuentran en estado de susceptibilidad. Podemos seguir mostrando semejanza en la epidemiología de estas dos enfermedades, citando la mayor frecuencia de portadores y casos subclínicos que la de enfermos con síntomas clínicos aparentes.

No hemos de insistir acerca de las múltiples investigaciones realizadas en esta enfermedad, sobre las que asientan los conocimientos epidemiológicos de la misma y las bases para el estudio de los estados endémicos y epidémicos; solamente queremos destacar que, al menos en nuestro país, la aparición de casos clínicos de escarlatina representa, según el análisis de los datos estadísticos, una relativa importancia en comparación con las otras enfermedades estudiadas, siendo entre las enfermedades infecciosas de la infancia la de menor incidencia y de tasas de mortalidad más bajas. Asimismo podemos decir, en lo que a nuestro país afecta, que los brotes epidémicos son escasos, pero mantenidos por la frecuencia, citada anteriormente, de casos subclínicos y portadores sanos. Aunque una investigación sistemática y de gran volumen no ha sido hecha en España, tenemos la evidencia de que la difusión del estreptococo escarlatinoso es extraordinaria, y si esta difusión no se compagina con la escasa incidencia de la enfermedad y gravedad de la misma, se debe tal vez a cualidades especiales del germen: preponderancia del estreptococo hemolítico, grupo B, causante de múltiples infecciones estreptocócicas, anginas, nasofaringitis y amigdalitis estreptocócicas, sin que influyan para nada en los resultados de la reacción de Dick o a cierto estado de resistencia colectiva que presentan nuestras comunidades,

en contraste con lo que sucede en otros países, donde la aparición de brotes epidémicos es más constante, el estado endémico más marcado y la mortalidad por esta causa más manifiesta.

En la escarlatina pueden, además del mecanismo directo, desempeñar papel transmisor otros medios indirectos a los de los portadores, como objetos, alimentos, etc., cuyo alcance, lo mismo que decíamos en la difteria, se considera actualmente de escaso relieve, y si en algunos casos se han descrito brotes epidémicos perfectamente estudiados, transmitidos por la leche, como la célebre epidemia de Hedon y otras similares, en todas ellas también la interferencia de un portador siempre ha podido señalarse con evidencia (Little). Es el mecanismo directo el responsable de la transmisión de la escarlatina, por medio de la inhalación de secreciones infectantes.

La mayor infecciosidad de la enfermedad ocurre en los primeros momentos de la misma, coincidiendo con la reproducción exagerada de los gérmenes de la nasofaringe, y es susceptible de ser mantenida por lesiones de estos tejidos, perdurando en los convalecientes durante un plazo de tiempo variable.

Las características estacionales, por lo menos en nuestro país, no son manifiestas, apareciendo casos aislados en todas las épocas. El grupo de edades donde la incidencia es más marcada corresponde a la edad escolar, y la mortalidad y letalidad coinciden también en este grupo. En algunos países, especialmente los anglosajones, la letalidad está desviada hacia adolescentes y adultos jóvenes.

PROFILAXIS

Ateniéndonos al resumen epidemiológico que hemos hecho de esta enfermedad, seguiremos el estudio de su profilaxis, ya que nuestra pretensión, como ya hemos indicado, no es la de

detallar la historia de los múltiples descubrimientos e infinidad de datos y epidemias estudiadas, sino la de exponer sucintamente los hechos actualmente aceptados por todos los investigadores, indicando las pautas a seguir en relación con los mismos.

El número de datos que acerca de cualquier enfermedad infecciosa se pueden recoger en toda la literatura, y especialmente desde la época bacteriológica, es muy numeroso; pero en relación a la escarlatina, unos cuantos hechos trascendentes deben figurar en su estudio, entre los que merecen destacarse los trabajos de los Dick, los de Schultz y Charton, que, unidos a los de Gabritschewsky, Okell y otros muchos investigadores, han marcado las orientaciones fundamentales sobre la etiología y el estudio de la inmunidad de esta enfermedad, de las que han partido los métodos, más o menos fáciles de ser llevados a la práctica, de defensa contra la misma.

Decíamos, al tratar de la epidemiología de la escarlatina, la benignidad que, en relación a otras enfermedades infecciosas, tiene en nuestro país, y teniendo en cuenta esta situación favorable, hemos de analizar los métodos profilácticos que actualmente se consideran como de relativa garantía.

El papel que pueden representar en la profilaxis de esta enfermedad las medidas de aislamiento es poco efectivo, y lo mismo el control de portadores. Las trabas administrativas, para deducir de su aplicación la máxima eficacia, son extraordinarias, y, por otra parte, no merece, aunque aquéllas fuesen fáciles de conseguir, su aplicación sistemática, como no sea para obtener datos experimentales, que coadyuven al mejor estudio de todos los problemas que todavía tenemos planteados ante esta enfermedad.

Las prácticas de aislamiento y desinfección en los casos clínicos deben llevarse a cabo según las normas establecidas para: el cómputo general de enfermedades infecciosas, con caracte-

rísticas de medios de difusión y propagación semejantes a las que estamos tratando.

En el capítulo de *inmunización* como medio de defensa de todos los expuestos al contagio, hemos de tener en cuenta a qué grupo de individuos deben orientarse estas prácticas y las ventajas que reporta la aplicación de las mismas.

Aunque se han descrito en esta enfermedad casos clínicos en niños de pocos días, la prueba de Dick, además de las observaciones clínicas; nos han demostrado que prácticamente todos los niños menores de un año son inmunes a la escarlatina, interpretándose este hecho igual que en las demás enfermedades infecciosas, aunque en ésta tal vez más discutido que en las restantes, por la existencia de anticuerpos heredados de la madre o bien por condiciones de resistencia tisular no bien conocida. Después de esta inmunidad del primer año va aumentando paulatinamente la susceptibilidad en la escarlatina, coincidiendo su máximo en la edad escolar, de los cinco a los diez años, y a partir de esta fecha vuelve a aumentar nuevamente el número de Dick negativos, como consecuencia de contactos inmunizantes, si bien no se llega, ni aun en las comunidades más densas, a tener una resistencia total de la población, como ocurre en el sarampión, encontrándose siempre individuos con estado de susceptibilidad a esta infección escarlatinosa.

