

LA SEROTERAPIA
Y SUS APLICACIONES

TESIS

PRESENTADA ANTE LA JUNTA DIRECTIVA

DE LA

FACULTAD DE MEDICINA Y FARMACIA

POR

J. Mariano Rodríguez Rossignon

(GUATEMALTECO)

Alumno graduado del Colegio "Saint Jean" (Versailles, Francia), Bachelier des Lettres (Sorbonne, París).—
Ex-presidente de la Juventud Médica.—Ex-preparador del Laboratorio de Bacteriología de la Escuela de
Medicina.—Ex-cirujano del primer Batallón expedicionario de Sacatepéquez (Campaña Nacional de 1906,) etc.

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA

DE

MÉDICO Y CIRUJANO

MARZO DE 1907.

GUATEMALA

AMÉRICA CENTRAL.

TIPOGRAFÍA SÁNCHEZ & DE GUISE.

Octava Avenida Sur, número 24.—Calle del Carmen.

LA SEROTERAPIA Y SUS APLICACIONES

Introducción.

Desde hace mucho tiempo, la observación había demostrado que las enfermedades que hoy conocemos con el nombre de infecciosas, no siempre encuentran en un organismo condiciones favorables para su desarrollo; se dice entonces que el individuo goza de inmunidad natural. Se observó también que individuos que han padecido una de estas enfermedades, quedan durante cierto tiempo al abrigo de un nuevo ataque, ó que si este sobreviene, no reviste los mismos caracteres de gravedad; en este caso el individuo goza de inmunidad adquirida. De aquí vino la idea de inocular ó producir artificialmente una enfermedad con el objeto de preservarse contra la misma ó por lo menos atenuarla en sus manifestaciones.

El método más antiguo que se conoce es el que se practicaba en China hace muchos siglos á efecto de producir una erupción benigna que les pusiera al abrigo del terrible azote: la viruela. El método pasó después á Persia y fué llevado á Turquía en 1673 por Timoni y Pilarini. En 1721 la esposa del embajador inglés en Constantinopla, Lady Montague, que vió resultados favorables obtenidos por ese procedimiento, lo hizo conocer en Inglaterra cuando volvió á Londres. El método se propagó con rapidez y fué perfeccionado por dos cortijeros escoceses, los hermanos Suttley, quienes inventaron las inoculaciones sub-epidérmicas.

En vista de los inconvenientes que este método presentaba y persiguiendo siempre el mismo fin, el inmortal Jenner principió sus ensayos de inoculación del «cow pox» al hombre y en 1798 descubría la vacuna, que en vista de sus benéficos resultados pronto se practicó en el mundo entero.

En 1844 Auzias Turenne hizo en Francia experiencias que no dieron resultado, inyectando pus del chancro blando con el objeto de inmunizar contra la sífilis; más feliz Ismokul en 1858 parece que obtuvo buenos resultados con la vacuna de Jenner para preservar contra la sífilis.

Llegó la época de los grandes descubrimientos bacteriológicos y el campo de experiencias se hizo más extenso; el conocimiento de la mayor parte de los agentes patógenos, la manera de cultivarlos

(descubrimiento de la gelatina por R. Koch) y sus productos de secreción, fueron otras tantas circunstancias favorables para perseguir el estudio de la inmunización contra las enfermedades. Toussaint y Pasteur vacunan contra el carbón á los animales y en 1881 Pasteur corona sus investigaciones sobre la atenuación y exaltación de los virus, descubriendo la vacuna antirábica. Varios años después Roberto Koch descubre el bacilo de la tuberculosis y hace sus ensayos con la tuberculina.

Se hicieron por último experiencias, empleando no los cultivos atenuados ó sus productos, sino la sangre de animales vacunados y nació la Seroterapia cuyo descubrimiento ha sido una de las conquistas más admirables de las ciencias médicas en los últimos años del siglo XIX.

Historia.

La primera experiencia por la cual se conoció que la sangre de los animales vacunados posee propiedades preventivas, se debe á Mauricio Raynaud. Este autor había notado que la inyección de cierta cantidad de sangre ó de linfa de ternera, siete ú ocho días después del principio de la erupción vaccinal, es capaz de conferir la inmunidad á otro animal contra la vacuna. Para obtener buen resultado se necesita emplear 4 ó 6 kilogramos de sangre.

Esta experiencia fué repetida por varios autores, Strauss, Chambon, Saint Ives y Menard, quienes reconocieron su exactitud; mas á pesar de su importancia, este descubrimiento no tuvo consecuencias.

El verdadero punto de partida de la Seroterapia, es una experiencia de Ch. Richet y Héricourt. Estos autores observaron que si se inyecta al conejo (animal muy sensible al *estafilococo pioseptico*) sangre de perro (animal naturalmente refractario á ese microbio,) se retarda la evolución de la enfermedad. Reconocieron también que si se vacuna previamente el perro, se obtiene inmunidad completa en el conejo á quien se ha inyectado sangre de perro vacunado contra el mismo microbio. Este descubrimiento sugirió algunos ensayos de Seroterapia experimental con ayuda de sueros de animales naturalmente refractarios. Los principales fueron los siguientes: Richet y Héricourt: tuberculosis; Bouchard: bacilo piociánico; Behring: carbón, difteria; Picq y Chenot: muermo. En 1889 Babès y Lepp reconocieron las propiedades preventivas y curativas de la sangre de los perros vacunados contra la rabia.

Pero puede decirse que todos estos descubrimientos quedaron estériles hasta el día en que Behring y Kitasato en 1890 demostraron que el suero de conejos vacunados contra las toxinas del tétanos ó de la difteria es capaz de neutralizar *in vitro*, grandes cantidades de toxina diftérica ó tetánica y conferir á los animales un poder preventivo considerable. Los primeros ensayos de Seroterapia fueron hechos con la difteria. La experimentación en el hombre fué hecha por Baginski y Henoch. En 1891 Roux Martin y Chaillou estudiaron un método que dieron á conocer en el Congreso de Budapest en Septiembre de 1894 y que rápidamente se volvió clásico en Francia, visto sus buenos resultados. Desde entonces se ha ensayado la Seroterapia en diversas enfermedades que veremos más adelante.

Definición.

El Profesor Landouzy define la Seroterapia: «el método que toma de los sueros, sus agentes y sus métodos terapéuticos.» Esta definición es muy general, pues comprende como agentes de tratamiento, el suero de la sangre normal ó suero fisiológico; el suero de la sangre de enfermos ó convalescientes; el de los animales inmunizados y el suero artificial. Desde el punto de vista particular puede definirse «el tratamiento de una enfermedad infecciosa por el suero de individuos vacunados ó inmunizados contra la misma infección.» (Roger.)

Procedimientos generales.

ELECCIÓN DEL ANIMAL.—Se había creído al principio, que el organismo reacciona tanto mejor cuanto más sensible es á la enfermedad. Esta idea había impulsado á los autores á vacunar los animales más predispuestos. Hoy parece demostrado que si bien la ley es real, sufre numerosas excepciones, y que se llega á conferir la inmunidad activa, sean los animales naturalmente refractarios ó nó. Tenemos la prueba en lo que pasa en la difteria: creyendo Behring que se debía utilizar un animal sensible al virus, escogió el carnero; pero Roux ha demostrado que el caballo, poco sensible á la difteria, da también un suero eficaz. Lo mismo sucede con el tétanos: Roux y Vaillard han demostrado que la gallina que no contrae esta infección, suministra un suero terapéutico cuando se le han inyectado cantidades grandes de toxina.

Lo que debe guiar para la elección del animal que debe suministrar el suero, no es tanto su grado de sensibilidad ó de resistencia natural, como la posibilidad de obtener fácilmente grandes cantidades de suero. Además hay que tener en cuenta que el suero de un animal puede ser tóxico para otro. Sabido es, en efecto, que la transfusión entre individuos de especies diferentes no siempre resulta inofensiva, y que la experimentación por sí sola no puede suministrar datos ciertos para la terapéutica. Como el suero de una especie es muy diversamente tóxico según la especie á la que se inyecta, no se puede saber con exactitud lo que se producirá en el hombre. Sin embargo, se han hecho experimentos interesantes para buscar en los animales la solución del problema.

Practicando en el conejo inyecciones intravenenosas de diversos sueros, se han obtenido los siguientes resultados:

| Animal que suministra el suero | Dosis mortal para 1 kilógramo de conejo | EXPERIMENTADORES |
|--------------------------------|---|------------------|
| Buey | 8 centímetros cúbicos | Rummo y Bordoni. |
| Cordero | 12 centímetros cúbicos | Rummo y Bordoni. |
| Vaca | 13 centímetros cúbicos | Rummo y Bordoni. |
| Hombre | 15 centímetros cúbicos | Mairet y Bosc. |
| Gallina | 20 centímetros cúbicos | Rummo y Bordoni. |
| Caballo | 80 centímetros cúbicos | Zagari. |

Los hechos clínicos parecen acordes con los hechos experimentales para establecer que el suero del perro es muy mal soportado; el de los equinos, es al contrario excelente y puede ser empleado en altas dosis. En cuanto al suero de los bovideos, muy tóxico para el conejo, lo es apenas para el hombre. El suero que sería mejor emplear por no presentar inconvenientes respecto á su toxicidad, sería el del hombre y ha podido utilizarse en casos excepcionales.

VACUNACIÓN DEL ANIMAL.—Hecha la elección del animal se trata de poner en juego las reacciones de su organismo para obtener el efecto del suero. Esto se consigue por medio de la vacunación. La palabra vacuna que significa « enfermedad de la vaca » designaba primitivamente una infección eruptiva que producen los bovinos y los equinos y cuya inyección al hombre confiere inmunidad contra

la viruela. Poco á poco la palabra ha extendido su significación desviándose de su sentido primitivo. Hoy se comprende bajo el nombre de vacunaciones los diferentes métodos capaces de conferir inmunidad contra una infección futura.

Para vacunar un animal pueden emplearse tres métodos.

Inoculación de los microbios vivos.

Inyección de toxinas producidas en cultivos artificiales.

Inyección de toxinas procedentes de un organismo enfermo.

En el primer procedimiento se inyectan cultivos modificados ya sea por envejecimiento, calor oxígeno; este procedimiento confiere una inmunidad rápida y durable.

En el segundo procedimiento pueden inyectarse cultivos esterilizados ó toxinas modificadas por agentes químicos. La inyección reiterada de pequeñas dosis tiene más acción que la introducción de una dosis única, aún más elevada.

El método seroterápico puede emplearse aun cuando no se haya llegado á aislar el agente patógeno. Entonces se puede, según los casos, recurrir á uno de los procedimientos siguientes:

1º Tomar el suero de animales vacunados por medio de tejidos virulentos más ó menos modificados; esto es lo que se puede hacer en la rabia por ejemplo. (Babès.)

2º Operar con sangre después de curada la enfermedad espontánea ó provocada. Para las enfermedades no transmisibles á los animales se opera con el hombre mismo; después de su curación se le toma sangre que sirve para reforzar la resistencia de los enfermos. Esto es lo que se ha hecho especialmente en el tifus exantemático (Lewaschew, Legrain etc.), la escarlatina (Roger) y el reumatismo (Weiss.)

Por último, si se trata de una enfermedad no inoculable, se pueden tomar humores ó extractos de tejidos é inyectarlos á los animales para provocar las reacciones orgánicas. Este método, muy racional no ha tenido aún muchas aplicaciones. Pueden utilizarse extractos fabricados con los órganos en que se acumulan ó se producen las sustancias tóxicas: á este procedimiento es al que han recurrido los Doctores Richet y Héricourt para preparar un suero anti-neoplásico.

LÍQUIDOS ORGÁNICOS UTILIZABLES EN TERAPÉUTICA.— Pueden utilizarse la sangre desfibrinada ó el suero; siendo la primera poco práctica se da siempre la preferencia al último. Delbet piensa que

sería provechoso utilizar la sangre completa, como se obtiene cuando se ha impedido su coagulación mediante un oxalato que precipita las sales de calcio.

Para la preparación de los sueros se opera de la manera siguiente: en los equinos se recogen de la yugular dos ó tres litros de sangre; el coágulo que se forma es muy sólido y el suero presenta un hermoso color amarillo de ámbar: se le vierte después en frascos esterilizados que contengan algunas gotas de solución antiséptica ó un poco de alcanfor sublimado. Uno de los inconvenientes de este método es que las sangrías sucesivas, sobre todo cuando pasa poco tiempo de una á otra, debilitan á menudo la acción terapéutica del suero como lo hace observar el Doctor Marchoux.

Se ha pensado si se podría reemplazar la sangre por un líquido más fácil para procurárselo, la leche, por ejemplo. Los experimentos de Brieger y Ehrlich han establecido que este líquido ejerce acción terapéutica, pero que es diez veces menos activo que el suero; no podría, por lo tanto, servir sin una concentración previa. Por medio de investigaciones interesantes Klemperer ha reconocido que la yema de huevo precedente de gallinas vacunadas contra el cólera contiene sustancias terapéuticas. Según Sclavo la clara del huevo es la que por el contrario contiene la antitoxina diftérica.

MANERA DE ADMINISTRAR LOS SUEROS.—Se recurre siempre á la vía hipodérmica con todas las reglas antisépticas del caso. Se puede hacer la inyección subcutánea en cualquier parte del cuerpo, pero deben escogerse aquellas regiones en que el tejido celular es laxo y abundante. Cuando se tiene necesidad de introducir cantidades algo considerables se debe hacerlas en la región abdominal; el líquido es mejor tolerado y más rápidamente absorbido.

La inyección intravenosa solo es usada en los laboratorios. La introducción por el tubo digestivo parece un poco aleatoria. Ehrlich ha establecido que las sustancias vacunantes contenidas en la leche pueden impregnar el organismo de los pequeñuelos que la ingieren, pero este resultado solo se observa en los animales lactantes. Ketscher ha comprobado, en efecto, que la leche de cabras inmunizadas contra el cólera es terapéutica cuando se la inyecta bajo la piel, pero no produce ningún efecto cuando se la hace ingerir. La sustancia activa parece destruida por la pepsina y por el jugo pancreático. Si se quiere utilizar el tubo digestivo es menester, según el consejo del Doctor Chantemesse, administrar el suero en forma de lavativas.

DOSIFICACIÓN DE LOS SUEROS.—La dosis inyectable varía según la gravedad del caso y la actividad del suero; el primer factor solo puede ser apreciado por la clínica; el segundo puede ser determinado con exactitud. Desde el principio Behring procuró dotar á la ciencia de una medida para la actividad de los sueros; primero tomó por unidad la cantidad de suero que garantiza contra la dosis mortal mínima de toxina. Pero no tardó en adoptar el método de las mezclas propuesto por Ehrlich. He aquí como opera: determina la dosis mortal mínima para un kilogramo de conejillo de Indias, y después recoge una cantidad de toxina equivalente á 10 dosis mortales, á la que Behring llama «veneno patrón»; la mezcla entonces con suero y la inyecta bajo la piel del conejillo de Indias. La solución de antitoxina es tal que un décimo de centímetro cúbico neutraliza al veneno patrón, es decir, á 10 veces la dosis mortal. Behring llama «unidad» á la cantidad de antitoxina contenida en un centímetro cúbico capaz por consiguiente de neutralizar 10 venenos patrones ó á 100 veces la dosis mortal. Cuando se dice que un suero tiene valor de 10 unidades, se quiere decir que un centímetro cúbico, neutraliza 100 patrones ó 1,000 dosis mortales, ó bien que el patrón es neutralizado por un centésimo de centímetro cúbico. Un suero á 100 unidades es tal que un centímetro cúbico neutraliza 1,000 patrones ó 10,000 dosis mortales, y así sucesivamente.

Esta nomenclatura es la generalmente empleada excepto en el Instituto Pasteur donde se opera de otro modo. Se determina, no la acción antitóxica sino la acción preventiva; el animal que debe servir á la determinación recibe el suero y al día siguiente se le inyecta la dosis mínima; la unidad es el número de gramos que 1 centímetro cúbico de suero es capaz de proteger. Si por ejemplo, un conejillo de Indias de 400 gramos es preservado por 0'008 centímetros cúbicos de suero para 1,000 gramos se necesitarán 0'02. Por consiguiente, 1 centímetro cúbico preservará 50,000 gramos; se dice entonces que el suero tiene un poder de 50,000; esta es la tasa del suero suministrado por el Instituto Pasteur.

Este último método presenta ciertas ventajas, pero tiene un inconveniente y es que empleando la dosis mortal mínima se puede dar con un animal dotado de cierta resistencia y atribuir al suero lo que depende de un estado particular. Esta causa de error es forzosamente evitada cuando se opera sobre una cantidad de toxina diez veces superior á la necesaria para matar. El método de las mezclas no es solamente aplicable á las enfermedades toxi infecciosas

como la difteria y el tétanos; puede servir también cuando se quiere determinar la acción de un suero sobre un cultivo vivo; en este último caso los resultados son muy diferentes según que se inyecte una mezcla de suero ó de microbios, ó según que se introduzcan por diferentes puntos el suero y el cultivo; la acción curativa es mucho más acentuada cuando han estado en contacto el suero y los microbios.

Sueros específicos.

Hemos visto los diversos procedimientos que pueden emplearse para vacunar un animal: el objeto que se persigue es diferente. Si se han inyectado al animal cultivos microbianos (virulentos ó modificados) el suero goza lo más á menudo (pero no siempre) de propiedades preventivas contra ese microbio. A este suero se le da el nombre de anti-infeccioso ó anti-bacteriano; goza de propiedades bactericidas, pero no tiene ninguna acción sobre los productos microbianos.

Después de haber introducido en el organismo del animal, dosis crecientes de toxinas, se obtiene la inmunización y el suero tiene la propiedad de neutralizar los efectos del veneno microbiano, por esa razón se le llama antitóxico.

Hay pues dos clases de sueros: los anti-infecciosos llamados también preventivos, porque impiden el desarrollo de la infección; los segundos, anti-tóxicos se oponen al envenenamiento por las toxinas, y pueden obrar cuando la enfermedad está en evolución, razón por la cual se dice que son curativos.

Cuál es la acción que ejercen los sueros específicos sobre el organismo? Esta cuestión ha sido interpretada de diferentes maneras y para comprenderla mejor estudiaremos previamente las

Reacciones y medios de defensa del organismo contra la infección.

