ESTUDIO SOBRE LA VACUNACION ANTIDIFTERICA Y SOBRE LAS POSIBILIDADES DE IMPLANTARLA EN CHILE

**Departamento de Bienestar de la Madre y del Niño de la Dirección
General de Sanidad.**

Por el Dr. GUILLERMO MORALES BELTRAMI

Médico Jefe del Departamento.

y por el Dr. EUGENIO LIRA LIRA

Médico-Asesor.

Desde hace varios años nos había preocupado el hecho de que a pesar de las observaciones diarias hechas en los hospitales y policlínicos de niños, de los numerosos casos de Difteria que terminaban rápidamente con la vida de los niños o bien que las ponían en el peligro consiguiente durante varios días hasta que llegaba el tratamiento indicado, no se había desarrollado ninguna acción oficial ni nuestra Sociedad se había dedicado seriamente a estudiar los métodos de prevención de esta enfermedad que ya puede catalogarse entre las infecciones llamadas a desaparecer.

Es por eso que llegado al Departamento de Bienestar de la Madre y del Niño de la Dirección General de Sanidad, he querido interesar a las autoridades sanitarias y a la Directiva del Instituto Bacteriológico en la preparación de una vacuna que, suficientemente estudiada y controlada, pueda servirnos para combatir esta mortífera enfermedad.

Antes de adoptar ninguna actitud al respecto, he deseado cambiar ideas con mis colegas de especialidad para que después de las discusiones correspondientes pueda llegar a proponer la vacunación obligatoria contra la Difteria en la forma que lo acuerde la Sociedad Chilena de Pediatría.

Nuestras ideas derivan de la revisión de muchos de los últimos trabajos realizados con vacuna antidiftérica en el mundo entero, extractados en su mayor parte del Boletín del Instituto Pasteur de 1938.

La vacunación anatóxica contra la difteria se inició en 1923. Es interesante y oportuno estudiar los resultados, técnica y progresos obtenidos con este método para proseguir la obra comenzada hace 16 años y para realizar en mejores condiciones la profilaxis general de la difteria.

I.—Antes de entrar en materia es necesario recordar algunos datos sobre la *marcha epidémica en Chile* de la difteria resumida en un cuadro estadístico con las cifras que ha sido posible reunir en los últimos 10 años.

Años	MORBILIDAD		MORTALIDAD	
	Cifras	Tasas o/oo h.	Cifras	Tasas o/oo h.
1928			29	2,6
1929			207	5,5
1930			224	6,0
1931			207	4,8
1932	624	14,3	184	4,2
1933	645	14,6	234	5,3
1934	774	17,3	298	6,7
1935	600	13,4	201	4,5
1936	569	12,6	183	4,0
1937	548	12,0	139	3,0

El Departamento de Bioestadística de la Dirección General de Sanidad comenzó a funcionar en 1932, los datos de los años 1928 a 1930 inclusive son tomados del anuario estadístico.

Es interesante meditar sobre estas cifras, ya que sabemos que se refieren solamente a los casos denunciados que constituyen un porcentaje reducido del total de enfermos de difteria observados en la República, en parte debido a la falta de cumplimiento de los Reglamentos Sanitarios por los médicos e instituciones asistenciales o porque un número considerable de estos enfermos no acuden a medicarse a un servicio técnico o no son tratados científicamente. Tomando en cuenta lo dicho anteriormente debemos considerar a la difteria como una enfermedad bastante difundida en Chile y como ella afecta de preferencia a los lactantes, pre-escolares y escolares, estimamos que el Departamento de Bienestar de la Madre y del Niño debe preocuparse de este problema como uno de los más graves en cuanto a profilaxis se refiere.

II.—Veamos ahora lo que en otros países se ha hecho al respecto.

Los primeros ensayos se hicieron ya en Francia en 1925 y poco tiempo después de las primeras publicaciones se empezó a usar el método en Canadá (1925). Gracias al enérgico impulso de Fitz-Gerald y sus colaboradores Defries, Fraser y Mc Kinnon, la vacunación anatóxica se generalizó rápidamente (Bibliografía 1); estos autores afirman que los laboratorios de la Universidad de Toronto han entregado desde 1925 a 1936 inclusive, una cantidad de anatoxina suficiente para vacunar a 3.000.000 de individuos y tomando en cuenta la anatoxina inutilizada calculan en 2.000.000 el número de individuos vacunados en una población total de 10.000.000 de habitantes.