Analizada la edad de mayor incidencia de la enfermedad, interesa señalar ciertas particularidades de la reacción de Dick, que, como expresábamos anteriormente, es la que nos ha de dar la norma en nuestros métodos profilácticos.

Tenemos que sentar, como primer comentario a la misma, que esta prueba sólo demuestra la inmunidad antitóxica, y nunca la bacteriana, si bien en la mayor parte de los casos y en el proceso natural de inmunización ambas han de ir paralelas. A continuación exponemos la técnica de la prueba de Dick, las reacciones que produce y su comparación con la de Schick, empleada en la difteria:

Técnica y resultado de las reacciones de Schick y Dick (Harries y Mitman)

Annie anne anne et en et			REAC			
. •	MATERIAL	USO	Tiempo de intensidad máxima	Tiempo de desaparición	Pigmenta- ción residual y descama- ción	Seudorre- acción
Prueba de Schick	0,2 c. c. de filtrado diluído conteniendo 1/50 D. M. L. de la exotoxina del C. diphtheriæ.	nar la sus- ceptibilidad o inmunidad a la difteria.	días.	De siete a diez días.	No infrecuente.	No infre- cuente.
Prueba de Dick	0,2 c. c. de fil- trado conte- niendo una «dosis de prueba cutá- nea» de la exotoxina del estrepto- coco hemo- lítico.	nar la sus- ceptibilidad o inmunidad a la escarla- tina.	a veinti- cuatro horas.	detres		Rara.

Immunización pasiva.—De escasa aplicación este medio de defensa, tiene como finalidad el proteger a aquellos individuos que por condiciones especiales se hallan expuestos muy directamente a contraer la enfermedad, consiguiéndose una protección que dura dos semanas, aproximadamente. La técnica de la misma consiste en inyectar de 5 a 100 c. c. de antitoxina escarlatinosa ó 1 c. c. de suero desproteinizado (antitoxina concentrada). Este método de defensa es poco utilizado en la actualidad, no recomendándose su empleo de manera sistemática por los centros sanitarios de diferentes países.

Inmunización activa.—Las experiencias de la inmunización activa contra la escarlatina demuestran, por acuerdo unánime de todos los autores, que se obtiene una evidente protección contra los efectos toxémicos del estreptococo, pero no contra la

acción infectante e invasora del mismo. Los Dick, en las conclusiones de sus primeras investigaciones, obtienen resultados absolutamente favorables en un numeroso grupo de personas donde la escarlatina era epidémica, y en otro grupo de individuos expuestos al contagio, enfermeras y médicos, no observándose ningún caso clínico de enfermedad en el total de 12.775 individuos sometidos a este método. Otros autores consiguen resultados muy halagüeños, aunque no tan favorables; observándose por algunos (Kinloch) una disminución clara y evidente de los casos de escarlatina, pero un aumento de las infecciones locales de faringe, explicables porque al tener, como decíamos, la vacuna protección antitóxica y no antibacteriana, se había transformado con esta práctica inmunitaria el síndrome escarlatinoso en una infección local.

El elemento empleado para la inmunización activa es la toxina eritrógena obtenida por filtrado del cultivo en caldo de una cepa adecuada semejante a la del grupo A de Lancefield, aplicando las dosis piel necesarias, que, desde los trabajos de los Dick, Beson y otros investigadores, han determinado que la dosis total de toxina necesaria para producir inmunidad idebe ser grande, hasta llegar a la cifra total de 100.000 dosis piel, administradas en cinco invecciones subcutáneas, con intervalos de una semana, y precisándose el hacer la prueba de-Dick previamente para conocer los individuos en estado de susceptibilidad. Este método, que actualmente es el más recomendado, resulta verdaderamente eficaz, cambiando en un 85,95 por 100 de los casos la prueba de Dick practicada después de un mes de la última inyección, de positiva en negativa. Las reacciones que produce no son nunca graves, si bien en algunas casos ha llegado a determinar, aparte de pequeños síntomas generales, un exantema escarlatiniforme. La inmunidad conferida con este método se supone de duración suficiente para que junto a ella se imbrique una inmunidad natural, que conjuntamente proteja al individuo durante toda la vida.

La aplicación de esta inmunización activa, dada la complicación de inyecciones y molestias a que es necesario someter an individuo, no justifica el empleo de la misma en grandes masas de población, y más teniendo en cuenta, como en el caso de nuestro país, la levedad de la enfermedad, acentuada últimamente en cuanto a complicaciones por los tratamientos terapéuticos modernos, tal vez merecería aplicarse esta práctica en internados o centros semejantes, donde de una manera periódica aparecieran brotes de escarlatina. En estas circunstancias, habría de procederse a la vacunación en el momento del ingreso o mantenerlos aislados hasta comprobar su estado de inmunidad.

Por algunos autores se ha empleado, en la práctica de la inmunización activa, toxoide semejante al de la difteria; pero los resultados obtenidos hasta la fecha son dudosos y muy contradictorios.

Epidemiología y profilaxis de la meningitis meningocócica

EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis meningocócica es una enfermedad endémica en todos los países, llegando en ocasiones a constituir brotes epidémicos, de mayor o menor intensidad. Generalmente no se observa relación alguna de los casos entre sí, debido esencialmente al hecho, aceptado por todos, de que, a causa de su gran infecciosidad, el número de personas infectadas y con condición infectante es extraordinario, siendo los casos evidentes una excepción en los accidentes epidémicos que se presentan. Este hecho ha sido puesto en evidencia por diversos autores, como Topley y Rake, los que han demostrado, mediante estudios bacteriológicos en época epidémica, que el número de por-