Cuando un microbio tiende á penetrar por un punto cualquiera del organismo pueden ocurrir dos cosas: ó bien el microbio está dotado de una gran virulencia y el organismo es muy débil; desde este momento no hay lucha ni resistencia: la infección general se produce. En el otro caso el organismo reacciona y procura contener

al invasor, circunscribir la infección: se produce una reacción local caracterizada en su esencia por aflujo de serosidad y de leucocitos. En algunos casos la barrera formada así es suficiente: el microbio es destruido en aquel sitio, la lesión local salva la economía. Pero no sucede siempre así; los microbios franquean muchas veces esta primera defensa y penetran en el sistema circulatorio, linfático ó sanguíneo. La infección no queda limitada á la invasión de los microbios; estos teniendo actividad propia, segregan pronto sustancias conocidas bajo el nombre de toxinas y que difundándose en la economía ocasionan trastornos graves, resultado de un envenenamiento, aunque la infección haya quedado localizada en un punto (tétanos, difteria.) La enfermedad es pues el resultado de dos acciones contrarias: la intervención de una causa patológica que ataca el organismo, y después una serie de reacciones destinadas á suprimir ó neutralizar los efectos morbosos. La defensa del organismo tendrá por objeto: 1º destruir los microbios; 2º neutralizar sus productos.

Haya invasión por los elementos figurados ó impregnación por los productos solubles, se forman pronto focos viscerales que son á su vez punto de partida de reacciones morbosas. A estos fenómenos de reacción, tanto á los que se producen en el punto de entrada de las bacterias, como á los que se desarrollan en los focos secundarios se les dá el nombre de inflamación.

A.) LUCHA CONTRA LOS MICROBIOS.—Esta defensa se verifica por medio de los glóbulos blancos de la sangre ó fagocitos; esta es la fagocitosis; 2º por medio de las reacciones de los humores ó defensa humoral.

FAGOCITOSIS.—La fagocitosis es el acto por el cual ciertos elementos celulares engloban y á veces disuelven las partes dañosas. Las investigaciones de Metchnikoff han demostrado que el organismo animal posee en sus células movibles ó fijas, un medio de detener el desarrollo de los microbios y de destruirlos en gran número de casos.

La primera categoría de los fagocitos está representada por los leucocitos polinucleares y mononucleares. Los primeros entran en la proporción de 60%; los segundos se designan con el nombre de linfocitos y atendiendo á su tamaño se les distingue en pequeños, medios y grandes. El conjunto de mononucleares se eleva á 38%. Transportados con gran rapidez por la corriente sanguínea los leucocitos se dirigen hacia los puntos invadidos por los microbios, pasan á través de las paredes vasculares dilatadas y tratan de englobar los microbios invasores.

Leber había demostrado que ciertas sustancias químicas atraen los leucocitos. Las investigaciones de Pfeiffer, Massart y Bordet, de Gabritchnewsky, prueban que las sustancias fabricadas por los microbios durante la infección, gozan de la propiedad de atraer los leucocitos y en este caso se dice que hay quimiotaxia positiva (tuberculina, maleina.) Otras sustancias, productos de microbios muy virulentos rechazan los leucocitos y en ese caso se dice que hay quimiotaxia negativa.

La fagocitosis es favorecida por la acción del sistema nervioso. El gran simpático, por una acción sobre el centro-vaso dilatador favorece la salida de los leucocitos; esta acción sería producida por un reflejo nacido en la periferia y transmitido por un nervio sensitivo. La fagocitosis es favorecida también por el retardo de la corriente sanguínea consecutivo á la ectasia vascular.

La 2ª categoría de los elementos fagocitarios está constituida por las células amiboideas fijas, gruesas células de la pulpa esplénica, células nerviosas, células de los ganglios linfáticos, células del tejido conjuntivo, etc.

2º *La defensa humoral*, que entra en gran parte en la lucha contra los microbios, se atribuyó primero á un estado bactericida especial. Se consideraba como un estado químico del organismo que mata ó disuelve los microbios, retarda su crecimiento ó multiplicación, impide su nutrición y disminuye sus funciones. Este modo de defensa fué estudiado primero por Fodor, Flügge, Nuttal, Nissen, Koch, Behring, Buchner, Bouchard, Charrin y Roger. La teoría bactericida nació de esta experiencia: se observó que en la sangre fresca de conejo é in vitro, los bacilos del carbón desaparecen rápidamente como si se hubieran sembrado en un medio que contiene una sustancia antiséptica. Nuttal y Nissen hicieron la misma observación con la sangre de otros animales. Se concluyó de estas observaciones, que por razones puramente químicas según los humores y las razas animales, los microbios son destruidos, ó se hace imposible su reproducción.

Pronto se objetó que las propiedades bactericidas de los humores no están en relación constante con el grado de inmunidad natural de un animal, y que la vacunación no aumenta siempre el poder bactericida (Roger.) Se admitió como consecuencia que la sangre no goza de propiedades bactericidas absolutas sino simplemente de un poder atenuante, de suerte que los microbios serían incapaces de impedir con sus secreciones la producción de la fagocitosis.

Después de un período de controversias, el mecanismo de la defensa humoral en las infecciones se conoce mejor gracias á los trabajos de Buchner, Denys, Bordet, Metchnikoff, Ehrlich, etc. Se ha reconocido que existen ó pueden desarrollarse en el organismo, sea primitivamente, ó sea después de un tratamiento especial, sustancias químicas de naturaleza todavía desconocida que tienen una acción incontestable sobre la vida de los microbios y sus toxinas.

Las sustancias bactericidas propiamente dichas son de la naturaleza de los fermentos ó diastasas. Se han estudiado hasta hoy:

I. Un grupo de sustancias *protectoras*, fermentos de origen leucocitorio (Buchner, Denys, Bordet), capaces de disolver los elementos figurados en general y los microbios en particular. Estas son las *alexinas* (H. Buchner) ó *cytasas* (Metchnikoff) ó *complementos* (Ehrlich). Estos fermentos quedan encerrados en el interior de los fagocitos, y no se encuentran en los líquidos del organismo sino en casos excepcionales y particulares (Metchnikoff.) Estas sustancias son destruidas por el calor á 55 ó 56°.

II. Una sustancia que se desarrolla bajo la influencia de diversos tratamientos, en particular por la inoculación de productos solubles de origen microbiano, sustancia *sensibilizatriz* (Bordet) *cuerpo inmunizante*, *sustancia ó cuerpo intermediario* (Ehrlich), *filocitasa ó fijador* (Metchnikoff) ó *sustancia preventiva* y que tiene la propiedad de *sensibilizar* los microbios á la acción de las alexinas, es decir que los microbios preparados por decirlo así por los fijadores, se hacen más sensibles á la acción de las cytasas que los destruyen fácilmente. Los fijadores son más resistentes que las cytasas á la acción del calor. Según Metchnikoff son también de origen fagocitario, porque aparecen primero en el bazo, los ganglios linfáticos y la médula de los huesos (Pfeiffer, Marx Deutsch.) Esta sustancia no puede por sí sola destruir los microbios; necesita de la ayuda de los leucocitos.

III. *La aglutinina* ó sustancia capaz de aglutinar los microbios, pero que no desempeña un papel capital en el mecanismo de la inmunidad.

El descubrimiento de las alexinas, de las sustancias sensibilizadoras y de las aglutininas demuestran que hay una defensa humoral; pero parece que los fagocitos son los autores principales de esta defensa, de suerte que se debe concluir con Metchnikoff « que las propiedades humorales no representan sino una fracción en el conjunto de los fenómenos de la inmunidad, siendo esta última dominada por las propiedades celulares. »

B.) DEFENSA CONTRA LAS TOXINAS MICROBIANAS.—El organismo lucha contra las toxinas microbianas por dos procedimientos: 1º por destrucción, 2º por eliminación.

La destrucción se opera sobre todo por el hígado (Roger y Charrin) las cápsulas supra-renales (Brown Sequard, Langlois) y probablemente por otros órganos cuya acción no es conocida, y por los leucocitos.

Metchnikoff y sus alumnos (Chatenay Marie, Besredka) han estudiado la influencia de los leucitos sobre las toxinas vegetales, animales y algunos venenos como el ácido arsenioso. Resulta de las experiencias de Chatenay, que los fenómenos leucocitarios que se observan en los animales envenenados por toxinas bacterianas son en absoluto comparables á lo que se observa en las infecciones; hypoleucocitosis cuando la muerte sobreviene rápidamente, hyperleucocitosis si la muerte es tardía ó si el individuo se cura.

La eliminación se opera por el intestino (diarrea) por los bronquios (productos volátiles) y sobre todo por el riñón. Es así como las orinas pueden contener ciertas toxinas (fiebre tifoidea, erisipela etc.) La defensa contra las toxinas microbianas se completa por la formación de cuerpos conocidos con el nombre de antitoxinas, análogos á los que se desarrollan en los sueros y que encontraremos más adelante.

Manera de obrar de los sueros específicos.

Los bacilos del tétanos y de la difteria elaboran una toxina muy activa que obra á la manera de los fermentos ó diastasas, y puede producir la muerte á dosis infinitesimales. Se admitió en consecuencia que el suero de los animales inmunizados contiene un cuerpo especial capaz de destruir las toxinas; por esto se le dió el nombre de antitoxina. Los que admitían únicamente la fagocitosis en la defensa del organismo, comenzaron por oponer serias objeciones, y durante algún tiempo la acción preventiva de los sueros fué puesta en duda. Algunos estudios habían demostrado que el suero de los animales inmunizados contra el Hog-cólera (Metchnikoff), la neumonía (Issaeff), el cólera (Pfeiffer), el vibrión avicida (Sanarelli) que goza como el de los animales inmunizados contra el tétanos y la difteria de propiedades preventivas y terapéuticas, no manifiesta sin embargo ningún poder antitóxico ni in vitro, ni en el organismo. La conclusión era

que el suero de animales inmunizados contra un microbio, no protege directamente contra las toxinas ó de otro modo no es antitóxico.

Nuevos experimentos parecían confirmar esta conclusión. Roux y Vaillard pudieron demostrar, que la toxina tetánica existe intacta en la mezcla de toxina y de suero anti-tetánico y que esta mezcla es capaz de producir el tétanos en ciertas condiciones por ejemplo si después de la inyección al cobaye de dicha mezcla, este animal recibe productos microbianos como los del bacterium coli por ejemplo.

Por otra parte si el suero destruye la toxina, la cantidad de la mezcla debería ser indiferente con tal que se conserven las proporciones. No es esto lo que sucede: si se aumentan las dosis ó si se experimenta con un animal muy sensible los animales sucumben de tétanos (experiencia de Buchner). Por todas estas razones se concluyó que los sueros no obran directamente sobre las toxinas microbianas.

Para Metchnikoff, los sueros llamados antitóxicos son estimulantes de las células fagocitarias, las cuales bajo su acción, se volverían más aptas para englobar y destruir los microbios. Se trataría según la expresión de Metchnikoff de *estimulinas*. La prueba había sido dada para la difteria por Gabritchnewsky: en el animal que ha recibido suero, los microbios aparecen englobados por numerosos leucocitos en el sitio de la lesión, mientras que en el animal testigo se encuentra un gran número de bacilos libres y de leucocitos degenerados. Se explica entonces por qué el suero de un animal vacunado contra una enfermedad puede ser eficaz contra otra; por ejemplo que el suero del animal inmunizado contra el carbón sintomático pueda, como lo ha establecido Duntschman, obrar sobre el bacilo de la septicemia. Toda vez como estaba bien demostrado que el suero de animales inmunizados contra las toxinas, impide el efecto de estas últimas, Metchnikoff admitía la acción de los fagocitos sobre las toxinas.

Poco á poco el mecanismo de la acción de los sueros se ha conocido mejor y en la actualidad hay que considerar separadamente los sueros anti-infecciosos y los sueros anti-tóxicos.

A.) SUEROS PREVENTIVOS.—Hemos visto que cuando se inmuniza un animal con cultivos microbianos más ó menos modificados, se obtiene un suero que goza de propiedades preventivas contra el microbio. Este poder particular llamado poder preventivo ó anti-infeccioso, se atribuyó primero á una influencia bactericida. El poder bactericida que como hemos visto más antes es real, no puede explicar por sí sólo las propiedades preventivas de los sueros.

Fraenkel y Soberhein (1894) llegaron á destruir la sustancia bactericida del suero por medio del calor. A 70° dicha sustancia es destruida, pero el poder preventivo persiste. El poder bactericida se debe á la acción combinada de las alexinas y de las sustancias fijadoras. Todos los sueros, dicen Bordet y Gengou, están dotados de propiedades fijadoras; por consiguiente la presencia de los fijadores no quiere decir que el suero será necesariamente preventivo. Para que el poder preventivo sea completo, se necesita que la reacción fagocitaria se encuentre estimulada. Metchnikoff dá el nombre de *estimulina* á la sustancia que activa la acción fagocitaria. Las estimulinas no existen únicamente en los sueros específicos: se las encuentra también en los sueros normales, de suerte que éstos pueden también ser preventivos á condición de inyectar, como lo hace observar Pfeiffer, una cantidad bastante considerable. Según Metchnikoff en los sueros normales las estimulinas obran solas, mientras que en los sueros de animales inmunizados, la acción de las estimulinas es débil, pero se encuentra reforzada por la acción de los fijadores y talvez de las aglutininas.

B.) SUEROS ANTI-TÓXICOS.—La vacunación contra las toxinas microbianas, confiere al suero sanguíneo y á los humores en general, un poder anti-tóxico, que se atribuido á la presencia de sustancias especiales ó antitoxinas. Las antitoxinas se encuentran no solamente en el suero sanguíneo, sino también en los exudados y en menor grado en la leche, la saliva, etc. Los sueros normales son á veces anti-tóxicos; así el suero de cabra es capaz de neutralizar la toxina colérica.

Hasta hoy no se han podido aislar las antitoxinas de las sustancias albuminoideas de los sueros; pero si su composición química queda desconocida se conocen algunas de sus propiedades físicas. Se sabe que son destruidas por temperaturas superiores á 60 ó 65°; resisten por consiguiente á las temperaturas que destruyen las alexinas y se acercan de las sensibilisadoras y aglutininas.

Cuál es el origen de las antitoxinas? Resulta de una experiencia de Rona y Vaillard, que se puede sustraer en poco tiempo á un conejo vacunado contra el tétanos, un volumen de sangre igual al volumen total que circula en su organismo, sin que el poder antitóxico de su suero disminuya sensiblemente. Si la antitoxina se reproduce así, á medida que se extrae, es porque es un producto de reacción de las células del organismo bajo la influencia de la toxina. El poder antitóxico parece resultar de un nuevo estado

químico creado por la reacción de las células del organismo, en particular de los leucocitos, bajo la influencia de las toxinas. La antitoxina producida en el organismo es capaz de neutralizar grandes cantidades de toxina. Según Knorr la producción de antitoxinas para el caballo podría elevarse á 100,000 veces la cantidad de toxina inyectada. Por esta razón el poder preventivo de las antitoxinas es considerable; es suficiente que el conejillo de Indias haya recibido doce horas antes un cienmillesimo de su peso de suero antidiftérico, para que resista á una dosis de toxina que mata los testigos en cinco días.

En cuanto á la manera de obrar se admite hoy que las toxinas no son *destruidas* por su mezcla con la antitoxina: son simplemente neutralizadas al combinarse en una sustancia inofensiva. Se ha reconocido que esta mezcla puede ser destruida por varios agentes principalmente por el calor.

Para Metchnikoff la inmunidad contra las toxinas no es una función de la propiedad antitóxica de los humores; según él son los fagocitos las células más resistentes contra las toxinas y los que protegen los elementos nobles contra el envenenamiento.

* * *

Es fácil comprender la diferencia que existe entre la Seroterapia y las vacunaciones (Bacterioterapia.) El segundo de estos métodos se propone obrar con los productos segregados por los microbios y poniendo en juego las reacciones del organismo provoca una *inmunidad activa*, es decir, dependiente de un esfuerzo de las células de la economía: por lo cual resulta más á menudo preventiva y rara vez curativa.

La Seroterapia emplea las materias fabricadas por el mismo organismo en su defensa contra la infección y busca en la sangre los principios que se desarrollan por su influencia. La inmunidad que provoca es una *inmunidad pasiva*; el organismo no toma parte en la producción de sustancias antitóxicas, no hace ningún esfuerzo; se deja simplemente impregnar por las sustancias introducidas. La Seroterapia es pues, terapéutica y vacunante.

Inyectando el suero profiláctico ó curativo venimos en ayuda de un organismo que segrega sustancias antibacterianas ó antitóxicas, puesto que desde el principio de la infección (al menos en ciertos casos) el organismo reacciona contra el microbio é intenta oponerle

sustancias que impiden su desarrollo. Esta secreción protectora puede ser insuficiente ó tardía; se ayuda entonces al organismo que se debate contra el microbio suministrándole sustancias formadas en otro organismo. Si el animal que dá la sangre se halla dotado de una inmunidad justa, suficiente para él, sus humores serán poco activos y el resultado casi nulo (suero de refractarios.) Pero si al contrario, el animal está hipervacunado, sus humores contendrán un exceso de sustancias protectoras, y la pequeña cantidad que le inyectamos, contendrá bastante materia anti-tóxica para modificar de un modo favorable la evolución morbosa.

La eficacia de los sueros depende pues, del momento de su introducción en la economía. Si las toxinas han tenido tiempo de invadir los órganos esenciales de la vida, el suero llegará muy tarde: Arloing ha demostrado que la acción neutralizante del suero en el organismo no puede manifestarse sino cuando las células sobre las cuales se ejercen los efectos de la toxina, son capaces de reaccionar bajo los efectos del suero.

APLICACIONES DE LA SEROTERAPIA

Seroterapia de la difteria.