William H. Park de New York se manifiesta un gran propagandista de este método y dice que de 200.000 personas que fueron vacunadas en New York durante el año 1929, se ha llegado a 1.000.000 en 1935 y expresa que actualmente un 70% de los niños menores de 15 años están vacunados.

La vacunación anatóxica antidiftérica pasó después a América del Sur (Argentina, Brasil), Africa del Sur y Norte (Egipto), Australia, China y Japón.

En Alemania, en 1913, se habían hecho ensayos de vacunación con una mezcla de toxina-antitoxina (TA) según el método de v. Behring, que consistía en inyectar toxina antidiftérica y suero antidiftérico en proporciones variables. Después de estudios del Prof. Koller de Seligmann de Pockels, etc., se reconoció ya a la anatoxina como el mejor método de vacunación diftérica y desde entonces se hacen vacunaciones en masa (Max Gündel).

En Gran Bretaña, país refractario a las vacunaciones, incluso a la inmunización antivariólica, ya comienzan a tener éxito Dudley, Forbes, O'Brien, etc., con la vacunación antidiftérica, a base de anatoxina.

En Bélgica se hace con regularidad e intensidad en numerosas instituciones.

Italia fué uno de los primeros países que hicieron la vacunación en grande escala (Belfanti, D'antona). En otros países se ha llegado más lejos en esta materia y han llegado a decretar la obligatoriedad de la vacunación antidiftérica: así en Suiza es obligatoria para los escolares desde el año 1932. Es obligatoria, también, en Hungría, Polonia, Rumania, Yugoslavia, Rusia y Francia que cuenta, según Ramón, que, como se sabe es uno de los franceses que ha trabajado más en este tema, con 3.000.000 de vacunados contra la difteria (9) y que ha visto coronados sus esfuerzos con la dictación de la ley

de obligatoriedad de la vacunación antidiftérica en 1938, cuyo texto copiamos al final de esta exposición.

A pesar de la brevísima revista que hemos pasado sobre lo que a este respecto se ha hecho en otros países, se puede derivar de ello la universalidad actual del método de vacunación anatóxica y se puede calcular en algunas decenas de millones de personas, el número de vacunados en el mundo con la anatoxina. Esto sólo demostraría la eficacia del método que en 15 años ha llegado a adquirir tan sólido prestigio.

III.— Veamos ahora los *progresos del método anatóxico*. En 1923, como consecuencia de una serie de trabajos de investigación sobre la floculación, se comprobó que la toxina diftérica de Roux por la acción del formol y del calor en conjunto, se transformaba en una sustancia absolutamente inofensiva, que conservaba el poder floculante y la actividad inmunizante. Esta sustancia que se llamó "anatoxina diftérica" fué luego propuesta para la vacunación antidiftérica en el hombre.

Los primeros ensayos se hicieron con una anatoxina titulada a 8-10 U., usándose 24-30 en 3 inyecciones. Esto confería un 95% de inmunidad, lo que entonces daba margen a observar a veces la difteria de los vacunados entre aquellos individuos que constituían el 5% de Schick positivos, refractarios a la inmunidad.

Tomando en cuenta que la inmunidad adquirida por este método se puede controlar con la reacción de Schick, se ha ido perfeccionando poco a poco la técnica hasta nuestros días. De esta manera puede apreciarse el enorme vuelo que debe adquirir este método preventivo de la difteria hasta llegar a instituirlo en forma obligatoria. Es indudable que como en todos estos procedimientos puede y debe haber un pequeño porcentaje de fracasos. Algunos de estos fracasos han de ser debidos a errores de técnica, ya sea en la preparación o en la administración de la anatoxina.

Realizar en las mejores condiciones posibles tanto la preparación como la vacunación misma es el fin que debe perseguirse.

Desde luego, partiendo de la base de que la anatoxina tiene su poder inmunizante originado en su valor antígeno intrínseco, lo que puede determinarse por la reacción de floculación y que la anatoxina es obtenida de la toxina, se comprenderá que para producir una mayor inmunidad, habrá que usar una anatoxina de un valor antígeno lo más eleva-

do posible y habrá que partir, por lo tanto, de una toxina diftérica rica en unidades antígenas.