ladores crece de forma extraordinaria, llegando en muchos casos hasta el 90 por 100 de la población, y junto a ello la rareza del caso clínico, lo que ha hecho a algunos autores, como Dopter, decir que el meningococo de Weichselbaum produce extensas epidemias de rinofarangitis, siendo la meningitis una complicación de esta forma natural y leve de infección. Destacado este hecho en la epidemiología de esta enfermedad, fácil es adivinar las singularidades que presentan las epidemias. Sin embargo, ha sido objeto de discusiones el hecho, observado frecuentemente en instituciones o núcleos densos de población, de la aparición de mayor número de casos, como si estas circunstancias (hacinamiento, etc.) modificasen las características de la infección que tratamos. Norton y Baisley (1931), en la publicación de los estudios realizados en la epidemia de Detroit (1928-1929), no han encontrado relación entre hacinamiento, densidad de población y mayor número de casos; pero aunque esto sea cierto, para esta epidemia y para otras similares, no deja tampoco de ser menos cierto la preponderancia que tiene esta enfrmedad en algunos grupos donde se dan aquellas características de hacinamiento, como ocurre en las aglomeraciones militares, hecho repetido y observado con frecuencia. Otros mecanismos pueden sumarse a las condiciones indicadas, como son la fatiga y el frío, y tal vez estados inmunitarios desfavorables, por tratarse de individuos procedentes de las más diversas y apartadas zonas de los diferentes países, en los que el contacto con el meningococo no ha tenido ocasión de presentarse.

El medio de propagación corriente en esta enfermedad es el contagio directo a través de gotitas y secreciones procedentes de rinofaringe, sitio de acantonamiento clásico del germen, siendo especialmente las secreciones nasales las más contagiantes. Gordon, en el año 1917, demostró el antagonismo existente para el desarrollo del meningococo con el estreptococo salivaris, y, por tanto, el poco papel que desempeña la boca en la transmisión de la meningitis.

El papel de objetos y otros métodos indirectos tiene una importancia más limitada y ocasional, debido a la escasa resistencia del germen en contacto con el exterior.

Parece que existe una predilección de esta enfermedad para producir sus brotes epidémicos en invierno y primavera.

La incidencia de la meningitis corresponde a la primera infancia, aunque no son raros los casos en adultos jóvenes (soldados). En los tres primeros meses de la vida se encuentra más afectado el sexo masculino que el femenino.

Las tasas de mortalidad eran muy elevadas antes de la época del suero; fueron rebajadas con la sueroterapia, pero aúm ocasionaba gran número de defunciones en la infancia esta enfermedad. En estos últimos años, la sulfamidoterapia y la penicilina han influenciado de tal manera estos hechos que diversos autores de distintos países (Villota y Mallou, entre los españoles) han publicado trabajos en los que expresan haber obtenido el 100 por 100 de curaciones con estos modernos tratamientos.

PROFILAXIS

Dadas las características clínicas de la enfermedad, el ais lamiento de los enfermos se impone por sí solo, y es fácil de llevar a cabo por estas mismas circunstancias, debiendo mantenerse hasta que las investigaciones bacteriológicas sean negativas. Es conveniente una desinfección en el curso de la enfermedad de las secreciones nasofaríngeas y de fómites.

La determinación de portadores por investigación bacteriologica, o el considerar como tales a todos los contactos, permite realizar con ellos una acción preventiva por aislamiento y esterilización de los gérmenes contenidos en cavidad nasofaríngea. Hay que tener en cuenta que, aunque esta práctica de hecho dé resultados en núcleos pequeños, no es posible llevarla a efecto en núcleos más extensos y menos controlados; de todas formas, hemos de intentar esta medida para evitar en lo posible la existencia de portadores en dormitorios y salas de mucha permanencia donde haya niños. Debemos considerar a todo portador con capacidad infectante hasta que dos investigaciones bacteriológicas den resultado negativo.

En la esterilización de portadores se puede recurrir a varios procedimientos para tratamiento local de su nasofaringe:

- 1.° Aplicaciones locales de suero antimeningocócico (Hachtel y Hayward).
- 2.º Aplicaciones tópicas de compuestos de iodo, agua oxigenada, etc.
- 3.° Aplicación local de sulfamidas, mediante insufiaciones (Olguin y Delafield).
- 4.° Administración de sulfodiazina u otros derivados sulfamídicos a dosis de tres gramos diarios durante tres días (Kuhns, Nelson, Feldnan, Kuhn, Rotondon, etc.).
- 5. Suponemos la eficacia de la aplicación local de penicilina en forma de aerosoluciones y los brillantes resultados que han de conseguirse con la administración preventiva por vía oral de este producto, o bien, si el número de individuos a tratar fuese escaso, utilizando preparados de penicilina de lenta absorción, que permite ser administrada en una sola dosis.

Las medidas citadas en los apartados 4.º y 5.º son las únicas que deben aceptarse y aplicarse hoy día en presencia de una epidemia en una colectividad fácilmente controlable.

Inmunización activa.—No se conocen aún resultados concretos que valoren de una manera definitiva este método de protección. Primeramente se utilizaron vacunas muertas obtenidas de cepas aisladas recientemente (Zrunek, Feierabend, Riding y

Corkill), inoculando a gran número de individuos, sin que los resultados fueran concluyentes. Posteriormente, Kuhns, Kisner, Williams y Moorman utilizan en la práctica de la inmunización activa toxina soluble de meningococo, determinando antes la susceptibilidad del individuo por inyección intradérmica en el antebrazo de una décima de c. c. de una solución al 1 por 200. A los individuos que dan reacción se les inyecta cuatro dosis de 0,5, 1, 1,5 y 1,5 c. c., con intervalos de cuatro días. Ninguno de estos procedimientos se utilizan actualmente.

Inmunización pasiva.—Se han utilizado por algunos autores como método profiláctico los sueros antimeningocócicos, siendo muy escasa la experiencia obtenida, por la dificultad de aplicar de una manera general esta medida. No podemos tratar aquí del empleo del suero como método curativo, ni de las condiciones que debe exigírsele, tipo adecuado de suero, preparación del mismo, ventaja de los antitóxicos sobre los antibacterianos, titulación, etc.

Es conveniente, en caso de aparición de una epidemia, evitar en lo posible el hacinamiento, aconsejando a la población, en general, que extreme las medidas higiénicas, procurando una aireación y soleamiento conveniente de las habitaciones, así como hacer una intensa vida al aire libre.