DATOS HISTÓRICOS.—Sabido es que á Behring debe la ciencia los dos descubrimientos que han sido la base de la Seroterapia. El es quien ha dado medios seguros para vacunar contra la difteria, y quien reconoció que el suero resulta anti-tóxico. Las primeras aplicaciones á la terapéutica humana fueron hechas en la Clínica de Hénoch en Berlín en 1892 y no dieron gran resultado. Pero dos años más tarde, apareció una serie de trabajos que debían establecer definitivamente el valor del suero. Primero Ehrlich, Kossel y Vesserman consignaron los resultados de 233 inoculaciones practicadas en niños: la mortalidad fué de 23 %. Hacia la misma época, Korte presentó una estadística de 121 casos; la mortalidad fué de 33 % mientras que antes del suero ascendía á 45 %. Aronson en una serie de 255 niños diftéricos, tuvo una mortalidad de 12,1 %. Las estadísticas publicadas en Alemania por la misma época indicaban una notable disminución de la mortalidad.

Los resultados obtenidos en Francia no son menos favorables. Roux, Martin y Chaillou, dieron á conocer en el Congreso de Budapest (1894) una estadística de 300 casos en que la mortalidad era de 24.5 %. Poco después Moizard y Peregueux publicaron el resultado de 231 casos que daban una mortalidad de 11,26 %. Lebreton y Magdeleine obtuvieron una mortalidad de 9,6 % en 250 casos. Después de esta época han sido publicados numerosos hechos. En una tesis muy notable, Bayeux (París 1899) ha relacionado y analizado todas las estadísticas y concluye que, antes de la Seroterapia la mortalidad era de 56 % y que ha descendido á 16 % después del empleo del suero.

INMUNIZACIÓN DEL ANIMAL.—Behring emplea para la terapéutica humana el suero de carnero vacunado por medio de toxinas atenuadas con el tricloruro de yodo. Aronson utilizó el suero de perro; después dió la preferencia al suero de caballo. Al caballo igualmente han recurrido Roux y Martin. El profesor Roux prepara una toxina muy activa cultivando el bacilo de Löffler en caldo peptonado alcalino; después de filtrado en una bujía de Chamberland, agrega un tercio de su volumen de una solución yodo-yodurada (solución de Gram.) Se comienza por inyectar dosis pequeñas ($\frac{1}{4}$ de cent. cúb.) y se aumenta progresivamente; se llega á inyectar la toxina pura á la dosis de 1 cent. cúb. cada cinco días; se aumenta después hasta 5 cent. cúb. cada dos días y así sucesivamente se puede conseguir que sean soportados 250 cent. cúb. de cultivo filtrado. Después de 3 meses el suero goza de propiedades preventivas y curativas.

Para determinar la actividad del suero se recurre á los procedimientos mencionados anteriormente; los mismos preceptos indicados se siguen para la preparación del suero.

SUEROS EMPLEADOS EN TERAPÉUTICA.—Actualmente se considera como muy eficaz un suero con 100 unidades, ó sea que 1 cent. cúb. de él, puede neutralizar 100 unidades tóxicas equivalentes á 1,000 dosis mortales. Esta es la titulación del suero suministrado por el Instituto Pasteur.

El suero belga preparado bajo la dirección de Funk en el Laboratorio de Parc-Leopold, tiene una potencia de 200 unidades.

En Alemania, la fábrica Meister, Lucins y Brüning, de Höchst, suministra tres variedades de suero en frascos de 10 cent. cúb., sellados por el Gobierno. El suero número 1 tiene una potencia de 60 unidades; el número 2 equivale á 100 unidades y el número 3 á 150 unidades. Se inyecta el contenido de un frasco ó sean 10 cent.

cúb. y se emplea uno de los tres números según ciertas condiciones más ó menos determinadas: por una parte se gradúa la dosis á la edad y el peso del enfermo; por otra, se emplea el número 1 si el caso es poco grave y está en su principio. Si la laringe está atacada y si se ha esperado tres á cuatro días, se recurre al número 2. El número 3 debe servir en las formas muy graves.

La acreditada fábrica de E. Merck (Darmstadt, Alemania) suministra 6 variedades de suero así dosificadas; número 0, 200 unidades; número 1, 600 unidades; número 2, 1,000 unidades; número 3, 1,500 unidades; número 4, 2,000 unidades y número 6, 3,000 unidades.

En Francia donde se emplea un sólo suero, se disminuye ó aumenta la dosis según las mismas indicaciones.

El suero es un líquido transparente, de color ambarino, de sabor ligeramente salado y sin olor. Todo suero turbio debe ser desechado. Chiadini ha hecho una serie de estudios sobre la estabilidad del suero antidiftérico y concluye de sus investigaciones que las antitoxinas han perdido gran parte de su poder al cabo de tres años y son completamente inactivos al cabo de cuatro. El suero conserva bien su eficacia durante dos años, el enturbiamiento que se produce no altera sus propiedades; los antisépticos no tienen ninguna influencia sobre las antitoxinas. Las diferencias de luz y de temperatura como existen de ordinario no ejercen ninguna influencia sobre la actividad del suero (Chiadini.)

TÉCNICA DEL TRATAMIENTO.—La inyección se practica con una jeringa esterilizada de 20 cent. cúb. El lugar de elección es la piel de los flancos. Las precauciones antisépticas son de rigor.

El estudio bacteriológico de las anginas y el conocimiento de la asociación de otros microbios al bacilo de Löffler han permitido reglamentar el uso del suero.

Para el efecto se recoge con un hilo de platino esterilizado un fragmento de falsa membrana ó en su ausencia, el exudado pultáceo que cubre las amígdalas y se hace una siembra en tubos de suero esterilizado y coagulado. Si al cabo de 24 horas se han formado en la superficie del suero, colonias blancas de contornos regulares más opacas en el centro que en la periferia, puede afirmarse que se trata de difteria, pero debe siempre practicarse el examen microscópico de la colonia. Este examen demostrará también la presencia de otros microbios (estreptococo, estafilococo, cocus Brisou) y se sabrá con seguridad si la angina es pura ó asociada. Según Lemoine

el examen directo de la falsa membrana lavada en agua esterilizada puede dar datos suficientes sobre la existencia del bacilo de la difteria ú otros microbios.

El examen bacteriológico debe practicarse en todos los casos de anginas sospechosas; el profesor Dieulafoy ha demostrado por un estudio minucioso el polimorfismo de la angina diftérica y que los datos clínicos no son suficientes para establecer el diagnóstico.

INDICACIONES.—Al principio de la práctica de la Seroterapia, la regla general era de inyectar el suero en todos los casos de angina sospechosa, reservándose suspender el tratamiento si el examen bacteriológico resultaba negativo. Le Gendre, el primero, declaró que salvo en caso de peligro inminente y sobre todo de crup, no practicaba la inyección sino cuando el examen bacteriológico había demostrado la existencia de la difteria. Esta es la práctica generalmente adoptada en Francia.

Sevestre la resume así:

1º Si se trata de una angina ligera al principio, hay que esperar el resultado del examen bacteriológico quedando preparado para intervenir si el mal hace progresos.

2º Si la enfermedad presenta algunos caracteres de gravedad sobre todo si se trata de un crup, es preciso inyectar el suero sin esperar el resultado de los cultivos. La dosis que se inyecta en este caso es de 10 cent. cub. de suero.

Cuál es la conducta ulterior? L. Martin considera de la manera siguiente los casos que pueden presentarse:

Si la angina diftérica es *pura y benigna*, si el pulso y la temperatura mejoran simultáneamente no hay necesidad de nueva inyección.

Si la angina diftérica es *pura pero grave* hay que practicar una nueva inyección de 20 cent. cúb. ó mejor 10 c.c. en la mañana y otro tanto en la noche. En la mayoría de los casos estas dos inyecciones son suficientes, pero si la temperatura queda elevada se inyectarán otros 10 ó 20 c.c. (Roux).

Si la angina está asociada al estreptococo, las inyecciones siguientes deberán ser de 20 c.c. Sevestre aconseja en este caso inyectar también suero antiestreptocócico.

En los crups puros se inyectarán 20 c.c. el primero y el segundo día; el tercero pueden ser suficientes 10 c.c.

En los crups asociados á estreptococos que son los más graves después de las dosis indicadas anteriormente hay que inyectar 5 c.c. los días siguientes.

Dosis.—Al principio el tratamiento por el suero consistía en inyectar 10 ó 20 c.c. en una sola vez. De 15 años en adelante se inyectaban 30 ó 40 c.c. en dos inyecciones una en cada flanco. En la actualidad la dosis media, es decir, para los casos benignos es de 10 c.c. Para los niños muy jóvenes Gougenheim aconseja, tantos centímetros cúbicos como meses tenga el niño, sin pasar nunca de 20 c.c. Para un niño de 2 á 3 años Sevestre continúa á inyectar 20 c.c. Las otras indicaciones respecto á dosis y renovación de estas, dependen como hemos visto antes, del resultado del examen bacteriológico.

Debe utilizarse la vía intravenosa?

Cruveilhier, Biernacky y Muir son de este parecer; en casos graves dan la preferencia á la vía intravenosa: han obtenido así éxitos completos.

Louis Cairns ha inyectado en las venas en casos muy graves, altas dosis de suero sin observar ningún accidente (hasta 20,000 y 25,000 unidades) y ha obtenido buenos resultados.

EFFECTOS DE LA INYECCIÓN.—La inyección no es dolorosa: en el punto de aplicación se forma un rodete edematoso que desaparece al cabo de 15 á 30 minutos. Si la operación ha sido hecha asépticamente no se observan accidentes locales (abscesos.)

Para comprender bien la acción del suero hay que estudiar sucesivamente las modificaciones que sobrevienen en el estado local y general del enfermo.

Localmente el suero provoca el desprendimiento de las falsas membranas; al cabo de 24 horas los exudados están reblandecidos y la garganta comienza á limpiarse. Hay que estar prevenido sin embargo de que se puede observar al día siguiente de la inyección un aumento de extensión de las falsas membranas, debido á que en partes ya invadidas por el bacilo se produce el exudado á pesar de la acción del suero. Al propio tiempo las adenopatías y el edema que rodea á los ganglios enfermos disminuyen; al cabo de cuatro ó cinco días los exudados desaparecen por completo. En cuanto á los bacilos pueden desaparecer después de la caída de la falsa membrana, pero también pueden persistir al estado virulento.

La temperatura cae algunas veces desde la primera inyección, bruscamente. En las anginas graves no cae sino después de la segunda ó tercera inyección. El pulso se vuelve normal pero menos rápidamente que la temperatura.

Es frecuente ver presentarse á consecuencia de la inyección una transpiración muy abundante, fenómeno que es muy favorable quizás porque el sudor elimina las toxinas.

Si se trata de difteria laringea el resultado es aún más notable. Abreviando la duración de la evolución y favoreciendo la expulsión de las pseudo-membranas, la Seroterapia ha hecho que se abandone casi por completo la traqueotomía y se reemplace por el entubamiento. Behring ha podido recordar con orgullo legítimo las palabras de Malgaigne cuando declaraba que si la traqueotomía había sido un gran beneficio para la humanidad, mayor aún se debería al que indicara el medio de evitar la operación.

CUÁL ES LA ACCIÓN DEL SUERO SOBRE LAS COMPLICACIONES DE LA DIFTERIA?—El acuerdo es casi unánime sobre este punto. Puede decirse que: 1º que el suero no tiene ninguna influencia sobre las afecciones bronco-neumónicas, las degeneraciones grasosas del corazón y de los órganos abdominales; 2º la albuminuria no es una contra-indicación, lejos de provocarla parece hacerla más rara. Cuando existe la albuminuria diftérica, indicando una profunda intoxicación del organismo, requiere una intervención activa.

En cuanto á las parálisis estas son aún muy frecuentes; se puede sin embargo esperar que aplicando á tiempo la Seroterapia las toxinas sean todavía poco abundantes y los elementos nerviosos más resistentes, con lo que disminuyan estas complicaciones.

INYECCIONES PROFILÁCTICAS.—Las experiencias de Roux sobre los animales prueban que la inoculación preventiva pone el organismo en estado de resistir al contagio. Esta noción ha sido confirmada por numerosos experimentadores. Toda vez la inmunidad no es absoluta; no ha impedido la difteria en ciertos casos, pero la enfermedad ha sido benigna y no se ha terminado por la muerte. Así sobre 1,000 niños tratados preventivamente en el Kronprinz Rudolf Kinderspital en Viena, solo en 7 casos no se presentó la difteria, pero en los inmunizados la benignidad de la enfermedad ha sido notoria.

La Academia de Medicina de París aconseja de una manera absoluta, la inoculación preventiva de los niños de una familia cuando en ella ha habido un caso de difteria, aun cuando éste se hubiere aislado.

La inmunidad es pasajera (seis semanas según Variot; quince días según Voisin y Guinon.)

La dosis preventiva es de 5 á 6 centímetros cúbicos de suero para los niños menores de diez años y 10 ^{cc} para los mayores.

ACCIDENTES.—(Véase más adelante.)

TRATAMIENTO LOCAL.—El suero no tiene ninguna influencia aplicado localmente. Roux aconseja las irrigaciones con agua

boricada, agua hervida ó una solución de 50 gramos de licor de Labarraque en un litro de agua hervida. Moizard da la preferencia á toques con glicerina salicilada al 20°. Barbier aconseja en las formas asociadas, tocar las partes invadidas con fenol sulfo-ricinado. Sevestre, emplea la tintura de yodo ó el salol.

El tratamiento general es también muy importante; deberá insistirse sobre el régimen lácteo en caso de albuminuria.

MORTALIDAD.—Por efecto del empleo del suero la mortalidad ha disminuido considerablemente; para apreciar mejor los efectos del suero hay que tener en cuenta la edad del enfermo. He aquí algunas cifras según Roger. «En los menores de un año la mortalidad es todavía de 41,5 por 100; en los niños de 1 á 2 años es de 36,6 por 100; en los de 2 á 5 años oscila entre 15 y 18 por 100; en los de 5 á 15 se mantiene entre 5 y 10%; desciende á 2,7% en los enfermos de 15 á 20 años, y á 0,8% en los de 20 á 30 años. En este momento la enfermedad es más rara pero también más grave, pues la mortalidad alcanza 3,7% en los enfermos de 30 á 40 años y sube á 9,1% después de los cuarenta.

Seroterapia del Tétanos.

DATOS HISTÓRICOS.—El descubrimiento del suero antitetánico se debe también á Behring y Kitasato; la célebre experiencia de estos autores á que hemos hecho referencia en otro lugar, data de Diciembre de 1890. En el mes de Agosto de 1892 Kitasato demostró que la inyección de suero practicada á los animales antes de la inoculación de toxina, impide la acción de esta última. Los resultados obtenidos por Behring y Kitasato parecieron desde luego muy halagüeños: el suero goza además de una acción preventiva y puede curar la enfermedad en evolución. Vaillard al contrario no pudo conseguir á curar la enfermedad por el suero de animales refractarios. Nocard ha demostrado que la inyección intravenosa de suero antitetánico, practicada desde la aparición de los prodromos no puede detener el curso de la enfermedad.

Sin embargo, como la inyección era inofensiva para los animales, se le ensayó en el hombre. Kitasato no obtuvo resultado en un primer enfermo (Servicio de Baginski.) En Francia tampoco dió buen resultado en dos enfermos del servicio de Dieulafoy (Renon) y otros de Grancher, Polaillon, Th. Anger, Letulle, Bazy, etc. Barth

y Mayet obtuvieron un caso de curación. Después Mariott, Fenwick y otros autores italianos señalaban nuevos casos de curación; en Alemania se señalaron nuevos éxitos de los cuales los más recientes son los de Asam, Haushalter (Congreso de Nancy 1896) Teichman (1897.) Más recientemente Ridge y Lucas Championière han relatado nuevos casos de curación.

PREPARACIÓN DEL SUERO.—Existen varios procedimientos para vacunar los animales; Behring y Kitasato utilizan las toxinas tratadas por el tricloruro de yodo. Otro procedimiento muy notable fué descubierto por Brieger, Kitasato y Wasserman; consiste en hacer cultivos en extracto de timo, ó á mezclar el extracto de timo á los cultivos ordinarios filtrados. El extracto de timo tiene la curiosa propiedad de disminuir la toxicidad de los cultivos; empleando estas mezclas después de dos días y empleando dosis progresivamente crecientes se pueden vacunar sin peligro los animales más sensibles á la enfermedad.

Inyectando fuertes dosis de toxina á un animal refractario al tétanos (gallina) se obtiene después de 14 días un suero de poder antitóxico muy enérgico. (Vaillard.)

Roux y Vaillard emplean cultivos filtrados y atenuados por el calor entre 50 y 60° ó mezclados con una solución yodoyodurada (Gram.)

La antitoxina del suero se debilita por el calor á 65° durante 30 minutos; es destruida á una temperatura de 68° en el mismo tiempo. El ácido clorhídrico, el ácido láctico en gran exceso, y los álcalis también la destruyen.

RESULTADOS.—I. Se deduce de las numerosas experiencias que se han hecho, que el suero posee un poder preventivo bien establecido. Los veterinarios lo emplean con éxito como preventivo antes de ciertas operaciones quirúrgicas (castración de los caballos.) Esta práctica ha decidido á algunos cirujanos (Bazy, Reclus, etc.) á practicar inyecciones profilácticas, en los casos de heridas susceptibles de producir el tétanos: heridas en las que ha penetrado tierra, estiércol, ó en heridas que han estado en contacto con los caballos y también en ciertas heridas por arma de fuego. La misma práctica debería adoptarse en las comarcas en que el tétanos es frecuente.

En estos casos, se practica una inyección de 10 ^{cc} inmediatamente después de la curación antiséptica del foco, la cual se repite 48 horas después y más aún si se juzga necesario. Según Landouzy es una regla obrar contra un tétanos en perspectiva; sería una falta en un caso sospechoso esperar la aparición de los accidentes.

II. Por el contrario la Seroterapia curativa del tétanos está todavía llena de incertidumbres; á pesar de algunos éxitos, las tentativas terapéuticas hechas en el hombre no son concluyentes: han fracasado en los casos de tétanos grave. La mayor parte de los éxitos se refieren á casos de tétanos crónicos ó casos ligeros, de suerte que el número de curaciones no excede al obtenido por los medios usuales.

Roux y Borrel, reconocieron que la antitoxina inyectada bajo la piel, no protege las células nerviosas, cuando la toxina la ha impregnado; por esta razón tuvieron la idea de inyectar directamente la antitoxina en la sustancia cerebral.