La introducción de las sulfamidas y de la penicilina en la terapéutica de esta enfermedad ha transformado de una manera radical la gravedad de la meningitis epidémica, y por esta causa, las dudosas medidas profilácticas inmunitarias han perdido gran parte de su valor, ya que actualmente vemos epidemias con una mortalidad escasísima, y en algunos brotes, nula, en brillante contraste con las sombrías cifras de las epidemias anteriores, en que la letalidad ascendía hasta el 70 y 80 por 100 de los atacados.

gent med in the telescoped motion of the probability of the block probabilities and the second

to profit the contract that the contract of th

Epidemiologia y profilaxis de la poliomielitis

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente se considera como hecho destacado en esta enfermedad la existencia de abundantes portadores de gérmenes y casos atípicos, al lado de escasos cuadros de típica enfermedad. Decía Vickman, en 1907, que era imposible juzgar la rara marcha epidemiológica de esta infección si no se aceptaba la existencia de infecciones latentes y atípicas. De esta fecha se llega a la coonclusión de Stocks, en 1912, que dice que la relación entre infecciones latentes y casos típicos se halla en la proporción de 100 a 1. Con anterioridad a los estudios de este último autor, Aycok y Kramer, en 1930, encuentran que más del 50 por 100 de personas normales, que no han tenido historia de enfermedad, presentan anticuerpos protectores. Estos hechos enumerados, junto a otros muchos que contiene la literatura sobre la epidemiología de la poliomielitis, aclaran el comportamiento que se observa en todas las epidemias de esta infección, ciertamente raras, como decía Vickman, y así se observa la poca relación que presentan entre sí los casos típicos con parálisis, como si la enfermedad procediera a saltos, siendo todo consecuencia de que la aparición de estos casos clínicos obedece únicamente a estados de receptividad del individuo, ya que la infección sigue siempre su curso amplio, por la extraordinaria difusión del virus, por los medios que después enunciaremos.

La frecuencia de estas subinfecciones crea estados inmunitarios en los individuos, de gran importancia epidemiológica, cortando cada uno de ellos la continuidad en la presencia de casos aparentes, pero no en la cadena de infección. Actualmente se sabe que estas inmunizaciones por infecciones subclínicas pueden perderse con el trasurso del tiemp, y parece que ésta es la causa de que, en los países en que el estado endemoepidémico persista, los casos clínicos se vayan desviando de los niños hacia los adolescentes y adultos. Jungeblut y Engle han demostrado que pueden existir en el suero de muchos individuos sustancias protectoras para esta enfermedad, sin que hayan recibido ningún estímulo específico.

Es, por tanto, el gran número de infecciones subclínicas y portadores lo que domina en la epidemiología de la poliomielitis, pareciendo ser la vía respiratoria (rinofaringe), y en menor grado la digestiva, las más importantes en la difusión, recepción y acantonamiento del virus. El mecanismo de contagio directo por gotitas, y el agua y los alimentos, son los que gozan de más preponderancia desde los estudios de Kling, Patterson, Wernstedt, los de Paúl, Transk y Wignec, que, con los de Gord, pudieron comprobar, en las epidemias del año 1939 de Estocolmo y de Charleston, Búffalo y Detroit, la existencia de virus que permanecía bastante tiempo después de haber desaparecido los últimos casos. Hechos semejantes demostraron Levaditi, Schmetz, Villemin y, asimismo, Harmon.

Fortalece la hipótesis de la importancia del agua en la transmisión de la poliomielitis varios hechos, que le dan ciertas analogías con las infecciones de tipo hídrico, como son las incidencias estacionales, la aparición de brotes, la intermitencia de los mismos y los hechos experimentales, ya citados, del hallazgo del virus en las aguas residuales. Se ha pensado que esta mayor incidencia de los casos de poliomielitis, coincidiendo con la época del año en que aparecen las alteraciones gastrointestinales, sería debido a que estos procesos diarreicos favorecerían el ataque del virus, y también se ha supuesto por algunos que en esta época del año le faltaría a la cavidad rinofaríngea los estímulos climáticos productores de sustancias defensivas. Por otro parte, el hecho ya mencionado de la poca continuidad de unos casos con otros, la rareza de repetición de los mismos en

el medio familiar y de instituciones, también favorecería la idea del contagio hídrico en contra del contagio directo por gotitas procedentes de la mucosa nasofaríngea, por el hallazgo constante del virus en la nasofaringe de gran número de personas sin síntomas y el determinar estos contactos con el virus estados inmunitarios más o menos prolongados, apoyan de una manera terminante la importancia de este medio de transmisión. De todas formas, por el momento no hay razón fundamental para despreciar ninguno de los diferentes medios a los que hoy se da la máxima importancia, y bien pudiera ocurrir que todos se sumen en la transmisión de esta enfermedad.

Además de estos mecanismos importantes se han señalado otros, a los que hoy se concede una relativa importancia, como es el papel de ciertos insectos, a los que hoy día, y en el más favorable de los casos, se les asigna un papel pasivo de difusión, como asimismo se ha descartado la intervención que en la difusión de esta infección ha sido asignada a ciertos animales (gatos, cerdos, gallinas, vacas, etc.), en los que si bien se han estudiado enfermedades de tipo parecido a la poliomielitis, nunca ha podido, en estudios experimentales, recuperarse el virus de esta enfermedad en los animales citados. Ultimamente, por Gard y Pedersen se ha identificado el virus de la poliomielitis humana con los encontrados en las heces de los ratones. Este último virus produce en el mono un cuadro típico, inoculado intracerebralmente.

Se ha atribuído a veces a la leche intervención en la aparición de algunos brotes, que se han explicado, más que por considerarse la vaca como reservorio del virus, por la contaminación de su secreción por el manejo de la leche por un portador.

Algunos han llegado a suponer la posibilidad de que el heno infectado, utilizado como pienso, podría ocasionar la eliminación del virus por la leche.

A los diversos mecanismos de transmisión enunciados hay

que unir, para explicar la aparición de casos clínicos, variacio nes no muy conocidas todavía de la virulencia, posibilidad de que existan varios tipos de virus, existencia de estados inmunitarios específicos y de resistencia no específica, influencia de factores predisponentes endógenos, estudiados por la escuela alemana (grupos sanguíneos, constituciones displásicas, trastornos endocrinos, etc.), y los factores exógenos, como son enfermedades premonitorias, infecciones, alteraciones del metabolismo del agua y sales (Rinchart), esfuerzos (Rudder y Petersen), enfriamientos y traumatismos. Además de lo ya indicado hay que agregar la importancia que tienen, facilitando o entorpeciendo la difusión en el organismo del virus, las alteraciones locales de la rinofaringe, bien abriendo puertas de entrada con motivo de una amigdalectomía, extracciones dentarias, etc., o creando una resistencia local por el mecanismo de eliminación de sustancia antipoliomielíticas del tipo de la lisozima, como consecuencia de la acción irritativa que producen los catarros repetidos y las infecciones crónicas en esta parte del organismo. Todo este conjunto, tan esquemáticamente expuesto, es el que determina no sólo la marcha epidemiológica de la enfermedad en sus diferentes formas de aparición, sino que también representa la capacidad patológica reaccional del individuo frente al virus, habiéndose considerado tres tipos de reacciones: El primero está determinado por la alteración local (período catarral); el segundo, cuando hay participación meníngea, y el tercero, cuando existe parálisis.

La incidencia de esta enfermedad está acentuada en las primeras edades, aunque, como decíamos, existe actualmente una tendencia a comprender edades más avanzadas. Asimismo se observa un aumento marcado en la morbilidad y mortalidad durante estos últimos años, lo que hace considerar esta enfermedad entre las que progresan, evidentemente, en el género humano.

La poliomielitis tiene una prevalencia estacional coincidien-

do con la época de verano y otoño, que ha hecho suponer a al gunos autores en la influencia de los factores climáticos, no sólo como favorecedores de la difusión del virus, sino en la gravedad de los casos (cuya explicación dábamos anteriormente), y así parece observarse que son mucho más frecuentes las parálisis en los casos aparecidos en esta época que en los que aparecen durante el invierno y primavera.

PROFILAXIS

De todas las infecciones que aquí tratamos, seguramente es la poliomielitis la que más preocupa, no por las cifras de morbilidad y mortalidad, sino por las incapacidades permanentes a que da lugar, y porque sinceramente hemos de confesar la indefensión en que nos encontramos para luchar contra ella, no contando, como en otras, con métodos que creen estados defensivos y protejan contra la enfermedad o que puedan salvar al individuo de las graves secuelas a que conduce el estado de parálisis. Realmente, con recomendar normas de higiene general quedaría cumplido el capítulo de la profilaxis; pero precisamente la gravedad de esta infección nos induce a exponer y criticar todos los medios que hasta ahora se considera pueden tener alguna intervención en la aparición y evolución clínica de los casos.

Entre las primeras medidas profilácticas a seguir está el aislamiento, el cual debe realizarse con toda clase de garantías, distanciando las camas a fin de que no pueda haber contagio directo entre los diferentes enfermos y haciendo una des infección rigurosa de ropas, secreciones y excretas, con objeto de impedir la difusión del virus por los distintos sistemas aceptados actualmente en la epidemiología. La duración del aislamiento es calculada por las diferentes escuelas dentro de márgenes bastante amplios, y así como los autores americanos es

timan debe mantenerse durante tres semanas desde el comienzo de la fiebre, los alemanes la prolongan hasta seis, en caso de enfermedad, y tres para los contactos.

Hemos de decir que esta medida sanitaria ha de tener poca eficacia, por las razones que exponíamos en el capítulo de epidemiología, como son el difícil diagnóstico hasta no aparecer el cuadro clínico clásico y el gran número de formas subclínicas y de portadores sanos, responsables de la difusión del virus.

Podemos realizar, y tampoco con muchas garantías, ya que por muchos autores ha sido duramente criticada (Brodie y Haagen), la llamada quimioprofilaxis, protegiendo las vías nerviosas de la penetración del virus mediante antisépticos colocados en mucosa nasal, y así se ha recurrido a diferentes sustancias, como el ácido pícrico al 1 por 100, nitrato de plata al 1 por 100, argirol al 10 por 100, trinitrocresol al 1 por 100, sulfato de cinc al 1 por 100, etc., por Amstrong, Schutz, Gerhardt, Peet y Harrison, obteniéndose resultados muy discordantes, además de producir trastornos más o menos desagradables, como pérdida de olfato, cefaleas, vómitos, etc., y ha de tenerse en cuenta también que, aceptándose actualmente distintas vías de penetración del virus, resulta poco eficaz al no defender todas, y cabe suponer también que puedan resultar contraproducentes estos estímulos químicos, por producir lesiones de la mucosa. Algunos autores han aconsejado el empleo de productos nada irritantes, como son las soluciones de cloruro sódico, que tendrían la propiedad de estimular la producción de sustancias tisulares (lisozima).

Nos hemos referido en la epidemiología a la influencia que la constitución y el estado fisiológico del individuo tienen en la aparición del cuadro paralítico, y, por tanto, debe formar parte del programa de lucha contra la poliomielitis el intentar cambiar la influencia que sobre el organismo tienen los factores exógenos, ya que los estados constitucionales son difícilmente

modificables. En resumidas cuentas, el programa de profilaxis no específica de esta enfermedad puede adaptarse al de la lucha contra cualquier enfermedad infecciosa, pues todas ellas, en conjunto, son influenciables por la alimentación (carencias de todo tipo, trastornos gastrointestinales, etc., etc.); la fatiga; la disminución de la resistencia, que producen otras infecciones y traumatismos; las normas de higiene general establecidas (estado de la vivienda, eliminación de excretas, condiciones de abastecimientos, moscas, etc.). Y así se han citado claros ejemplos de aparición de casos de poliomielitis después de esfuerzos físicos intensos (Rudder), de operaciones quirúrgicas (amigdalectomías, extracciones dentarias), carencias vitamínicas, especialmente de C. D. y complejo B. (Toomey, Jungemblut y Feiner), y transgresiones del régimen alimenticio. Además de todo esto, insistimos en aquellas medidas de orden general ya expuestas, como la de imponer en los momentos de epidemia regímenes higiénicos a base de vida al aire libre y sol, con descansos reparadores, agua y alimentos en perfectas condiciones higiénicas y protección contra insectos, especialmente moscas, sin olvidar las normas de rigurosa higiene individual, siempre y en todo caso aconsejables.