Roux, Morax y Borrel han estudiado la acción de la toxina tetánica inyectada directamente en la sustancia cerebral y los efectos determinados constituyen el *tétanos cerebral*; está constituido no por contracturas permanentes, sino por excitación, crisis epileptiformes, poliuria y desórdenes motores. Esta diferencia entre el tétanos cerebral y el tétanos ordinario depende de la fijación en el primer caso del veneno sobre los elementos nerviosos.

Las experiencias hechas por estos autores en los animales con el objeto de estudiar la acción del suero inyectado en el cerebro dieron resultados muy satisfactorios. Tomaron 20 conejillos de Indias de igual peso; todos recibieron una dosis de toxina que mata el animal en 70 horas poco más ó menos. Cinco conejillos sirven como testigos; los otros 15 se dividen en tres grupos. Los del primer grupo reciben después de la 24.^a hora de la inoculación: el primero 1 ^{cc} de suero bajo la piel y los otros 4 son inyectados en la sustancia cerebral con cuatro gotas del mismo suero. Los conejillos del segundo grupo son tratados del mismo modo á la 28.^a hora y los del tercero á la 32.^a hora. El resultado fué el siguiente: los 5 testigos y los de cada grupo que han recibido el suero bajo la piel sucumben; los demás se salvan. Luego unas pocas gotas de suero antitetánico introducidas en el cerebro, obran mejor que grandes dosis introducidas bajo la piel ó en la sangre.

En vista de estos resultados favorables, la aplicación al hombre era permitida; con el procedimiento se evitará la impregnación del bulbo por la toxina tetánica.

La operación puede efectuarse con ayuda de la trepanación, de cada lado, al nivel de la parte media de la segunda circunvolución frontal. Con este objeto Roux ha construido un perforador especial que produce un agujero muy pequeño. El lugar de elección para el

adulto es la parte superior de la eminencia frontal, á 7 centímetros por encima de la apófosis orbitaria externa y á 4 ó 5 centímetros de la línea media (Quénu). La anestesia general ha sido practicada en todos los casos; se podría sustituir la anestesia por la cocaína.

La primera aplicación al hombre la hicieron Chauffard y Quénu y el enfermo curó. Dos meses después Garnier publicó un caso de curación observado en la clínica del Doctor Roger. El enfermo recibió en cada hemisferio 6 cent. cúb. de suero concentrado (equivalentes á 15 centímetros de suero ordinario); al mismo tiempo se inyectaron bajo la piel 116 cent. cúb. de suero, el enfermo curó. En otro caso publicado por el Doctor Robert el enfermo sucumbió 24 horas después de la inyección. Lœper y Oppenheim han publicado una estadística de 53 casos con 43 muertos ó sea el 73 % de mortalidad, cifra más elevada que la mortalidad media que no pasa del 70 %; estos autores concluyen en contra de las inyecciones intracerebrales. Otros autores, Letoux y Barette han publicado casos recientes de curación. Sicard inyecta el suero en la cavidad subaracnoidea lumbar, pero el método no parece dar resultado.

En resumen, en la hora actual no puede darse una conclusión absoluta acerca del valor curativo del método Seroterápico en el tétanos. Nuevas experiencias son necesarias. Roux y Vaillard dicen que hay que seguir los estudios y tratar de aumentar la actividad del suero y concentrar la antitoxina para hacer penetrar rápidamente grandes dosis bajo pequeño volumen. En fin esperando resultados mejores no deberá abandonarse el tratamiento clásico por una parte con el cloral y la morfina y por otra el reposo absoluto y el silencio.

Seroterapia antineumocócica.

VACUNACIÓN DE LOS ANIMALES.—Se puede vacunar á los animales por cuatro procedimientos diferentes. El primero, descubierto de un modo accidental, por Fraenkel y empleado sistemáticamente por Foa y Bordoni, Uffreduzzi, Emmerich y Fowitzky, consiste en inyectar diluciones de microbios virulentos; parece que hay que emplear cultivos poco activos, puesto que, según Foa y Scabia, los agentes muy virulentos matan á los animales ó no los vacunan. Los cultivos atenuados son los que han dado mejor resultado. Se emplean cultivos esterilizados por filtración ó adición de un poco de

clorotormo, teniendo cuidado de calentarlo a 60 ó 65°, sin lo cual el líquido resulta muy tóxico y rara vez vacunante. Se puede también modificar la toxina con una solución yodo yodurada; según Foa y Carbone se obtiene en este caso una inmunidad duradera que puede persistir durante tres meses. Se han usado también para la inmunización de los animales, maceración filtrada de órganos de conejos muertos de septicemia neumocócica; esputos ó exudados esterilizados, serosidad de vejigatorios (Klempner.) Cualquiera que haya sido el procedimiento de vacunación, el suero resulta vacunante y curativo. RESULTADOS.—G. y F. Klempner hicieron las primeras investigaciones en el hombre; después de haberse inyectado de 0,50 á 3^{cc} de suero de conejo vacunado y haber reconocido así la inocuidad del líquido, trataron seis neumónicos con dosis de 4 á 6 cent. cub. de suero obtuvieron el descenso de la temperatura y dos veces la enfermedad fue detenida en seguida. En otra serie de 12 casos G. Klempner observó igualmente alivios muy marcados con dosis variables entre 5 y 10 cent. cub. Los hechos ulteriores publicados por Foa y Carbone, Foa y Scabia y Janson son también muy favorables. Reuniendo las observaciones de dichos autores se encuentra un total de 39 casos; 21 veces la crisis se produjo al día siguiente ó á los dos días de la intervención y varias veces fue precoz al sexto, al quinto y aun al cuarto día; en los demás casos hubo marcado alivio. No es solamente el suero del conejo el que puede ser terapéutico, sino también el suero sanguíneo del hombre neumocócico, obtenido por sangría en el momento de la defervescencia ó siete días después, hace al conejo refractario á la inoculación del neumococo, 4 días y aun once después de la inyección del suero. Andeoud ha aplicado al hombre estos resultados experimentales, inyectando á dos enfermos suero precedente de un neumónico convalescente: en el primer caso, dos inyecciones produjeron la crisis al sexto día; en el segundo, la enfermedad terminó al quinto día 15 horas después de la primera inyección. En su comunicación al Congreso de Roma, Maragliano anunció que había obtenido 39 resultados favorables con el empleo del suero de animales ó de enfermos curados. Righi ha obtenido una curación en un caso de meningitis neumocócica.

En Francia, Talamón ha obtenido buenos resultados empleando suero antrididivirico en el tratamiento de la neumonía: en 25 casos tratados antes del quinto día, solo fracasó una vez.

Suero de Römer.

El suero antineumónico del Doctor Römer es una mezcla de suero de caballo, de buey y de ovejas inmunizados contra neumococos patógenos para el hombre.

El tratamiento de la neumonía fibrinosa por el suero de Römer ha sido ensayado por Päsler en 29 casos. Como dosis ha inyectado de 10 á 30 ^{cc} de suero y en algunos casos ha repetido cuatro veces esta inyección: ha obtenido 25 curaciones. En seis casos la crisis se produjo inmediatamente después de la primera inyección, en otros cuatro después de la segunda y en otros una caída progresiva de la temperatura hasta la normal. El estado general ha sido siempre mejorado. Recidivas frecuentes, en algunos casos complicaciones (pleuresía del lado sano). Pero el hecho, que en gran número de casos los fenómenos de la infección la más grave hayan mejorado, habla, según Päsler, muy en favor de la Seroterapia.

Los buenos resultados obtenidos por Päsler han sido confirmados por Knauth, Lindestein y Winkelmann. Todos son unánimes en declarar que el suero no ocasiona ningún accidente, y que la acción favorable del suero se ha mostrado sobre el pulso, la respiración, la fiebre, el aspecto de los esputos y el estado general. (Knauth.)

Lindestein aconseja emplear el suero inmediatamente y no esperar los síntomas alarmantes. Una inyección de 10 ^{cc} es generalmente eficaz: no se debe repetir sino en los casos en que la enfermedad tuviera una duración anormal. Winkelmann ha empleado en los niños 10 ^{cc} y más generalmente 20 ^{cc}; pero en la mayoría de los casos 10 ^{cc} son suficientes: esta dosis puede renovarse. El autor no reconoce al suero una acción curativa absoluta, pero lo aconseja particularmente como coadyuvante en los casos graves.

Los trabajos que ha suscitado el suero de Römer son ya muy numerosos, de modo que su acción queda definitivamente establecida.

En Guatemala hace poco que se emplea el suero de Römer: se han obtenido ya buenos resultados: está pues, muy recomendado sobre todo en las pneumonías gripales, en los alcohólicos y las complicaciones de la infección neumocócica.

OTRAS APLICACIONES DEL SUERO DE RÖMER.—Numerosas observaciones han sido hechas del empleo del suero en el caso de úlcera serpigínea de la córnea. Los principales autores que lo han empleado y han obtenido éxitos favorables son Zur Nedden y Paul,

Römer (100 casos tratados en la clínica de la Universidad en Wurzburg, curación en 80% de los casos), Zeller (13 casos.)

Rogman lo emplea combinado al suero antiestreptocócico (5 ^{cc.} de cada suero antes y después) como profiláctico en las operaciones de la catarata. En los casos que ha observado no se ha producido ningún fenómeno de infección post-operatoria.

Todos estos resultados han sido confirmados por Mayweg y Sattler, Castresana, Wanner, etc. El método llamado «Método de Römer,» consiste en inyectar bajo la piel cultivos atenuados (1 ^{cc.} y el suero 10 ^{cc.})

Cólera.

En 1892, Lazarus indicaba que el suero de los individuos curados del cólera, es capaz, á la dosis de un decígramo, de proteger al conejillo de Indias contra una inoculación de vibriones coléricos por la vía intraperitoneal. Este resultado confirmado por diferentes observadores, era muy importante, pero se le ha objetado que el suero de los hombres y el de los animales normales posee propiedades inmunizantes. En 1890, Zasslein había ya demostrado que el suero de animales inoculados adquiere propiedades bactericidas muy marcadas y algunos años más tarde Pawlowsky y Buchstab, con sangre de conejos y de conejillos vacunados, consiguieron conferir inmunidad á otros individuos de la misma especie. Estos resultados fueron confirmados por Pfeiffer é Issaëff, y constituyeron el punto de partida de investigaciones muy importantes. Partiendo Pfeiffer del principio de que la toxina colérica está contenida en los vibriones y no sale de estos hasta que se desagregan, intentó inmunizar animales, inyectándoles cultivos esterilizados por el calor ó los vapores de cloroformo, ó bien inoculándoles dosis progresivas de cultivos vivos. Por estos procedimientos llegó á obtener un suero de una eficacia extraordinaria, pero que solo actúa contra la peritonitis vibriónica y fracasa cuando se le ensaya en animales inoculados por el intestino.

Este resultado que presentaba gran interés desde el punto de vista teórico no podía tener aplicaciones. Estaba pues, indicado insistir sobre la cuestión. Ramson, discípulo de Pfeiffer, tuvo la idea de inyectar la toxina colérica (inspirándose en el descubrimiento de Behring) y llegó á obtener un suero antitóxico mientras que el de Pfeiffer era antibacteriano. Metchnikoff, Roux y Taurelli-

Salimbeni han preparado á su vez un suero antitóxico muy activo; de los animales tratados por este líquido han sobrevivido el 54 por ciento y de los testigos el 16 por ciento.

Estos interesantes resultados abren camino á las aplicaciones terapéuticas; sin duda los fenómenos son más complejos en el hombre, en el que se debe contar con las asociaciones microbianas que parecen desempeñar tan gran papel en la patogenia del cólera. Se deberá establecer también que el suero obtenido vacunando un animal contra un vibrión obre sobre todas las variedades del bacilo vírgula. Dejando á un lado los vibriones que parecen representar especies ó al menos razas fijas como el bacilo de Finkler-Prior y el vibrión avicida de Gamaleia, se sabe que en las diferentes epidemias de cólera se han hallado microbios muy diferentes, siendo los principales, los bacilos de Massouah, de Ghinda y de Hamburgo. Pfeiffer ha demostrado que el suero de un animal vacunado contra una variedad no actúa sobre las otras; estos resultados no han sido confirmados por Sanarelli y además han sido obtenidos estudiando la peritonitis vibriónica y el suero que obra sobre el elemento figurado; es posible que la toxina sea siempre idéntica á sí misma y que el suero antitóxico obre en todos los casos.

Estos resultados demuestran que el estudio experimental está casi acabado; las investigaciones clínicas pueden ya practicarse.

Carbunco.

A Behring corresponde el mérito de haber llamado la atención sobre la Seroterapia del carbunco, demostrando que la sangre de rata ejerce sobre la bacteridia una acción extremadamente enérgica. Insistiendo sobre las investigaciones de Behring, Roux y Metchnikoff, han apreciado que el suero de rata aniquila los efectos de una inoculación de carbunco no esporulado al ratón y retarda la muerte cuando se opera con carbunco esporulado. Pero para que la acción favorable se manifieste hay que poner en contacto el suero y el carbunco é inyectar su mezcla; si se introduce el cultivo y el suero separadamente, es decir, por dos puntos diferentes, el animal sucumbe como los testigos. Así se concibe que apenas es posible hacer aprovechar á la terapéutica esta propiedad, y que los experimentadores tengan que dirigirse á animales hechos refractarios por la vacunación. Esto es lo que han realizado Sclavo y Marchoux.

Con suero de carnero vacunado Sclavo llega á conferir la inmunidad al conejo. Una dosis de 2 á 5 centímetros cúbicos inyectada doce horas después de la inoculación, impide la muerte del animal mientras que el testigo sucumbe en 48 horas. Si la inyección del suero se hace 18 á 24 horas después de la inoculación, no se logra salvar los animales, pero inyectando 5 á 10 centímetros cúbicos se les da una supervivencia de cuatro á ocho días.

Los experimentos de Marchoux han sido hechos con suero de conejo y suero de carnero. El suero de los conejos ha sido relativamente poco activo; el de los carneros tenía una fuerza de 2,000, es decir que 1 centímetro cúbico inyectado veinticuatro horas antes de la inoculación, protege á un conejo de 2 kilogramos, pero queda sin acción en el conejillo de Indias. Para salvar un conejo haciendo la inyección al día siguiente de la inoculación se necesitan de 10 á 12 centímetros cúbicos. Bastan de 7 á 8 centímetros cúbicos cuando se interviene al cabo de siete horas; por último, dosis de 15 á 20 centímetros cúbicos quedan sin efecto cuando se comienza el tratamiento en el período en que son visibles los edemas.

Pani y Trapani obtuvieron resultados con conejos á los cuales habían inoculado dosis progresivamente crecientes de carbunco virulento, ó bien cultivos vueltos inactivos por su mezcla con el diplococo salival.

SUERO DEL DOCTOR SOBERHEIM.—Este suero, preparado por Merck, según indicaciones del Profesor Soberheim, se obtiene inoculando á los animales al mismo tiempo suero anticarbonoso y cultivos ligeramente atenuados.

Se obtiene así como lo demuestran numerosas experiencias hechas en bueyes y carneros, una inmunización muy marcada. La inmunización conferida dura de 9 á 4 meses.

El suero procedente de animales así vacunados posee propiedades terapéuticas. Wilms (Münchener Med. Wochensh N° 23 1905) ha obtenido la curación de una pústula maligna de la región temporal después de 2 inyecciones intravenosas (una de 20^{cc} y otra de 15^{cc}) y seis inyecciones sub cutáneas. Según este autor el suero está indicado en los casos graves de pústula, y en el carbón intestinal diagnosticable.

Colibacilosis.

Segregando constantemente el colibacilo sustancias tóxicas en el intestino, se concibe que deba producirse en el organismo una serie de fenómenos reaccionales, que determinan la formación de antitoxinas, y esto ocurre en efecto. El suero de individuos normales puede tener una acción tal que neutraliza dosis de bacilo coli diez veces superiores á las que son habitualmente mortales. Se tiene así un primer esfuerzo espontáneo hacia la vacunación; estaba, pues, indicado aumentar la resistencia del organismo por los procedimientos habituales.

Cesaris, Demel y Orlandi, Salvati y Gaetano han demostrado que los productos solubles del bacilo coli son capaces de conferir la inmunidad á los animales haciendo terapéutico el suero de éstos.

Los Doctores Albarrán y Mosny, vacunando animales por inyecciones alternativas con el residuo filtrado de órganos de animales muertos de colibacilosis, y con cultivos vivos, han obtenido un suero que, á la dosis de 0'05 centímetro cúbico inmuniza al conejillo contra una inoculación virulenta practicada veinticuatro horas después; bastan 0'25 centímetros cúbicos para protegerlo contra una dosis veinte veces superior á la mortal. Si se estudia el suero por el método de las mezclas, se ve que una gota neutraliza la dosis mortal. Por último 2 ^{cc} inyectados dos horas después de la inoculación de una cantidad de cultivo dos veces más elevada que la dosis mortal, consiguen salvar á los animales.

Las grandes analogías que existen entre el colibacilo y el bacilo de Eberth, han inducido á algunos experimentadores á investigar si el suero que combate la infección colibacilar puede combatir la infección tífica.

Sanarelli ha tenido el mérito de establecer la vacunación recíproca por los dos bacilos; Demel y Orlandi han reconocido que el suero de los animales vacunados contra el bacilo coli dificulta la infección tífica experimental; también han hecho algunos ensayos en el hombre y han obtenido alivios tratando con este suero á los enfermos atacados de fiebre tifoidea. Loëffler y Abel han demostrado que si el suero anticolibacilar obra sobre la infección tífica y si el suero antitífico actúa sobre la infección colibacilar, cada uno de ellos es activo, sobre todo cuando se le emplea para tratar la enfermedad contra la que se ha preinmunizado el animal.

Es de esperarse que pronto se practicarán investigaciones prácticas con el suero anticolibacilar. Encontraría su aplicación en ciertas infecciones urinarias y principalmente en la intoxicación consecutiva á la apendicitis.

Estreptococia.

Inmunización de los animales.

Muchos procedimientos se han empleado con resultados variables; pueden reducirse á tres grupos.