Un hecho discutido, pero que ha de tenerse en cuenta, son los peligros que pueden representar para los individuos el desplazarse de un sitio para otro en épocas epidémicas (Joppich y Muller), que aunque por otros autores, como Fanconi, se le ha quitado toda importancia, nosotros creemos que la puede tener, y esencialmente cuando los traslados se verifican desde zonas rurales muy apartadas, las cuales han estado libres del contacto con el virus poliomielítico, a los grandes núcleos de población. Citaremos el caso observado por uno de nosotros, en el que una sirviente procedente de la provincia de Cuenca, que vivía en condiciones ambientales de gran aislamiento, a los veinte días de llegar a la capital de Guadalajara contrae una poliomielitis de tipo grave, con parálisis de los dos miembros

inferiores, sin que ningún otro de los ocho individuos de la casa, cinco de ellos comprendidos en la edad de uno a doce años, presentase ninguna anormalidad ni se observasen más casos. Bien puede achacarse este hecho a ausencia de contacto anterior con el virus, aparte de otras circunstancias favorecedoras.

La profilaxis específica de la poliomielitis no está todavía resuelta, y desde las primeras investigaciones de Landsteiner y Flexner, empleando virus muertos, y las de Harmon y Gordon, con virus vivo; las de Kolmer, utilizando suspensiones de medula de mono infectado, atenuadas con mezclas de ricinoleato sódico, no han llegado a resultados positivos, ya que las vacunas vivas han resultado peligrosas experimentalmente, y las muertas no han ofrecido protecciones de garantías.

La immunización activa en esta enfermedad, a pesar de los felices y prometedores avances que últimamente se han realizado con la adaptación del virus a los roedores, merced a los trabajos de Amstrong, Jungenblut, Sanders, Toomey, Takals y Sanz Ibáñez, no está resuelta, aunque estos estudios y la posibilidad del cultivo de este virus abre esperanzador el camino que ha de conducir a la obtención de medios protectores para esta terrible enfermedad. Estas investigaciones constantes aclararon ciertas lagunas actuales en el desarrollo de las respuestas inmunitarias al virus en los diferentes grupos de individuos, así como también servirán para sentar conclusiones definitivas en la epidemiología de la poliomielitis.

Otro medio actualmente empleado, con resultados contradictorios, es la utilización de suero de convalecientes o suero de animales inoculados con virus, empleándose esta inmunización pasiva en niños de pequeñas colectividades durante estados epidémicos. Petit dice que todos los niños inmunizados por este sistema no han padecido poliomielitis, según su experiencia en Francia y Alemania; Flexner y Waltner, empleando suero de

adultos, obtienen también resultados favorables inyectando 30 c. c. de sangre total; asimismo, aconsejan este sistema Lewis, Aycock, Anderson y otros muchos. Idénticos resultados obtienen Ellenbeck y Carlbon, empleando sangre de placenta. La dosis fijada por Flexner, y utilizada por casi todos los autores, es la inyección de 10 c. c. de suero a los niños y 20 c. c. a los adultos, triplicando la dosis en caso de utilizar sangre total o placentaria. En contra de estas opiniones, francamente optimistas y favorables, tenemos los ensayos de Gumming, Lucchesi, Leake, Pierce y Gsell, los que no han obtenido ningún resultado favorable con la utilización del suero.

El empleo de este método de inmunización tropieza, además, con las dificultades siguientes:

- 1.º Dotar a los Centros Sanitarios de cantidades suficientes de suero.
 - 2.ª Determinar a qué individuos debe ser aplicado.
- 3. Cuándo debe repetirse la inyección preventiva, ya que la duración de la inmunidad conferida por este método es escasa.

Como resumen de todas las medidas profilácticas, debemos insistir, una vez más, en que hemos de conformarnos con las de tipo general que hemos enunciado, ya que la seroprofilaxis cada día va perdiendo más terreno, y hasta ha sido casi totalmente olvidada en países que figuran a la cabeza en la lucha contra esta enfermedad.

Nos queda recordar, por último, como una escueta indicación, puesto que ello no es objeto de este trabajo, la necesidad de que todos los médicos conozcan los métodos terapéuticos de actualidad para ponerlos en práctica precozmente, evitando así las consecuencias posteriores de los trastornos paralíticos, y saber orientar y conducir al enfermo oportunamente a los tra-

tamientos quirúrgicos restauradores, que tienden a disminuir los estados de incapacidad creados por las definitivas secuelas lamentables de esta temida infección.

CONCLUSIONES

- 1.* Representa el conjunto de enfermedades estudiadas un capítulo importantísimo en la patología de la infancia, siendo responsables de gran número de defunciones y de alteraciones orgánicas permanentes, modificables en gran parte por una acción sanitaria eficaz.
- 2.ª Es preciso iniciar una intensa propaganda sobre las medidas de tipo higiénico general aplicables en la infancia, que habrá de repercutir de una manera favorable en las cifras de morbilidad, y especialmente en las de mortalidad y letalidad.
- 3.ª Sería conveniente que los Centros Sanitarios y pediátricos acentuasen la enseñanza a los médicos de los métodos considerados hoy día como eficaces en cuanto a profilaxis y tratamiento de estas enfermedades, contribuyendo a evitar desorientaciones en las medidas profilácticas y terapéuticas y pérdidas de tiempo, responsables de gran número de fracasos y de extensiones de los brotes epidémicos.
- 4. Sería conveniente que por las Secciones de Epidemiología correspondientes se adoptasen medidas para una más exacta y fiel recogida de cifras de morbilidad y mortalidad de estas infecciones, señalando grupos de edades, y que el estudio y crítica de estos datos se hiciera con la mayor rapidez posible, para poder seguir más de cerca la marcha epidémica de estas enfermedades.
- 5.ª Consideramos deben intensificarse, por su probada utilidad en cuanto a profilaxis específica, la seroprofilaxis en el sarampión y la inmunización activa en la tos ferina y difteria, siguiendo las indicaciones establecidas.

6. Es fundamental incluir la tos ferina dentro de las enfermedades de declaración obligatoria, por ser de marcada incidencia y la que produce mayor mortalidad en el primer año de la vida, dentro de las causas infecciosas estudiadas.

BIBLIOGRAFIA

Andrewes y colab.: Med. Primer Cong., 1923.

Arnstrons: Pub. Health, 1935, 1936, 1939.

Anderson: Jour. of Pediatrics, 1945.

AYOOCK: Am. Jour. Hig., 1927; Physioterapy Rev., 1937; Am. Jour. Pub.

— — y Kramer: J. Exp. Med., 1930.

— — Онсосска у Luther: New. Eng. I. of. Med., 1929.

ARJONA y ALES: Rev. Clin. Esp., 1946.

Aldecoa: "Libro de Actas del VI Congreso Nac. de Pediatría", 1944.

Azarola y Rodrigo Palomares: "Profil. de la tos ferina". Acta Ped, Esp., núm. 48, dic. 1946.

Brereton: Canal. Med. Ass., 1946.

Bordet: Brux. Med., 1936.

Bradford: Am. Jour. Dis. Chil., 1935.

Boix Barrios: Rev. Esp. Ped., 1945.

Barraquer y Castañer: "Parálisis infantil". Biblioteca de Actualidades de Medicina Práctica, 1945.

Brodie: Jour. Pub. Health., 1939.

— y Park: Jour. Pub. Health., 1936.

Beson: Edic. Medic. J., 1928.

— — Ed. Med. J., 1926.

BEHRING: Verlandl de Congr. f. in. Shed., 1914.

BLOXON, A.: Journal of Pediatrics, 26, 32, 1945

COHEN y SCADRON: Jour. Am. Med. Ass., 1943.

CLEMENT, R.: "La coqueluche du nourrisson". La Presse Medicale, 16, 202, 1945,

Clanberg: Münch Med. Woch., 1935.

CONH, E. J.; ONOLEY, J. L.; STRONG, L. E., y otros: Jour. Clin. Invest., ju-

CONH, ONCLEY y STRONG: Jour. Olin. Invest., 1944.

CRAVIK Y CANLEY: Jour. Am. Med. Ass., 1945.

Dick: Jour. Am. Med. Ass., 1921, 1924, 1925; Am. Jour. Dis. Chil., 1929. 1934.

DUDLEY: Espec. Re. Ser. Med. Res. Coun., 1923, 1934.

Dziergowsky: Charkoff Med., 2, 1916.

Debré: "La vaccination contre la diphterie", 1932.

Dehkwitz: "Die Masemprophylax".

Donll, Sherley y Cleland: Pub. Health., 1936.

Eleizegui: "Difteria", 1941.

FLEXNER: "Scientia", 1935. Jour. Am. Med. Ass., 1932.

-- y Clark: Jour. Am. Med. Ass., 1911.

Franc y Eljin: Am. Jour. Dis. Child, 1946.

FERNÁNDEZ-Turégano: "Sarampión". Pub. de la Dir. Gral. Sanidad,

GEFTER: Am. Jour. of Med.

GORSON: Jour. Infec. Dis., 1939.

GLENNY y Pope: Jour. Pat. Bact., 1925, 1927.

GABRITSCHWSKY: Berlin Klin. Wod., 1917.

GLENNY, BUTTLE y STEVENS: Jour. Path. Bact., 1932,

GLEENBERG, M.; FRANT, S., y RUSSTEIN, D.: Jour. Amer. Med. Ass., didiciembre 1944.

Gellis, S.; Stokes, J.; Forster, V., y otros: Jour. Amer. Med. Ass.,

GREENBERG, FRANT Y RUTSTEIN: Jour. Amer. Med. Ass., 194/

GEBHARDT Y MAC KAY: Jour. of Ped., 1946.

GALAN, E.: "La sueroterapia en la coqueluche". Arch. Med. Enf., XVI, 198, 1945.

GLANZMANN: "La parálisis infantil epidémica". Colec. Española de Monografias Méd., 1946.

GRANT: The Lancet, 1945.

GELLIS, STOKES Y BROTHER: Jour. Amer. Med. Ass., 1945.

HACHTEL Y HAYWARD: Jour. Infec. Dis., 1911.

HAVERS Y ROOYEN: Brit. Med. Jour., 1944.

HAAGEN: "Enfermedades del hombre producidas por los virus 1943".

HARMIB: Jour. Am. Med. Ass., 1937; Intern. Bull., 1939, 1940.

HENNIG: Klin. Woch., 1942.

HARTLEY Y MARTIN: Pro. Roy Soc. Med., 1919, 1920.

HIRAISHI, D., y OKAMOTOK, J. M.: World, 1921.

HAVENS, W. P., y PAUL, J. R.: Jour. Amer. Med. Ass., sept. 1945.

HARRUES Y MITMAN: Clin. Pract. in Inf. Diss., 1940.

HEKTOEN, I.: Infec. Dis., 1905.

HAVENS, P.: Jour. Amer. Med.

HEALT: Ass., 1946.

IBÁÑEZ GONZÁLEZ: REV. SAN. E HIG. PÚB., 1945.

JUNGENBLUT Y ENGLE: Am. Jour. Dis., 1932; Jour. Am. Med. Ass., 1932; Pro. So. Españ. Biol. And. Med., 1932.

JANNEWAY: Jour. Amer. Med. Ass., 1944.

- - Jour. Amer. Pub.

- Jour. of the Amer. Pub. Health Ass., enero 1946.

- Jour. Amer. Med. Ass., noviembre 1944.

KENDRICK: Jour. of Ped., 1936; Am. Jour. Hig., 1943.

- Thoupson y Eldering: Amer. Jour. Dis. Child., 1945.

KUNNS, WILLIAMS Y MOORMAN: J. A. M. A., 1938.

KOLMER: Jour. Amer. Med. Ass., 1935.

KJAER: Soc. Danoise de Biolog., 1932.

KINLOCH, SMITH Y TAYLOR: Jour. Hig., 1927.

Kleinschmidt, H. E.: Archiv. of Pediatrics, abril 1945.

LESLILE Y GARDUER: Jour. of Hig., 1931. LITTLE: Canadá Jour. Pub. Health, 1946.