I. VACUNACIÓN POR CULTIVOS VIVOS.—Lingelsheim (1891) que utilizó cultivos viejos calentados á 63° obtuvo solo resultados negativos. Empleando después cultivos atenuados con el tricloruro de yodo, consiguió vacunar dos ratones entre doce. Operando no en ratones, sino en conejos, Paolis hizo á estos animales refractarios inyectándoles en las venas cultivos no virulentos. Roger ha llegado á conferir inmunidad al conejo inyectando al nivel de las orejas cultivos virulentos; la reacción local es cada vez menos intensa, provocando solo abscesos circunscritos.

II. VACUNACIÓN POR CULTIVOS ESTERILIZADOS.—Se tropieza aquí con una pequeña dificultad: los cultivos esterilizados contienen dos grupos de sustancias de acción contraria; unas aumentan la resistencia y las otras la disminuyen. Si se inyecta á los animales cultivo simplemente filtrado en porcelana, la inoculación ulterior del microbio vivo produce la muerte del animal mucho más luego que en estado normal. Para obviar á este inconveniente deben emplearse cultivos esterilizados por el calor. Estos resultados son aplicables á los conejos: en los equinos los cultivos simplemente filtrados parecen aumentar la resistencia. Sin embargo existen en los cultivos sustancias nocivas que el calor no destruye: en estas condiciones su inyección á los animales provoca enflaquecimiento, caquexia y la muerte (Roger.) El Doctor Vinay prepara el suero inyectando cultivos filtrados por una bujía de porcelana.

III. MÉTODO MIXTO.—Mironoff ha empleado sucesivamente en un mismo animal, cultivos esterilizados, cultivos virulentos, y cultivos atenuados, á dosis progresivamente crecientes. Ha llegado á obtener animales que soportan, sin reacción alguna, cantidades de cultivos virulentos, diez veces superiores á las que son mortales para los no vacunados. En sus experimentos Roger ha confirmado la acción preventiva del suero. Denys, Leclef y Marchand preparan el suero por el procedimiento mixto. Existía siempre una dificultad y era la de obtener cultivos, capaces de producir un suero activo contra los estreptococos dotados de virulencia excesiva. Esto es lo que Marmoreck ha tratado de hacer. Como es sabido, en los

medios usuales de cultivo el estreptococo pierde rápidamente su virulencia; Marmoreck ha descubierto un medio de cultivo, capaz de conservar la virulencia de un estreptococo dado: este medio es una mezcla de caldo ordinario y de suero de sangre humana; este *caldo-suero* se compone de una mezcla de dos partes de suero y una de caldo. En seguida era necesario exaltar la virulencia del estreptococo; el autor ha conseguido este resultado por el método de los *pases*, inoculando primero ratones y después conejos con el microbio procedente del ratón. La virulencia adquirida por el paso á través de los animales se conserva en el caldo suero. La virulencia así exaltada es tal, que *un décimo de centímetro cúbico* de cultivo inoculado bajo la piel, mata en 6 horas un conejo de 2 kilogramos.

Los animales empleados son el caballo y el asno; el procedimiento de Marmoreck consiste en inyectar bajo la piel, primero, dosis muy débiles de estreptococo activo, y repetir las inyecciones cuando el animal se ha restablecido, aumentando la cantidad, de manera que cada inyección sea seguida de una reacción enérgica. Hacia el sexto mes el animal ha adquirido un grado de inmunidad importante, pero el autor estima que debe esperarse un año para que el suero goce de propiedades terapéuticas enérgicas. Antes de practicar la sangría hay que dejar pasar cuatro semanas después de la última inoculación, porque durante el período de reacción el suero es tóxico y ha podido provocar en el punto de inyección abscesos y placas de erisipela, debidos probablemente, á la persistencia de los estreptococos.

Por último Parascandolo ha vacunado animales contra el estafilococo y el estreptococo; se sirve de microbios muy virulentos criados en caldos azucarados. Los cultivos esterilizados por la adición de 5% de fenol son inyectados en dosis progresivamente crecientes á perros, conejos y conejillos de Indias. El suero de los animales así preparados neutraliza in vitro las toxinas y los microbios: sirve como preventivo y curativo en los animales á los cuales se ha inoculado dichos piógenos, y provocado ya un proceso infeccioso generalizado como la fiebre puerperal, ya un proceso localizado como la erisipela. El autor ha podido cultivar varios piógenos en un mismo terreno y obtener así, un suero eficaz contra las infecciones estreptocócicas experimentales.

RESULTADOS EN EL HOMBRE.—La primera tentativa fué hecha por Gramakowsky, tratando dos erisipelas; de dos enfermos murió uno. En Febrero de 1895, Roger y Charrin comunicaron á la Sociedad de

Biología de París dos casos graves de fiebre puerperal curados por el suero. En una segunda comunicación los mismos autores (Marzo de 1895), refirieron otros dos casos y ese mismo día Marmoreck anunció que había tratado con buen éxito 46 enfermos de erisipela. Según este autor, los resultados son los siguientes: cuando la dosis es suficiente el enfermo encuentra alivio entre la 5ª y la 12ª hora que sigue a la inyección; el dolor de cabeza y el quebrantamiento disminuyen, el sueño vuelve y el descenso de la temperatura es más o menos rápido según la gravedad del caso; puede sobrevenir después de la inyección una ligera reacción febril, pero la temperatura vuelve a la normal en las 24 horas. Cuando la intervención es precoz una sola inyección es suficiente.

En los casos corrientes el tratamiento por el suero no parece superior al tratamiento ordinario; debe pues reservarse para los casos graves en que puede prestar servicios (Landouzy, Roger); así mismo en los casos de recaídas, formas prolongadas y erisipela de los recién nacidos. En estos casos Denys indica inyectar el suero al rededor de la mancha erisipelatosa.

Es sobre todo en la fiebre puerperal en la que se ha ensayado el suero, puesto que en estos casos el agente es casi siempre el estreptococo.

Las primeras tentativas terapéuticas hechas por Roger y Chartrin dieron resultados favorables que fueron confirmados por Josué y Hermay, Jacquot, Denys, Leclet y otros autores.

Hoy día esta demostrado que el suero procedente de animales inmunizados por cultivos esterilizados no es peligroso: inyectado a la dosis de 30 a 40 cc. baja la temperatura, mejora el estado local y general. Se han podido repetir varias veces seguidas 50 cc.; en un caso de extrema gravedad se introdujeron 300 cc. de suero y la enferma curó sin ningún accidente. Como accidente solo se ha observado la urticaria y dolores articulares.

En otros casos el suero ha sido ineficaz: la mayoría de los autores en Francia están hoy de acuerdo en reconocer que el suero es un

coadyuvante útil en el tratamiento de la fiebre puerperal; pero que contrariamente á la opinión de Marmoreck, no deben abandonarse los medios clásicos (lavados, irrigación continua, raspado.) Esta es la opinión de Roger, Landouzy, Ribemont y Lepage, Pinard, Wallich Bar, Tissier, etc. Están de acuerdo también en que debe emplearse como profiláctico en los casos de ruptura prematura de las membranas y en aquellos en que se teme la aparición de accidentes infecciosos. (Pinard.)

* * *

La divergencia en los resultados de los efectos del suero anti-estreptocócico se debe á varias causas. El suero de Marmoreck tiene una acción muy marcada sobre el estreptococo reforzado experimentalmente por él, pero es ineficaz sobre otras variedades. H. Méry ha estudiado desde este punto de vista diversos estreptococos procedentes de escarlatinosos y sobre los cuales el suero de Marmoreck, no ha presentado ninguna acción. Courmont ha observado hechos análogos en la erisipela. Existen pues entre los estreptococos, si no razas, por lo menos variedades diferentes que explican esta desigualdad de acción.

Por otra parte en lo que se refiere á las infecciones puerperales, los estudios bacteriológicos modernos han demostrado que dichas infecciones son la mayor parte de las veces poli-microbianas. Así se explica que el suero es ineficaz cuando el estreptococo se halla asociado á otros microbios (estafilococo, neumococo, coli bacilo, etc.)

Para obviar á estos inconvenientes era necesario obtener un suero capaz de obrar sobre todas las variedades de estreptococos; quien primero insistió sobre esta necesidad fué Tavel. Esto se ha conseguido, inyectando á los animales, estreptococos de procedencia distinta con el objeto de obtener sueros polivalentes. Estos trabajos han sido hechos sobre todo en Alemania en donde se obtuvieron el suero de Aronson y el de Menzer; en Austria el de Moser, que ha dado buenos resultados en el tratamiento de la escarlatina, y el de Van de Velde.

De estos sueros el que más se ha experimentado en Alemania es el

Suero anti-estreptocócico del Doctor Menzer.

Este suero se prepara inyectando al animal cultivos vivos, pero se distingue de los otros sueros, en particular del de Marmoreck, en que los cultivos se hacen con estreptococos que proceden directamente del hombre y que no se han hecho virulentos para los animales por medio de numerosas transmigraciones. Es á este modo de preparación, que el suero debe, por una parte, sus efectos terapéuticos en el hombre y por otra su inactividad para los animales de experiencia infectados por bacilos virulentos para ellos.

El Doctor Menzer después de numerosas investigaciones admite en conclusión, que el reumatismo articular agudo debe considerarse como una infección estreptocócica; ha preparado el suero para ensayarlo en esta afección, y también en los casos crónicos.

La experimentación clínica ha sido hecha por su autor en un gran numero de casos con éxito satisfactorio. Se inyecta este suero bajo la piel (de preferencia en el muslo) en los casos agudos á la dosis de 10 cent. cúb. cada día. En los movimientos febriles intensos se dejará pasar un día sin practicar la inyección. En los casos crónicos se inyectarán 10 ^{cc} con intervalo de varios días. La dosis total será de 50 ^{cc} para los casos agudos y 100 ^{cc} para los crónicos.

La inyección determina una reacción que se manifiesta por elevación de temperatura é hinchazón dolorosa de las articulaciones enfermas.

Según las experiencias de Menzer, una inflamación aguda ó crónica de las válvulas del corazón no es una contraindicación; pero se debe obrar con prudencia y comenzar por pequeñas dosis (5 cent. cúb.), cuando hay fiebre elevada ó abundantes exudados pleuríticos ó pericárdicos.

La idea de la unidad de especie de todos los estreptococos contando cada día con más partidarios, se ha ensayado el suero en otras afecciones causadas por el estreptococo como la escarlatina, la fiebre puerperal y se han obtenido buenos resultados.

Schäffer y Bibergeil han confirmado los resultados anunciados por Menzer en el tratamiento del reumatismo.

Schäffer ha empleado dosis variables entre 1 y 5 ^{cc} y ha notado que la afección ha sido abreviada en su duración y consecutivamente un estado de bienestar. Con el empleo del suero se evitan los efectos secundarios de las preparaciones saliciladas (irritación estomacal, sudores, etc.)

Bibergeil ha obtenido igualmente buenos resultados aun en los casos crónicos cuando no existen neoformaciones en las articulaciones (éxito en un caso de espondilitis anquilosante crónica.) Bumm ha empleado el suero con éxito en la fiebre puerperal. Al cabo de 12

horas ha observado la caída de la temperatura y una hiperleucocitosis marcada.

En los 21 casos de reumatismo agudo y sub-agudo comunicados por B. Kanel, el tratamiento por el suero obtuvo 14 veces la curación completa, en 1 mejoría notable y en 6 resultado negativo.

G. Burkhard ha descrito 8 casos de fiebre puerperal tratados por el suero con dosis variables entre 10 y 50 ^{cc} y ha observado buenos efectos por una influencia favorable sobre la fiebre y el estado general. No ha observado ningún accidente (salvo en 3 casos en que hubo dolores articulares ligeros.)

En un trabajo muy notable, F. Fromme ha hecho notar los buenos efectos del empleo del suero de Menzer como preventivo antes de las grandes operaciones. En 8 casos (salpingooforectomías, extirpaciones del útero y sus anexos por miomas ó carcinomas) ha inyectado 3 á 4 horas antes de la operación 10 cent. cúb. de suero. En todos estos casos la curación se efectuó sin elevación de temperatura. Fromme ha obtenido también buenos resultados en el tratamiento de endometritis estreptocócicas, y cree que el suero puede ser útil en el tratamiento de la peritonitis post-operatoria.

Las indicaciones y contra-indicaciones del empleo del suero en las infecciones estreptocócicas, han sido estudiadas por F. Meyer. El empleo profiláctico está indicado en las anginas, la erisipela, la escarlatina y la endometritis. En la difteria asociada á otros microbios el suero es útil; debe emplearse sin pérdida de tiempo en la erisipela, la endometritis puerperal, etc.

El suero está contra-indicado, según Meyer, en la endocarditis ulcerosa, en la inflamación de las membranas serosas, en las afecciones pulmonares difusas y las pihemias de larga duración. Según Fromme es también ineficaz en la pihemia, la septicemia y las enfermedades infecciosas de larga duración que han producido exudados purulentos y abscesos.

* * *

La Seroterapia antiestreptocócica ha dado un paso decisivo con el descubrimiento del suero de Menzer, los resultados obtenidos en Alemania son muy numerosos para que pueda ponerse en duda su eficacia. Creemos que ya es tiempo que se le emplee en Guatemala, en donde desgraciadamente las infecciones puerperales son todavía muy frecuentes.

Peste bubónica.

El microbio (*Cocobacillus pestis*) fué descubierto simultáneamente por Kitasato y Yersin. La toxina fué aislada por Roux.

DATOS HISTÓRICOS.—Después de haber logrado vacunar á los roedores por medio de cultivos esterilizados y reconocido que la sangre de los animales así vacunados es capaz de conferir la inmu-

nidad á otros individuos, se procedió á inmunizar el caballo en vista de la producción de suero antipestoso aplicable al hombre. Estos trabajos llevados á cabo en el Instituto Pasteur por Roux, Calmette, Borrel y Yersin, tuvieron su consagración en los ensayos clínicos hechos por Yersin en Canton y Amoy en 1896 y después en Bombay y Nahtrang, en fin, por Calmette y Salimbeni en 1898, en Oporto.

INMUNIZACIÓN DEL ANIMAL.—El procedimiento consiste en inyectar al caballo, por vía intravenosa, cultivos cada vez más virulentos. Cada inyección provoca una reacción violenta que se traduce por fiebre intensa. Se espera que el animal se restablezca para continuar las inoculaciones. Poco á poco la reacción es menos intensa y al cabo de tres semanas el suero del caballo es preventivo y curativo para el ratón, pero á fuerte dosis.—También pueden emplearse cultivos esterilizados.

RESULTADOS.—Los primeros ensayos hechos en el hombre con suero de animales tratados con cultivos vivos dieron una mortalidad de 7.6 por ciento. Después los resultados fueron menos brillantes, porque con el objeto de evitar la diseminación del virus (Epidemia de Viena) Roux substituyó la inmunización por cultivos esterilizados, al método de inmunización por cultivos vivos. Sin embargo este último procedimiento es muy inferior al otro. En una serie de 51 casos tratados en Bombay con el suero de animales tratados con cultivos vivos, Yersin obtenía una mortalidad de 33 por ciento, mientras que el suero de animales inmunizados con cultivos esterilizados daba una mortalidad de 72 por ciento.

En Nhatrang la mortalidad fué de 42 por ciento, mientras que en los enfermos no tratados por el suero era de 100 por ciento.

En la epidemia de Oporto, Calmette y Salimbeni obtuvieron una mortalidad de 14.78 por ciento en 142 enfermos tratados por el suero, mientras que en los no tratados se elevó á 63.72 por ciento.

TRATAMIENTO.—Calmette y Salimbeni declaran que la administración del suero por la vía intravenosa es más eficaz que la vía hipodérmica. Las dosis masivas desde el principio son necesarias. Una inyección intravenosa de 20^{cc.}, seguida de dos inyecciones sub-cutáneas de 40^{cc.} cada una en las primeras 24 horas deben prescribirse desde el principio cuando es posible. Mientras la fiebre persiste, debe inyectarse cuotidianamente bajo la piel 10 á 40^{cc.} de suero.

El suero ha hecho caer la mortalidad que antes era de 80 por ciento, resultado muy satisfactorio. «Después de la inyección del suero los dolores de los bubones desaparecen, la temperatura cae á veces de una manera definitiva, el pulso se levanta, la tensión arterial aumenta y el estado general mejora.» (Calmette y Salimbeni.)

La introducción del suero antipestoso en el organismo es inofensiva. El suero posee un poder preventivo real, pero de corta duración. Dura á lo más 15 días. Pero esta propiedad es muy importante para utilizarla en la práctica.

Tuberculosis.

La Seroterapia de la tuberculosis ha suscitado gran número de trabajos y á pesar de ellos aún no se ha obtenido la solución del problema. Se pueden considerar dos fases en el estudio de esta cuestión: en una primera fase los experimentadores utilizan los animales refractarios ó considerados como tales; en una segunda fase tratan de inmunizar los animales para utilizar su suero.

I. Richet y Héricourt (1889) hicieron los primeros ensayos, inyectando sangre de perro en el peritoneo de conejos inoculados con cultivos tuberculosos; la cantidad de sangre transfundida varió entre 16 y 41 gramos: la mortalidad de los testigos fué de 55 por ciento y la de los operados de 17 por ciento.

Después, Bertin y Picq hicieron tentativas análogas con sangre de cabra, animal tenido por refractario á la tuberculosis: empleando 2'5 gramos por kilo consiguieron detener el desarrollo de la enfermedad. Dominici y Lepine operaron con sangre de perro. No se tardó en hacer experiencias en el hombre. En la mayor parte de los casos se obtuvo como resultado en la mayoría de los enfermos: mejoría del estado general, vuelta del apetito y de las fuerzas: los enfermos engordaban. Pero esto no constituía un efecto específico bien marcado: la sangre inyectada obraba más bien como un excitante de la nutrición, y la mejoría resultaba de una lucha más eficaz contra la infección.

El uso de la sangre de animales sanos no se ha constituido en método definitivo, porque si es cierto que retarda los efectos de la inoculación tuberculosa, no tiene ningún valor curativo. Ha sido preciso investigar si por diferentes procedimientos se podría conferir artificialmente poder terapéutico al suero de ciertos animales. Por esta vía se han hecho muchas tentativas. A pesar de su multiplicidad aparente, pueden reducirse á tres los procedimientos empleados. 1.º empleo de cultivos vivos; 2.º empleo de cultivos esterilizados; 3.º método mixto, aprovechando los productos solubles y los cultivos vivos.