Levinson: "Breenemann's. Practice of Pediatrics", 1946.

Lewin: "Parálisis infantil". Salvat Editores, 1945.

LUCCHESI Y LABOCETTA: Am. Jour. Dis. Child., 1944.

LANDSTEINER: Compt. Rend. Acad. de Sc., 1909.

LEVADITI: Compt. Rend. Soc. de Biol., 1911.

Lucchesi: Jour. Amer. Med. Ass., 1937.

LOWENSTEINS: Dent. Med. Woch., 1929.

LEWIS, K SWEET Y THOHAL L. HICKMAN: The Jour. of Pediat., mayo 1946.

Lapin, J. H.: Jowr. of. Ped., julio 1945.

- - "Suero en la profilaxis y el tratamiento de la tos ferina". The Jour. of Ped., junio 1945.

LEAKE: Jour. Amer. Med. Ass., 1935.

MAC FARLAN, TOPEY Y FISLIER: British. Med. Jour., 1945.

MUÑOZ TORNNEBULL: Am. Jour. Dis. Child., 1945.

MEADER: Am. Jour. Dis. Child., 1937.

Magnol e Iglesias: A. de Ped. de Uruguay, 1945.

MAC KHANN Y WILSON: Brennemanns Practice of Pediatrics, 1946.

Moloney y Fraser: Am. Jour. Pub. Health, 1927.

Morales, J. L.: "Inmunización antidiftérica", 1933.

-- y Clavijo: "Libro de Actas del VI Congreso Nac. de Pediatría", 1944.

Mac Khann and Chu: J. Infect. Dis., 1933; Am. J. Dis. Child., 1933.

NEUSANS NOTES: Jour. of Ped., abril 1945.

NICOLLE, C., and COMEIL, E.: Compt. Rend. Acad. de Sc., 1918 y 1923.

Olgun: Cong. Nac. de Enf. Epidem. de Buenos Aires, 1942.

OKELL: Lancet, 1932.

ORDMAN, C. W.; JENNINGS, C. G., y JANEWAY, C. A.: Jour. Clin. Invest., julio 1944.

PRIGGE: Mitt. Z. Inmun. Forsch., 1934; Z. Hyg., 1937.

PARK: Jour. Amer. Med. Ass., 1937; Amer. J. Obste. Gynaez, 1913.

- y Zingher: Jour. Amer. Med. Ass., 1915.

PARK, WILLIAMS y WILSON: Amer. Jour. Pub. Health, 1927.

QUINTANA: I Reunión Nacional de Sanitarios Españoles, 1943.

Rouques: Presse Medicale, 1945.

RIDING Y CORKILL: Jour. Hyg., 1932.

RICO AVELLO: REV. DE SAN. E HIG. PÚB., 1947.

RINEHART: Jour. Nervous Mental Dis., 1944.

ROHMER, SACRES y KERN: Ar. Franc. Ped., 1946.

RENDU: La Press. Méd., noviembre 1945.

Ross: Am. Jour. Dis. Child., 1944.

RAMÓN: Gaceta Méd. Esp., junio 1946.

— — La Presse Méd., 1945.

- - An. Inst. Pasteur, 1924.

- y Debre: An. Inst. Pasteur, 1930.

Saner y Hambrecht: Am. Jour. Child., 1929; Jour. Enf. Dis., 1937.

- y Ticker: Pub. Health, 1942.

SIEGEL Y GOLDBERGER: Jour. Amer. Med. Ass., 1937.

SAKO, FRENTUG Y NICKAMIN: Jour. Amer. Med. Ass., 1945.

SPRUNT Y MARTIN: Am. Jour. Patolog., 1943.

Sanz Iráñez: I Reunión Nacional de Sanitarios Españoles, 1943.

SUAREZ DE ZUJE: Acta Pediátrica Española, 1946.

SCHUTZ V GEBHARDT: Jour. Ped., 1935.

__ _ Jour. Amer. Ded. Ass., 1936.

_ _ y Charlton: Z. Kinderheilk, 1918.

Schich: Brennemann's Practice of Pediatrics, 1946.

SCHMIDT: Inm. Forch., 1935.

Sancho Martínez: "Difteria", 1943.

SMITH, J. R.: Army Med. Cps., 1934.

STRONG: Brennemann's Practice of Pediatrics, 1946.

SCHICK, B., y GREENBANM, J. W.: Jour. of Med., septiembre 1945.

STOKES, I., y NEEFE, J. R.: Jour. Amer. Med. Ass., enero 1945.

— — Maris, E. P., y Geillis, S. S.: Jour. Clin. Invest., julio 1944.

_ _ Lancet, 1930; Proc. rap. doc. Med. Epidem., 1930.

_ y Eefe: Jour. Amer. Med. Ass., 1945.

- Stokes, Maris y Gellis: Jour. Clin. Invest., 1944.

Tomey: Proc. Soc. Exp. Biol. And. Med., 1932, 1933, 1935, 1940; Jour.

Ped., 1935, 1936; Am. Jour. Dis. Child., 1934, 1935, 1937, 1938.

- Breenneman's Practice of Pediatrics, 1946.

Telegdi: Kli. W., 1943.

TOPLEY y WILSON: "Bacteriología e inmunidad".

Utrilla: Medicina, 1946.

URZÚA y SAN MARTÍN: Rev. Chilena de Ped., febrero 1946.

VIENCHANGE: La Presse Médicale, 1945.

VILLOTA y MALLON: Acta Ped. Esp., 1946.
VIDAL y JORDANA: Academia de Med. de Valencia, 1935.

VEELDE: Pub. Health Re., 1931, 1938.

VOLLMER y WEGMANN: The Journal of Pediatrics, octubre 1945.

WISHART: Canada Jour. Pub. Health, 1946.

WERNER BUSTAMANTE: Revista Chilena de Pediatria, noviembre 1945.

ZRUNEK y colab.: Trav. Inst. Hig. Pub. Tchecost., 1931.

ZAPATERO: "Libro de Actas del VI Congreso Nac. de Pediatría, 1944.

ZINGHER: J. Amer. Med. Ass., 1924.