I. SUERO DE ANIMALES TRATADOS CON CULTIVOS VIVOS.—Este procedimiento ha sido diversamente utilizado. Habiendo los Doctores Richet y Héricourt obtenido una inmunidad relativa en los perros que habían recibido la tuberculosis aviaria, se vieron impelidos á estudiar la acción terapéutica de los humores de dichos animales. Se sirvieron de la serosidad que se obtiene inoculando al perro bajo la piel, la tuberculosis aviaria: este líquido, al que los autores dan el nombre de *fimosuero*, desembarazado de los leucocitos que contiene, se muestra dotado de propiedades vacunantes muy marcadas en el conejo.

Pero dichos autores renunciaron pronto á este procedimiento para preparar un *neosuero*, con animales inoculados de tuberculosis humana. El procedimiento consiste en inocular animales poco

sensibles, el asno ó el perro, con tuberculosis humana. Este suero, empleado por sus autores y por Broca y Charrin, dió buenos resultados en los animales. En el hombre se ha mostrado eficaz pero solamente en el tratamiento del lupus y algunas tuberculosis quirúrgicas ulcerosas.

II. SUERO DE ANIMALES TRATADOS CON CULTIVOS ESTERILIZADOS, EXTRACTOS, TUBERCULINA, ETC.—Partiendo del principio que la presencia de un veneno suscita en el organismo la producción de una antitoxina, era lógico investigar qué resultados daría en los animales, la inyección del veneno tuberculoso, especialmente la tuberculina.

Héricourt y Richet operaron con suero de burras que habían recibido previamente linfa de Koch; los animales tratados con estos productos sucumbieron más pronto que los testigos.

Algunos meses después, Boinet anunció que el suero de cabras tuberculinizadas puede preservar los conejillos á los cuales se hace enseguida una inoculación de tuberculosis virulenta. Empleado dicho suero en el hombre, ha producido alivio en las tuberculosis ligeras y quedado sin efecto en los individuos con cavernas, en los que presentaban accesos agudos febriles y en los hemoptísicos.

La presencia de una antitoxina en la sangre de los animales tratados por la tuberculina ha sido evidenciada, sobre todo, por las investigaciones de Behring y Nieman.

Behring en colaboración con Wernike y Knorr, ha encontrado la antituberculina en la sangre de hombres y de animales que habían recibido cantidades progresivamente creciente de tuberculina; para evidenciarla, los autores inyectan á conejillos de Indias tuberculosos, dosis mortales de tuberculina, observando que los inyectados con suero al mismo tiempo, no sucumben. Nieman ha publicado experimentos análogos; se sirve de animales muy diferentes; perros, cabras, conejillos, ratas blancas, erizos, inyectándoles cantidades crecientes de tuberculina y les confiere inmunidad contra las inoculaciones virulentas. Ensaya entonces el suero en conejillos tuberculosos á quienes inyecta tuberculina. El suero permite la supervivencia de los animales. Resultados idénticos han obtenido Maffucci y di Vestea, inyectando á carneros con dosis crecientes (hasta 1670 miligramos) de cultivos esterilizados por el calor á 110° durante 20 minutos. El suero tiene las propiedades preventivas; los autores reconocieron, que bacilos vivos puestos en contacto media hora con el suero de estos animales, pierden un poco su virulencia.

Resulta de estos trabajos que por influjo de los productos tuberculosos se forma en el organismo una sustancia que tiene la propiedad de neutralizar la acción de las toxinas.

III. MÉTODO MIXTO.—En 1892 Babés y Broca tuvieron la idea de preparar animales por inyección de tuberculina aviaria y humana, después inocularles tuberculosis aviaria y por último tuberculosis humana.

La sangre ó el suero procedentes de perros, conejos, conejillos y vacas tratados de esta manera, neutraliza la tuberculina y es capaz de prevenir ó de curar la tuberculosis de los conejos y conejillos. Su empleo produce fenómenos favorables en el hombre; desaparición de la fiebre y aumento de peso; las lesiones cutáneas, el lupus especialmente pueden curar.

RESULTADOS: *La Seroterapia antituberculosa en el hombre.*— Hemos visto de paso que varios autores han obtenido en el hombre, alivios más ó menos marcados. Las investigaciones de Maragliano son las que, sobre todo, han hecho entrar esta cuestión en la vía práctica.

Este autor establece primero que los cultivos tuberculosos contienen dos clases de sustancias tóxicas: unas que se obtienen concentrando el cultivo á 100°, están representadas por *proteínas* procedentes del cuerpo de los bacilos; estas son las sustancias que se encuentran en la linfa de Koch. Las otras que se preparan concentrando en el vacío á 30° el cultivo filtrado por bujías de porcelana, son sobre todo toxalbuminas. Este segundo líquido tiene una acción muy opuesta á la del primero: hace perecer á los animales en el colapso, mientras que la tuberculina provoca hipertermia.

SUERO DE MARAGLIANO.—Los animales que deben suministrar el suero (cabras, burros, caballos), reciben dosis progresivamente crecientes de una mezcla de tres partes del primer líquido y una parte del segundo. Al cabo de seis meses se obtiene la inmunización y tres ó cuatro semanas después de la última inyección, se practica la sangría. El suero es á la vez bactericida y antitóxico. Aniquila la acción tóxica; en un conejillo índico normal, 1 gramo de suero neutraliza una dosis mortal de tuberculina; en el conejillo tuberculoso que sucumbe á una dosis de tuberculina diez veces menor, es menester inyectarle 2 á 4 gramos de suero para salvarle.

En el hombre tuberculoso la dosis de tuberculina que produce fiebre, es neutralizada por 1^{cc.} del suero; después del tratamiento por el suero, los tuberculosos quedan insensibles á la acción de la tuberculina aun cuando se empleen dosis diez veces superiores. El tratamiento consiste en inyectar al hombre 1^{cc.} cada dos días; en los casos febriles, en los que no se produce descenso de la temperatura, se llega á dosis de 5 y 10^{cc.}; si la fiebre desaparece se vuelve á la dosis de 1^{cc.} El tratamiento se suspende en caso de hemoptisis.

Las observaciones publicadas hasta hoy son muy favorables al método. El suero presta servicios en el 91 % de los casos y parece curar el 16 %. Del examen de 1362 observaciones resulta que la acción del suero se traduce en el tuberculoso por: *a)* caída de la fiebre, *b)* por la desaparición de los bacilos en los esputos, *c)* por la curación de los focos bronconeumónicos (Manquat, Roger.)

En resumen, la Seroterapia antituberculosa ha hecho grandes progresos con el descubrimiento de las antitoxinas. El mecanismo de la infección tuberculosa conociéndose mejor es de esperarse para

el porvenir un suero capaz de combatir y curar la tisis pulmonar. El Profesor Behring anunció en el último congreso de la tuberculosis en París (Octubre de 1905) que pronto daría á conocer el resultado de sus investigaciones.

Fiebre tifoidea.

VACUNACIÓN DEL ANIMAL.—Pueden emplearse cultivos vivos como lo hicieron primero Beumer y Peiper, también recurriendo á cultivos esterilizados como lo hacen Chantemesse y Vidal, Brieger, Kitasato y Wassermann: á este último procedimiento es al que hoy recurren la mayoría de los autores. Mas para obtener un suero activo, hay que servirse de virus exaltados; el mejor medio consiste en hacer pasadas de unos animales á otros, favoreciendo el desarrollo del agente patógeno con las inyecciones simultáneas de toxinas microbianas. Las toxinas son de dos clases; unas se hallan contenidas en el cuerpo de los microbios: son las que utiliza Funk. Chantemesse al contrario, emplea los venenos difundidos en el caldo de cultivo.

Chantemesse ha conseguido inmunizar el caballo, pero el experimento es sumamente largo; solo después de dos años puede obtenerse un suero activo.

Klemperer y Levy, con suero de perro, Borge con suero de carnero, han conseguido abreviar la evolución morbosa.

RESULTADOS.—Después de haber comprobado Chantemesse el poder inmunizante y curativo del suero en los animales, ha empleado el tratamiento en el hombre. La inyección de 10 á 20^{cc.} de suero hace bajar la temperatura. Con el tratamiento la mortalidad ha caído á 6 por ciento.

El suero parece eficaz, pero nuevas observaciones son necesarias para determinar el valor del tratamiento.

Estafilococia.

La primera tentativa experimental de Seroterapia se dirigió contra el estafilococo, y fué hecha por los Doctores Richet y Héricourt sobre el estafilococo pioséptico, que es solo una variedad del estafilococo blanco.

El método que consiste en emplear suero de animales curados de una inoculación violenta, no es práctico para que pueda generalizarse, por lo cual se ha recurrido después á los procedimientos habituales. Rodet y Courmont han descubierto el hecho curioso que los productos solubles de los estafilococos, en vez de aumentar la resistencia, la disminuyen y predisponen el organismo á la infección.

Continuando sus investigaciones han podido extraer, por medio del alcohol, una sustancia capaz de conferir á los animales una inmunidad muy marcada. El suero de animales así preparado hace perder su virulencia á los microbios.

Viquerat emplea un procedimiento tomado á Behring: inyecta tricloruro de yodo al 1 por 2,000 en el interior de un absceso, y filtra la serosidad que extrae del foco. Este líquido posee propiedades preventivas contra la inoculación intravenosa de estafilococo en el conejo. Obtuvo así un suero de poder preventivo 1 por 12,500 é inyectó de 10 á 65 centímetros cúbicos á diversos enfermos; observó la curación rápida de forúnculos, panadizos y de una osteomielitis.

Kose ha vacunado cabras con cultivos atenuados y líquidos cada vez más virulentos.

Rabia.

A Babés corresponde el mérito de haber emprendido al día siguiente del descubrimiento de Richet y Héricourt, una serie de investigaciones sobre la Seroterapia antirábica. Pronto se interesaron en la cuestión Tizzoni, Schwarz y Centanni

Desde sus primeros experimentos reconocieron Babés y Lepp que un perro quedó refractario á la inoculación rábica después de haber recibido durante seis días consecutivos 5 centímetros cúbicos diarios de sangre de perro vacunado; el resultado fué parecido en el conejo. Después de haber sometido cuatro perros á mordeduras rábicas, los autores guardaron dos como testigos, sucumbiendo uno de estos á los diez y seis días y el otro á los veintiocho; los dos otros perros mordidos recibieron durante siete días sangre de vacunado: el uno murió tardíamente y el otro resistió.

Babés y Cherchez, Tizzoni y Schwarz han establecido que la sangre (ó el suero) de un perro vacunado, dejado durante varias horas en contacto con el virus rábico, le hace perder sus propiedades patógenas. Esta acción parece debida á una globulina que es soluble en la glicerina, precipita por el sulfato de magnesia y por el alcohol y no pasa la membrana del dializador.

Sirviéndose de animales fuertemente inmunizados se puede llegar á preparar un suero de gran actividad. El de Tizzoni y Centani parece responder á todas las exigencias: es profiláctico al 1 por 25,000 contra una inoculación de virus rábico practicada 24 horas después. Según los autores bastan 0'04 ^{cc.} para inmunizar un conejo de un kilogramo; pero tiene que estar en la proporción de 1 por 100 para servir contra el virus fijo. Cuando haya que tratar animales ya inoculados es preciso emplear dosis seis ú ocho veces mayores. Estas dosis no son las mayores: en el hombre se han administrado hasta 20 ó 25 gramos.

Habría pues, ventaja en sustituir el método seroterápico por el pastoriano en aquellos casos en que se necesita obrar rápidamente. Esta es la conclusión de los diferentes autores que se han ocupado del asunto, la de Babés especialmente, quien desde 1891 ha recurrido á esta terapéutica empleándola con buen éxito en hombres que habían sido mordidos por lobos rabiosos.

Fiebre amarilla.

Los ensayos hechos por Sanarelli con el bacilo icteroides no han sido confirmados. El autor emplea el suero de caballo vacunado.

Septicemia Gangrenosa.

El estudio ha sido hecho en 1898 por Leclainche y en 1901 por Leclainche y Morel. Han demostrado que es posible obtener un suero contra el vibrión séptico, inyectando á los solípedos, por vía intravenosa, cultivos en caldo. El suero de animales inmunizados resulta preventivo y curativo. Los autores esperan poder aplicar estos resultados al hombre.

Viruela.

Sternberg fué el primero que demostró las propiedades adquiridas por el suero á consecuencia de la vacunación jeneriana: este autor cuyas investigaciones han sido confirmadas por Kinyoun ha reconocido que una gota de vacuna mezclada con cuatro gotas de suero de vaca vacunada dos semanas antes, pierde al cabo de una hora de contacto la propiedad de provocar una erupción vaccinal.

Este era un primer paso en la vía de la Seroterapia, pero son los Doctores Beclère, Chambon y Menard los que han estudiado detenidamente la cuestión. Han establecido que el suero de ternera vacunada, recogido fuera del período virulento, de diez á quince días después de la vacunación, posee respecto á la vacuna inoculada propiedades inmunizantes, á condición de que se introduzcan bajo la piel cantidades de suero considerables. Hay que inyectar una cantidad igual á la centésima parte del peso del cuerpo. Un gran número de inoculaciones quedan estériles; las pústulas que aparecen son rudimentarias y abortadas; pero el hecho más importante es que el contenido de estos elementos no es virulento y no puede servir para inocular nuevos individuos. Los autores hacen notar que la acción del suero depende de las sustancias que tiene disueltas puesto que sus efectos son inmediatos: la inmunidad se produce veinticuatro horas después de la inyección.

La Seroterapia no está llamada á destronar la vacuna jeneriana, por dos razones: hay que inyectar considerable cantidad de suero; la inmunidad producida es muy incompleta y sobre todo poco duradera. Solo se podría recurrir á la Seroterapia en los casos en que un sujeto no vacunado hubiese estado en contacto con variolosos, y especialmente si ya presentaba algunos síntomas anunciantes de la invasión variólica: se podría temer entonces que la vacuna llegase tarde y no tuviera tiempo de modificar el organismo; en tal caso se deberá usar el suero é inocular al mismo tiempo el virus vaccinal.

Pero los autores que han estudiado el suero vacunal han perseguido otro objeto: encontrar un remedio contra la viruela. En 1893 Auché y después Landman, emplearon suero humano procedente de variolosos curados, sin obtener resultado apreciable. Landman tampoco lo consiguió con suero de ternera vacunada, mientras que Elliot vió á un enfermo curar sin cicatrices después de la inyección de 105 centímetros cúbicos; en otro caso, por otra parte muy grave 65 c. c. no impidieron la muerte del enfermo.

Los fracasos se deben segun Beclère, á que se administran débiles cantidades de suero. Este autor ha inyectado dosis que sobrepujan á las utilizadas en otras enfermedades: emplea dosis equivalentes á la 50ª parte del peso del cuerpo en el adulto y á la 20ª parte en el niño. Así en un caso, una mujer de 70 kilos recibió en el espacio de una hora bajo la piel del abdómen, 1560 c. c. Esta enferma soportó perfectamente la inyección y curó rápidamente. Durante la última epidemia de Marsella el Doctor Beclère trató por el suero diez variolosos con buen éxito en ocho casos; otros han sido tratados en la clínica del Doctor Roger con buen resultado.

Los hechos son hasta ahora poco numerosos para poder formar una opinión justificada, pero lo que sí se puede afirmar es que el método es inofensivo; el suero aún en dosis excesivas es perfectamente soportado: no hay pues razón para suspender las investigaciones. Claro es que convendrá tratar á los enfermos al mismo tiempo por los métodos ordinarios. Las investigaciones recientes del Doctor Courmont han tenido por objeto aumentar la acción del suero vacunal haciéndole más activo. Aunque los bueyes sometidos á inoculaciones sucesivas no parecen suministrar un suero más eficaz, puede ser que se llegue á este resultado modificando la puerta de entrada, inyectándoles por ejemplo, grandes cantidades de fluído vacuno en el sistema circulatorio.

Ozena.

Tarnowsky ha experimentado con éxito favorable el suero antidiftérico en el tratamiento del ozena. En un caso la formación de costras en la nariz ha cesado después de una sola inyección; el olor fétido ha desaparecido y el olfato se ha restablecido. En otro

caso dos inyecciones hechas en el espacio de ocho días dieron un éxito duradero. En un tercer caso en que el ozena databa de 40 años, se ha obtenido una notable mejoría. Estos ensayos deben repetirse.

Piocianobacilosis.

El estudio experimental ha sido hecho por Bouchard en 1892 y las conclusiones que formulaba eran entonces completamente nuevas. Después de haber establecido que el suero de los animales naturalmente refractarios tiene poca acción terapéutica, y que es preciso para tener un suero eficaz emplear la sangre de los animales vacunados, el Doctor Bouchard demostró que el suero es tan activo y aún más activo que la sangre desfribinada. Para establecer que los efectos eran debidos á las materias solubles del suero y no á los elementos figurados, tuvo cuidado de filtrar los líquidos en una bujía de porcelana. Estableció por último la diferencia entre la inmunidad que resulta de las vacunaciones y aquella conferida por el suero.

Sífilis.

Los ensayos de Seroterapia anti-sifilítica han consistido: primero en inyectar bajo la piel de sifilíticos, sangre de perro, animal refractario (Feulard.) Los resultados no fueron concluyentes. La sangre de carnero (Tommasoli 1892), el suero de sangre de perro (Coltwell 1893), el suero de sangre de carnero, de buey, de conejo (Kollmann) no dieron mejor resultado.

El suero sanguíneo de sifilíticos en período terciario ensayado por Pelizzari y Wervioreski no ha sido más eficaz.

Ultimamente se ha intentado inocular la sífilis al caballo y servirse del suero de este animal como agente terapéutico. Los efectos han parecido más dañosos que útiles. Erupciones, fiebre, albuminuria han sobrevenido después de estas inyecciones poco recomendables (Tarnowsky). Los Doctores Richet y Héricourt han empleado con éxito bastante satisfactorio la sangre de perro, al cual habían inoculado sangre de sifilíticos recientes y no tratados.

El descubrimiento del bacilo de la sífilis (Schaudin 1895) ha hecho entrar la Seroterapia en una nueva vía.

Se han hecho también ensayos empleando la vacuna jeneriana como lo había indicado Ismokul en 1858, quien había obtenido buenos resultados por ese procedimiento. La cuestión se halla actualmente en estudio.

Blenorragia.

El estudio del suero antigonocócico hecho por Cristmas (1897) deja esperar que se podrá llegar á abreviar la curación de las artritis, salpinguitis y otras complicaciones de la Blenorragia. En la actualidad no hay que contar con este procedimiento para curar una gonorrea en el hombre.

Lepra.

De Carrasquilla ha propuesto el suero de caballo inoculado con sangre de leproso. Las inyecciones principian con la dosis de $\frac{1}{2}$ centímetro cúbico y se llega progresivamente hasta 20 ^{cc}. Los resultados no han parecido decisivos á la comisión académica encargada de estudiar el valor de este suero, ni á la Conferencia Internacional de la Lepra (Berlín 1897.)

El suero de Laverde se encuentra actualmente en estudio.

LEPROLINA.—Este es el nombre que E. R. Rost ha dado á un suero preparado según sus prescripciones. Se le obtiene de los cultivos de la lepra en caldo nutritivo de agar desprovisto de sus sales y filtrando el líquido en bujías de Pasteur. El autor ha inyectado en la región glútea 10 ^{cc} de suero y habría visto bajo su influencia la desaparición de la anestesia en las regiones invadidas y la cicatrización rápida de las ulceraciones. Nuevas experiencias hechas por Semple y Rost dieron resultados negativos.

Meningitis cerebro-espinal epidémica.

Los ensayos de Seroterapia en esta enfermedad son muy recientes (1905) y se deben al Profesor Jochmann de Breslau. Este autor ha hecho preparar en el laboratorio bacteriológico de Merck, un suero contra dicha enfermedad.

Los ensayos hechos en la clínica del profesor Jochmann han dado resultados muy satisfactorios. El suero puede usarse en inyección subcutánea á la dosis de 20 á 30 ^{cc}, dosis que se repite á los 3 ó 4 días. Se administra también por la vía lumbar de la manera siguiente: se extraen por punción del canal raquídeo, de 30 á 50 ^{cc} de líquido céfalo-raquídeo y se inyectan en su lugar 20 ^{cc} de suero. Esta dosis puede repetirse si se juzga necesario.

Para usar el suero como profiláctico se practican una ó varias inyecciones de 20 ^{cc} de suero.

El Profesor Jochmann declara no haber observado ningún accidente.

El descubrimiento del suero es un gran progreso hecho en el tratamiento de la meningitis cerebro-espinal epidémica que por los medios usuales da una mortalidad de 80%. Pronto llegará á Guatemala en donde prestará grandes servicios por ser esa enfermedad muy frecuente. La acreditada casa Arenales y Cía. que ha sido la primera en introducir el suero de Römer y el de Menzer ha hecho pedidos del suero de Jochmann.

Veneno de las Serpientes.

Casi al mismo tiempo, Phisalix y Bertrand por una parte y Calmette por otra, establecieron que es posible conferir la inmunidad contra el veneno de las serpientes.

Phisalix y Bertrand establecieron que el veneno de víbora calentado durante cinco minutos á la temperatura de 80° podría servir para la vacunación. Calmette hizo la misma observación con el veneno del cobra y demostró que el mejor medio de hacer el veneno inofensivo es mezclarlo á una solución de hipoclorito de cal á 1 por 60.

El suero de animales inmunizados resulta preventivo y curativo.

Un miligramo de veneno de cobra ó 4 miligramos de veneno de víbora mezclados á una pequeña cantidad de suero de conejo pueden inyectarse á un conejo nuevo sin ningún accidente. Un conejo inoculado con una dosis mortal doble de veneno puro que mata un testigo en tres horas, cura si se le inyectan, una hora, ú hora y media después 6 ú 8 ^{cc} de suero.

Estos resultados han sido verificados por Fraser (1895) que ha aislado del suero de conejo inmunizado, por desecación una sustancia pulverulenta dotada de las mismas propiedades que el suero. Esta sustancia es el anti-veneno. Por ingestión estomacal de este polvo, ha hecho refractaria la rata blanca á los venenos.

Inoculando al caballo dosis progresivamente crecientes de toxina mezclada con solución de hipoclorito de cal á 1 por 60, Calmette ha logrado inmunizar este animal y ha demostrado que el suero de animal inmunizado contra el veneno del cobra es eficaz contra los demás venenos.

RESULTADOS.—Los experimentos hechos en el hombre después de mordidas de diferentes serpientes, han dado resultados satisfactorios.

Creemos que debería usarse en Guatemala donde las serpientes son tan abundantes. He aquí el tratamiento de las mordeduras según Calmette:

1° Aplicar una ligadura sobre el miembro lo más cerca posible de la mordedura;

2° Lavar la herida con una solución reciente de hipoclorito de cal á 1 por 60.

3° Inyectar (en los niños 10 ^{cc} y 20 ^{cc} en los adultos) el suero anti-venenoso. Si la mordedura es peligrosa doblar las dosis.

4º Inyectar en el trayecto de la mordedura y al rededor de ésta, en tres ó cuatro puntos diferentes 8 ó 10 ^{cc} de solución de hipoclorito de cal á 1 por 60. Para obtener buen resultado hay que obrar sin pérdida de tiempo.

Suero tiroideo del Doctor Moebius.

La idea según la cual la enfermedad de Basedow sería debida á un envenenamiento por sustancias contenidas en la glándula tiroides, condujo á los cirujanos á extirpar esta glándula, en parte ó en totalidad, con el objeto de curar la enfermedad. Pero con el fin de evitar los graves peligros que podía presentar esta operación, se recurrió pronto á otros métodos para combatir la enfermedad de Basedow.

Se admitió que el organismo privado de la glándula tiroides forma sustancias inmunizantes por medio de las cuales, las materias tóxicas contenidas en el cuerpo enfermo podrían ser fijadas ó neutralizadas. Esta opinión fué sostenida por Ballet y Enríquez, Burghart y Blumenthal quienes encontraron eficaz el suero de perros tiroidectomizados; también Lanz hizo tomar con éxito, á personas atacadas de enfermedad de Basedow, la leche de animales á los que había extirpado la glándula tiroides.

Inspirándose en estos resultados Moebius hizo preparar por Merck el suero tiroideo ó antitiroidina.

Esta sustancia es el suero de la sangre de animales, á los que se ha extirpado la glándula tiroides, seis semanas antes de practicar la sangría. La preparación que se encuentra en el comercio preparada por la casa Merck de Darmstadt, procede de carneros tiroidectomizados, al cual se ha agregado 0, 5 % de ácido fénico; está contenido en frascos de 10 cent. cúb. Se conserva bien durante largo tiempo.

Moebius reconoció que este suero es más eficaz cuando se administra por la vía estomacal que si se emplea en inyección subcutánea. En dos casos de bocio exoftálmico prescribió 5 gramos de suero para tomarlos en una cucharada de vino cada dos días. Pronto notó una disminución del volumen del bocio, las glándulas tiroides se pusieron más blandas y el estado general mejoró: el número de pulsaciones disminuyó, los temblores cesaron y la exoftalmía desapareció.

Estos resultados favorables han sido confirmados por Schultes, Jasionek, Indemann, Kempel, Leyden y Thienger, quienes han administrado al interior 5 gramos cada dos ó tres días. Han observado que el tratamiento por el suero hace retroceder los síntomas sin dar lugar á ningún accidente. Después se han publicado en Alemania numerosas observaciones que demuestran que el suero de Moebius constituye por el momento el remedio más eficaz contra

la enfermedad. Se pueden tolerar sin inconveniente dosis elevadas. Peters ha administrado 120 c.c. en 24 días; Lomer hasta 110 c.c. Se puede fijar como dosis total normal 100 á 150 c.c. Según Alexander se debe administrar con interrupciones y á pequeñas dosis.

Aronheim prescribe los primeros 20 ó 25 días de tratamiento la poción siguiente:

| | | |
|-----------------------------|-----|---------|
| Antitiroidina Moebius | 4 | gramos. |
| Vino de Tokay | 20 | „ |
| Agua destilada | 100 | „ |

Una cucharadita 3 veces al día.

En los 20 á 25 días siguientes prescribe la misma poción aumentando la dosis de antitiroidina á 6 gramos y después 25 gotas de la poción:

| | | | |
|----------------------|---------|---------|---------|
| Antitiroidina | 3 | gramos. | |
| Vino de Tokay | } a. a. | 10 | gramos. |
| Agua destilada | | | |

La medicación ha sido bien tolerada sin accidentes.

Suero de Dumbar. (Hay fever.)

El suero de Dumbar es el suero de caballos que han sido inmunizados por inyecciones de polentoxina. La polentoxina es una sustancia del género de las proteínas, extraída por primera vez por Dumbar del polen de las gramíneas. Esta sustancia es la que ocasiona los fenómenos mórbidos designados bajo el nombre de Hay fever, según dicho autor.

El suero de Dumbar se encuentra sea en forma de polvo, sea al estado líquido (en este caso mezclado con 0,25% de ácido fénico.)

Este suero se emplea localmente: se deposita con una pipeta una gota en la conjuntiva y dos gotas en la abertura de las fosas nasales y se recomienda al enfermo aspirar. La aplicación deberá hacerse en la mañana y mientras la fiebre persiste renovar la operación. El suero en polvo es más fácil de administrar con ayuda de un insuflador.

Este suero y su valor terapéutico ha sido el objeto de comunicaciones de Dumbar, Immerwahr, Weichardt, Semon Thost, Kuttner Kamman, Fink, Liefmann, Lübbert y Prausnitz.

Los resultados no son convincentes; mientras algunos autores están convencidos de la acción favorable del suero, otros no le reconocen utilidad sino en el período de principio de la enfermedad. Fink no solamente pone en duda la acción curativa y específica del suero, sino que declara la teoría de Dumbar mal fundada. Para él el Hay fever no se debe á la intoxicación por la polentoxina.

Jequiritol y suero de jequiritol.

El Doctor Römer ha preparado un suero que tiene por objeto limitar la acción del jequiritol en el tratamiento de las opacidades de la córnea y algunas keratitis. El jequiritol produce una inflamación específica de la conjuntiva, y una imbibición serosa, difusa de las capas superficiales de la córnea, que da por resultado una reabsorción rápida y completa de los elementos patológicos de la córnea. La propiedad principal del jequiritol es determinar un esclarecimiento muy notable de las opacidades de la córnea. El jequiritol está preparado en cuatro números de intensidad creciente, lo cual permite graduar su acción; cuando ésta sobrepasa, el grado que se desea, se aplica el suero curativo.

Resulta de las experiencias de Römer, Salfner, Hummelsheim Coppez y otros autores que el jequiritol es el agente más eficaz que existe hoy en oculística. Está contra indicado cuando existe una afección del saco lagrimal.

ACCIDENTES IMPUTABLES

A la Seroterapia.

La introducción de los sueros específicos en el organismo, no siempre resulta inofensiva, han ocasionado á veces modificaciones desfavorables y accidentes más ó menos graves.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS.—I. *Abscesos*.—Este accidente no es atribuible al suero: hoy se halla bien demostrado que se trata de una lesión debida á la falta de cuidado, á una desinfección insuficiente de la piel ó de los instrumentos ó á una alteración del suero. Excepción debe hacerse para el suero anti-estreptocócico procedente de animales inmunizados por medio de cultivos vivos; puede suceder que el suero contenga todavía microbios vivos. Para evitarlo, basta tomar la sangre bastante tiempo después de la última inyección de cultivos virulentos, ó filtrarlo por una bujía de porcelana.

II. *Exantemas*.—Los exantemas son más importantes; obedecen á la acción misma de los sueros. Son provocados tanto por el suero normal como por los diversos sueros medicamentosos. Aparecen generalmente de tres á cuatro días después de la inyección, á veces entre el décimo y el vigésimo día. La edad de los individuos no parece tener influencia; lo que es más curioso es que estos acciden-

tes no se relacionan con las dosis; así 1 ó 2 ^{cc.} han podido provocar fenómenos graves, mientras 10 ó 20 ^{cc.} del mismo líquido han sido perfectamente soportados. Depende todo de la predisposición individual.

Existen ciertos casos en que las manifestaciones se limitan á la aparición de diversas erupciones, tales como urticarias ó eritemas; otras veces se ven sobrevenir artropatías al mismo tiempo que la fiebre. Por último los accidentes son desde luego alarmantes; pero afortunadamente son raros los casos en que aparecen con la erupción, albuminuria, hemorragias, trastornos gastro-intestinales etc.

La frecuencia de las erupciones seroterápicas varía de un momento á otro, lo que se debe en parte á que todos los caballos no suministran sueros idénticos; los hay cuyos sueros las provocan con seguridad mientras que otros no. También parece que los accidentes son menos frecuentes, cuando se tiene cuidado de hacer ayunar á los animales antes de practicar la sangría. La frecuencia de las erupciones puede evaluarse á 14 %.

La urticaria, erupción la más frecuente, es benigna y pasajera.

Las erupciones rubeoliformes tienen como su nombre lo indica, el aspecto del sarampión. Ocupan de preferencia el dorso, los miembros por el lado de flexión, más rara vez el tórax y casi nunca la cara; con frecuencia son pruriginosas aunque no coexista la urticaria. Después de estas erupciones, se produce á menudo una descamación poco marcada.

Con el nombre de eritemas polimorfos se han descrito ya erupciones caracterizadas por la mezcla de varios tipos eruptivos, ya erupciones de las que algunos de sus elementos se hacen vesiculosos. En algunos casos la erupción ha presentado carácter hemorrágico ó se ha producido en la forma de púrpura.

Las manifestaciones cutáneas son pasajeras por lo común; duran de tres á seis días pero recidivan en ciertos casos. A menudo se acompañan de un estado saburral y de artropatías.

ARTROPATÍAS.—Están caracterizadas por dolores articulares, que á veces coinciden con erupciones, pero no llegan nunca á la supuración. Desaparecen por lo regular con las erupciones; se presentan de preferencia en la rodilla y el tobillo, y se acompañan á menudo de dolores musculares ó de neuralgias y á veces de edemas en las manos y los pies.

FIEBRE.—Al Doctor Variot corresponde el mérito de haber llamado la atención sobre la fiebre provocada por la inyección de los sueros. El acceso febril, es siempre bastante ligero y fugaz, se observa también cuando se inyecta el suero con un fin profiláctico á los individuos normales: la temperatura marca desde algunos décimos á 2 grados; al mismo tiempo se acelera el pulso y aún suele volverse irregular. Estas elevaciones térmicas que se producen algunas horas y á veces un día ó dos después de la inyección, no nos deben sorprender; se las observa también cuando se inyecta el suero normal,

como se ha podido apreciar tanto en el hombre como en los animales. La acción hipertérmica del suero normal fué señalada por Roger, Mairé y Bosc. Por medio de un estudio comparativo, Poix ha reconocido, que tanto el suero normal como el suero anti-diftérico, determinan en el conejo marcada hipertermia.

MODIFICACIONES DE LA ORINA.—Estas modificaciones afectan la cantidad de una manera muy variable; algunos autores han apreciado una notable disminución, otros un aumento y otros en fin no han observado ningún cambio.

Es posible que estos resultados contradictorios se deban al estado del sujeto que sirve para el experimento; pero lo que parece más importante, son las modificaciones cualitativas de dicho líquido.

Mya y Mongour han encontrado un aumento en la excreción de la urea; la hiperazoturia dura generalmente veinticuatro horas, y después, la cifra de la urea desciende hasta llegar á la normal. Al mismo tiempo se produce un aumento muy notable de fosfatos y ligera disminución de los cloruros.

Operando en sí mismo, Karlinski ha visto que una inyección subcutánea de 10 cent. cúb. no produce fiebre ni modificaciones urinarias. Pero esta dosis es un poco débil para un adulto. Inyectando cantidades más considerables, vió sobrevenir urticaria y un aumento de la urea, del ácido úrico y de la creatinina. Estas modificaciones urinarias duraron tres días, pero no dependían de la antitoxina, porque el autor observó trastornos análogos con el suero de una cabra normal.

Las investigaciones proseguidas en los animales confirman los resultados obtenidos en el hombre. Los experimentos de Roger, Charrin y Poix, establecen que las inyecciones de suero provocan ligera poliuria, aumento de la urea y fosfatos, disminución de los cloruros. Poix ha demostrado que estas diversas modificaciones se producen también por influjo del suero normal.

Según Heckel la peptonuria no se observa de un modo constante; según Le Gendre puede hallarse urobilinuria.

ALBUMINURIA.—Las opiniones más diversas han sido emitidas sobre los trastornos que el suero puede ocasionar en los riñones. Como en las observaciones clínicas es muy difícil separar lo que se debe á la infección principal ó secundarias, de lo dependiente del suero, la cuestión ha sido estudiada experimentalmente en los animales. Wissman encontró el riñón congestionado y con el microscopio reconoció, que los vasos estaban ingurgitados de sangre y las células de los *tubuli* llenas de granulaciones refringentes. En los experimentos de Kossorotoff había hiperemia del hígado y del riñón con degeneración turbia y granulosa de las células. Muy diferentes son los resultados obtenidos por Kahlden: el examen de los riñones y del corazón de conejillos de Indias, que habían recibido dosis variables de suero, no reveló ninguna lesión. Zagari y Calabrese tampoco han observado lesiones renales. Poix, en conejos á quienes

había inyectado dosis de suero antidiftérico variables entre 5 y 25 ^{cc.}, no ha encontrado ninguna lesión al examen histológico.

Como se ve, los resultados son contradictorios: los experimentadores que han ensayado provocar nefritis en los animales, están de acuerdo en reconocer que es difícil obtenerlas, salvo si se recurre á métodos brutales. Dichas manifestaciones retroceden y curan con facilidad. El suero inyectado á los conejos ó conejillos no produce alteraciones renales. Pero no debe olvidarse que los diferentes seres reaccionan de modo muy diverso con los distintos sueros: así el conejo es mucho más sensible que el hombre al suero de los bovídeos, ocurriendo lo contrario con el suero de caballo.

Veamos lo que ocurre en el hombre. Martin y Chaillou creen que el suero dificulta la acción de la toxina sobre el riñon y disminuye considerablemente la albuminuria. Se puede admitir que el suero inyectado al principio de la infección, detiene el proceso tóxico é impide la alteración del riñón.

¿Cuál es la acción del suero cuando existe la albuminuria? El suero no es capaz de curar una lesión constituida y no impide su evolución. Algunos autores han acusado al suero de agravar las lesiones preexistentes. Los resultados experimentales son contradictorios. Ritter ha visto que el suero inyectado en animales curados de una albuminuria artificial, hace reaparecer la albúmina en la orina. Por otro lado Zagari y Calabrese han inyectado suero á individuos atacados de nefritis crónica y no han observado aumento en la albuminuria. Se ve pues que la cuestión no puede resolverse todavía.

En otro grupo de casos el suero parece verdaderamente provocar la albuminuria, porque esta se presenta como síndrome tardío post-seroterápico. Muchos días después de la inyección del suero, cuando aparecen las erupciones, las artropatías y el movimiento febril, es cuando aparece la albuminuria. En tal caso es muy difícil no atribuirla al suero, puesto que en los diftéricos tratados por los procedimientos ordinarios es raro ver aparecer tan tarde la albuminuria; por otro lado este síntoma forma parte de una serie de trastornos que constituyen una especie de entidad clínica, y no hay razón para separarlos.

Estas albuminurias son las más veces pasajeras; en casos excepcionales el trastorno renal se ha manifestado por anuria, ó una nefritis hemorrágica.

HEMORRAGIAS.—Los experimentadores habían observado hemorragias múltiples después de la introducción en los animales, de sangre ó de suero de otras especies.

En el hombre además de las nefritis hemorrágicas, y hemorragias cutáneas (púrpura) el suero ha podido provocar epistaxis y hemorragias uterinas. D'Astros que ha estudiado la acción del suero sobre las funciones uterinas, ha comprobado que inyectado durante las reglas el suero aumenta el flujo menstrual, y antes de ellas, las provoca. La metrorragia aparece al día siguiente de la

inyección ó días después: generalmente coexiste con una erupción cutánea. Sin embargo, en un caso en que fué inyectado el suero á una mujer en cinta, no se produjo trastorno alguno en la marcha del embarazo.

En la actualidad es difícil decir si las hemorragias resultan de una acción ejercida sobre los vasomotores ó sobre la misma sangre. Lo único que se sabe es que el suero determina algunas modificaciones en la sangre. Así al principio se produce una disminución de la leucocitosis probablemente debida á una acción quimiotáxica negativa de la antitoxina. Otro fenómeno curioso es que el suero aumenta la aptitud de los leucocitos para dejarse teñir: las toxinas tienen justamente un efecto inverso. Así en los casos en que la inyección de suero no hace reaparecer en los leucocitos una reacción tintórea normal, el pronóstico puede considerarse funesto. Si estos hechos se confirman habrá un medio seguro para establecer el pronóstico.

OTROS ACCIDENTES.—Los otros accidentes imputables al suero han sido observados en el curso del síndrome post seroterápico y han coexistido con erupciones y artropatías son: trastornos nerviosos, trastornos cardíacos, vómitos, diarreas profusas, adenopatías, tumefacción del bazo etc.

En fin se han citado casos de muerte causados por un tratamiento seroterápico (Moizard y Bouchard, Guinon y Rouffilange, Alfodi, etc.)

Pronóstico de los accidentes seroterápicos.

La mayor parte de los accidentes han sido observados con el suero antidiftérico, lo que se debe á que este suero es el único que ha entrado en la práctica corriente.

Parece establecido que la mayor parte de los fenómenos no son debidos á la antitoxina, sino á la acción que ejerce en todo animal la introducción del suero de otra especie diferente.

Las más veces los fenómenos son pasajeros; en otras circunstancias se han prolongado. Los casos de muerte son pocos.

Hay que reconocer que los sueros pueden lo mismo que cualquier otro medicamento, dar lugar á accidentes, pero no es esta una razón para que se restrinja el uso del método, sino por el contrario, los esfuerzos deben tender á perfeccionarlo. Si es cierto que la mayoría de los fenómenos peligrosos son debidos al suero y no á la antitoxina, debe perseguirse su mejor preparación y aislamiento de la sustancia activa. El día que se tenga un producto desprovisto de sustancias inútiles ó peligrosas, se habrá verificado un nuevo progreso.

CONCLUSIONES

Después de examinar los numerosos ensayos hechos en las diversas enfermedades con el fin de encontrar el suero eficaz, cabe preguntarse cuál es actualmente el valor del tratamiento seroterápico.

Habiendo consignado los resultados á propósito de cada una de ellas, nos es fácil contestar que es contra la difteria donde se han obtenido los mejores resultados prácticos y que el tratamiento por el suero en esa enfermedad ha entrado en la práctica corriente. Vienen después la seroterapia de la peste bubónica, la seroterapia anti-neumócica y anti-estreptocócica.

En cuanto á las otras enfermedades, los resultados no son todavía concluyentes, pues sucede que en el hombre son menos eficaces de lo que parece indicar su estudio en los animales; los sueros son capaces de salvar á los animales de laboratorio y fracasan cuando se les ensaya en los enfermos.

Esta diferencia entre los resultados clínicos y experimentales se explica fácilmente.

A los animales en que se experimenta, se les ha puesto enfermos artificialmente; estaban por consiguiente, en perfecto estado de salud y poco dispuestos á dejarse invadir por la infección. Ha sido preciso vencer de un modo brutal su resistencia y esta llegada inopinada de microbios, suscita enseguida una reacción pronta y vigorosa del organismo. Por otro lado la enfermedad artificial es más sencilla, pues queda monomicrobiana durante algún tiempo. Además el tratamiento es aplicado enseguida. Algunas horas, ó á lo más un día después de la inoculación. La intervención se hace, en realidad en el primer período, y aún durante la incubación, cuando por ningún síntoma morboso se descubre la invasión del organismo.

En el hombre es muy diferente la situación. Excepto en algunos casos, la infección no es inoculada; aún en los traumatismos los microbios son introducidos en muy pequeño número para que pueda establecerse comparación con lo que ocurre en el laboratorio; si la enfermedad se produce es porque había una predisposición morbosa, una decadencia previa del organismo. La resistencia no ha sido vencida brutalmente de un modo artificial; ha ido cediendo progresivamente á consecuencia de una serie de condiciones preparatorias. Así, cuando el microbio ha penetrado, la reacción es tardía, á menudo incompleta ó insuficiente. Por otra parte los trastornos que han preparado el desarrollo de la infección, ó las enfermedades anteriores (de las que quizás el sujeto no presente vestigios aparentes en el momento del ataque microbiano) han podido determinar lesiones viscerales más ó menos profundas que vienen á sumar su influencia nociva á la de los agentes infecciosos. Finalmente la enfermedad natural es menos sencilla que la enfermedad artificial,

porque en aquella casi siempre actúan varias bacterias, modificando así el cuadro clínico y aumentando la complejidad de cada caso.

Cuando se interviene con la seroterapia nos hallamos en presencia de una enfermedad dependiente de una serie de causas diversas y en período de evolución avanzado. Ha transcurrido un período de incubación y período prodrómico, durante el cual nada se ha sabido, se ha dudado buscando de qué infección se trataba. Cuando la sintomatología se ha caracterizado, cuando se ha hecho el diagnóstico, con frecuencia es muy tarde como sucede en el tétanos, y después toda contemporización hace la intervención inútil.

Supongamos que se interviene á tiempo desde el comienzo de los accidentes ¿habrá seguridad de obtener la curación? Evidentemente no. Aunque el suero combata la intoxicación bacteriana, aunque neutralice los productos excretados por estos no hará nada contra la autointoxicación concomitante. Los órganos alterados por las enfermedades anteriores ó por la enfermedad actual, no cumplen ya de un modo suficiente su papel de transformadores ó eliminadores de las toxinas de origen celular; frente á esta acción toxilítica se origina una producción exagerada de venenos á consecuencia de la desviación nutritiva, engendrada por la enfermedad.

He aquí por qué hasta siendo la infección monomicrobiana es imposible sacar conclusiones del animal para el hombre; he aquí por qué los sueros dan mejores resultados en los laboratorios que en clínica; he aquí por qué los antiguos métodos terapéuticos no deben ser abandonados.

Con el entusiasmo que provocó la Seroterapia antidiftérica, se pudo creer un momento que había muerto la terapéutica tradicional. Se entrevió la aurora de una nueva era de simplificación maravillosa de la medicina, en que bastaría buscar el microbio patógeno é inyectar en seguida el suero correspondiente. Mas esta «medicación de ecuación» según la expresión de Landouzy, no se obtendrá con la Seroterapia ni con otros métodos; los fenómenos biológicos, sobre todo los patológicos, son demasiado complejos para que puedan ser modificados por procedimientos simples.

La Seroterapia no está llamada á suplantar los otros métodos; sería comprometer un éxito magnífico, predecirle semejante porvenir. Debe ser considerada como una arma nueva que ha de emplearse en unión de otras, porque debemos estar persuadidos de que contra fenómenos múltiples en su origen es indispensable emplear medios múltiples en sus efectos. Esto es evidente, tratándose de la difteria, de la fiebre puerperal y de las otras infecciones.

La Seroterapia ha suministrado un nuevo medio defensivo y un nuevo medio para curar; ha permitido rebajar la mortalidad y triunfar donde se fracasaba antes. Los resultados del método son ya muy sorprendentes y es de esperarse mejores para el porvenir. En la actualidad hay que fijar las indicaciones de la Seroterapia y asociarla con los otros métodos. Por un conjunto razonado de procedimientos diversos se llega á triunfar de la diversidad de los accidentes. Esta es la vía que deben seguir los clínicos. Durante este tiempo, los experimentador es perfeccionarán los métodos; llegarán á purificar las antitoxinas desembarazándolas de las sustancias dañosas ó inútiles que las acompañan.

Mientras tanto, aplaudiendo los esfuerzos de los sabios que actualmente persiguen ese fin, concluimos tributando un homenaje de admiración á los descubridores del método seroterápico que ha suministrado un nuevo medio de alivio para la humanidad.

J. Mariano Rodriguez Rossignon.

Vº Bº,

F. Lehnhoff W.

Imprimase,

J. J. Ortega.

BIBLIOGRAFÍA

- A. MANQUAT.—Traité de Thérapeutique. París, 1903.
L. LANDOUZY.—Les Serumtherapies. París, 1898.
G. H. ROGER.—Traité des maladies infectieuses. París, 1903.
Anales del Instituto Pasteur.—1894 á 1906.
G. DIEULAFOY.—Pathologie Interne, (14 edición.)
E. MACÉ.—Bacteriologie.
Anales de E. Merck.—Darmstadt, años de 1901, 1902, 1903, 1904, 1905.
HALLOPEAU Y APERT.—Patologie Générale.
L. MOYNAC.—Patologie Générale et Chirurgicale, T. II. París 1904.

Sobre el suero de Römer.

- 1903.—Pawchi: Gazz. degli ospedali N° 47. De 7 casos de neumonía 6 curaciones (crisis 12 horas después de la inyección.)
1904.—Horder y Garrod: Lancet, 4 de Junio, (1 caso de endocarditis neumocócica.—Krükman: Munich Med. W. 28: varios casos de ulcus serpens corneae, (curados.)—Zur Nedden: Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, (2 curaciones de ulcus serpens corneae de 14 casos.)—Päesler: Med. ges., Leipzig, 19 de Julio, (23 casos de neumonía; 4 muertos; efecto en períodos tardíos.)—Römmmer: Ophtalm. gess., (curación de 20 casos ulcus serpens corneae recientes y 38 éxitos sobre 48 crónicos.)
1905.—Asenfel: Munich Med. W. N° 6, 286. (Resultado aparentemente favorable en 185 casos de ulcus serpens.—Knauth: Deutsche Med. W. N° 12. (7 casos de neumonía: buen efecto; á veces empleó 20 c.c. de suero.)—Lindestein: Münich Méd. W. N° 39. (Empleó de 6 á 10 c.c. de suero en 4 casos, estado general mejorado.)—De Renzi: Riforma Médica, 19. (Emplea hace diez años, suero antineumocócico con buen resultado.)
1906.—Miesowicz: Wien. Klinische Therap. Z., 29. Observó accidentes: cianosis, disnea, pulso malo, cuando se emplea en casos avanzados.—Winkelmann: Munich Med., W. 1. 51 casos tratados por el suero, dieron una mortalidad de 17,6 % (sin suero de 20 á 25 %.) Paesler entre casos todos graves, tuvo con el suero mortalidad de 31.2%.

Sobre el suero anti-estreptocócico.

- 1903.—Baginski: Deutsche Klin., Woschensch, 48. Cane: British. Med. Journal. 7 Nov.—v. Herff. Corr. f. schweizer aerzte. 33.—Henbner: Münich Med. Wosch 27.—Duckworth: British Med. Journal, 23 Mayo.—Yones: British Med. Jour. 7 Nov.—Manizer: Deutsche Med. W. 50.—Menzer: Münich. Med. W. 25, 26, 31, 43.—Moser: Jahrb für Kinderheilk: 57.—Schmidt: Berliner, Klin. Wosch. 49.—Sommerfeld: Centralbl. für Baet 33.

- 1904.—Anderson: Lancet 29 Oct.—Arloing: Bull. Méd. 96, pag. 1,055.—
 Baer: Munich. Med. W. 17.—Bordet, La Nèlle, de Cormière: Bull.
 Med. 12, 13.—Bibergeil: Wiener Klin. Therap. W. 49 Blake: Lancet
 27 Feb.—Bum: Berliner Klin. W.—Burkhard: Zeitsche. f. geburtsch 51.—
 Duncan: Lancet 4, 902.—Fullerts: Lancet 31 Dic.—Fraenkel: Deutsche,
 Med. W.—Guizzetti: Riforma Médica, 1903. 44 y 45.—Hirsch: Allg.
 Med. Centr. Zeitung.—Hoffer v. Lullinthal: Forsch. der. bed. 22, 27.—
 Hoffmann: Deutsche Med. W.—Horder. Lancet, 16 Julio.—Harrocks:
 British. Med. Jour. 13 Feb.—Jaquerod: Revue de Médecine, 5.—
 Latham: Lancet, 9 Abril.—Lemieux et Richers. Montreal Jour.—Mackie:
 Lancet 20 Feb.—Menzer: Munich. Med. W. 33.—Opfer: Deutsche
 Med. W.—Peham-Wien. Klin. W.—Peham. Archivs für gynækol. 74. 1.—
 Piler y Eberson: Therap. Monat. Oct., 509.—Row: Liverpool Med.
 Institut, 4 Feb.—Richers Arth. Montreal Med. Journ. Setbre.—Kose:
 Lancet, 31 Dec.—De Rothschild y Brunner: Progrès Med. 23 Abril.—
 Schäfer: Therap. der genwart.—Lumbuber: Charité Anaes 28 pag. 128.—
 Thomassin: Revue gen. de Med. vet.—Walter: Lancet 31 Dec. Wal-
 thand: Zeitch. f. geburtch 51. 3. pag. 469.
- 1905.—Berza: Medicina de los Niños, Julio—v. Bokay: Jahrb. f. Kinderheilk:
 62. 3. (17 casos curados de escarlatina.)—Bukowsky: Wien Klin. W.
 (26 casos curados de escarlatina.)—Burkhard: Zeitsc. für geburtsch 53, 3.—
 Campe: Berl. Klin. Woschen, 52, (61 casos curados de escarlatina,
 sobre 67.)—Cresssey: Lancet, 25 Feb.—Eggel: Munich. Med. W.
 32, pag. 1,566.—Ganghofener: Deutsche Med. W. 14, 15, (21 casos de
 escarlatina tratados con suero de Aronson y de Moser.)—Giovanne:
 Gaze degli Ospedali, 16.—Hanel: Deutsche Med. W. 45, pag. 1,800,
 (casos de fiebre puerperal.)—Jassny: Münich Med. W. 35, pag. 1,699,
 (26 casos de escarlatina tratados con suero de Moser: 200 a 300 $\frac{c}{c}$;
 10 murieron.—Klein: Berl. Klin. W.—Mendelsohn: Deutsche Med. W.
 (165 casos de escarlatina con suero de Aronson sin gran resultado.)—
 Meyer-Berliner: Klin. W. 8.—Kollenstan: Lancet, 30 Sept.
- 1906.—Zangemeister: Berl. Klin W. 29.—Fromme: Munich. Med. W.

en los anales de Merck, (1901 a 1906.)

N. B.—La bibliografía del suero de Moebius, Jequiritol y del suero de Dumbar se encontrará

PROPOSICIONES

| | |
|---------------------------|-------------------------------------|
| BOTÁNICA MÉDICA..... | <i>Aspidium-felix-max.</i> |
| FÍSICA MÉDICA..... | Pneumatómetro de Waldenburg. |
| ZOOLOGÍA MÉDICA..... | Dermatobia noxiales. |
| ANATOMÍA | De la laringe. |
| FISIOLOGÍA | Localizaciones cerebrales. |
| HISTOLOGÍA..... | De la córnea. |
| QUÍMICA INORGÁNICA | Cloro. |
| QUÍMICA ORGÁNICA | Acido láctico. |
| PATOLOGÍA GENERAL | Ictericia. |
| PATOLOGÍA EXTERNA..... | Tracoma. |
| PATOLOGÍA INTERNA..... | Escarlatina. |
| CLÍNICA QUIRÚRGICA..... | Flebotomía. |
| CLÍNICA MÉDICA..... | Signo de Kernig. |
| MEDICINA OPERATORIA..... | Amputación de Lisfranc. |
| HIGIENE | Del puerperio. |
| MEDICINA LEGAL..... | Responsabilidad en los epilépticos. |
| OBSTETRICIA | Rigidez del cuello. |
| GINECOLOGÍA | Fibromas del útero. |
| BACTERIOLOGÍA..... | Medios de cultivo. |
| TERAPÉUTICA..... | Antitérmicos en general. |
| ANATOMÍA PATOLÓGICA | Placenta sifilítica. |
| TOXICOLOGÍA..... | Envenenamiento por la atropina. |
| FARMACIA | Tinturas. |