Con el perfeccionamiento de los medios de cultivo para el Bacilo de Loeffler se ha logrado obtener en 1938 una anatoxina de 30 U mínimas, lo que ya es un gran adelanto al compararla con la que se usó hace 16 años, que tenía sólo 8 U. Los ensayos hechos con esta anatoxina han permitido disminuir el número de inyecciones de 3 a 2, facilitando con ello enormemente la práctica de la vacunación. Se ha usado un intervalo de tres semanas entre las dos inyecciones y en Francia y Bélgica se obtuvo en el primer semestre de 1938 de 95 a 99% de inmunidad.

Se ha observado que agregando sustancias inertes, como la tapioca a la toxina, antes de inocularla al animal proveedor de suero antitóxico, se produce una mayor inflamación local que permite una absorción gradual del antígeno y que determina un aumento del poder antitóxico del suero. Partiendo de esta base se han hecho ensayos para concentrar la vacuna antidiftérica con otros antígenos y se ha llegado, entonces, a las "vacunaciones asociadas" de dos o tres vacunas anatóxicas o microbianas, siendo las más frecuentes asociaciones la diftérico-tetánica y la diftérico-tifotetánicas. Con esta clase de vacunas se obtiene una inmunidad que da a Schick negativo 100%. Además con este método se tiene la ventaja de hacer, al mismo tiempo, una vacunación doble o triple de una vez sin mayores dificultades y sin reacciones perjudiciales de vacunas se obtiene una inmunidad que da Schick negativo para cada una de las enfermedades infecciosas que por cierto se cuentan entre las más graves.

Según investigaciones practicadas desde el año 1925 acerca de la influencia de ciertas sustancias en relación con la inmunidad, se ha llegado a establecer que puede provocarse un aumento de la actividad inmunizante agregando a la anatoxina cloruro de calcio (G. Ramón y P. Nelis) o bien concentrando la anatoxina por medio de alumbre (Glenny), etc. Como consecuencia de estas investigaciones se ha preconizado en algunos países la vacunación en un tiempo, en una sola dosis, usando una anatoxina concentrada con algunos de estos métodos.

Si algunos autores como Jensen, Volk, Isabolinski, Farago, Sordelli, Melnick, Wells, Graham y Havens; Walker Naughtenn, White y Foley han obtenido éxitos admirables con la dosis única, otros como White y Schlegeter, Pausing y Shoffer en EE. UU. Lai, Judd en China, Fitz-Gerald, Mc.

Kinnon y Ross; Frasser y Halpern, Schuchardt y Cook en Canadá; Mc. Sweeny, Parish, Rwell, Williams, Dear y Stewart en Inglaterra, etc., utilizando el mismo método dan resultados francamente desfavorables.

Así Frasser y Halpern han establecido (1935) que entre los sujetos vacunados con una sola dosis, el 62 % da reacciones de Schick negativas; 10 semanas después de practicada la vacunación contra un 91 % que da la vacunación hecha con dos o tres inyecciones de anatoxina corriente aluminica. Después de un año la diferencia es mayor aún, pues las cifras son 19 % y 91 % respectivamente.

Parish señala (1936) que sólo 50% de los vacunados con una sola dosis dan Schick (—) cinco semanas después de la vacunación.

Fitz-Gerald, de Toronto, basado en su gran experiencia y en la de sus colaboradores, se manifiesta un partidario convencido de la vacunación en 2-3 inyecciones, con intervalo de tres semanas entre una y otra, y usando la anatoxina corriente y dice que ella cumple con las tres condiciones que debe llenar una vacuna: inocuidad, poder inmunizante elevado y protección durable.

Recientemente ha sido demostrado de nuevo esta insuficiente inmunidad conferida por la vacuna en una sola dosis por diversos autores, en particular por Guy Bonsfield, Reinhard, Pösch y Schmid P. Nellis.

Este último, después de una sola dosis de anatoxina aluminica constata que sólo el 38 % dan Schick (—). Hatoux-Austett utilizando una sola dosis, según el método de Sordelli, consiguió inmunizar el 96 % de los niños y el 82 % de los adultos. Loisseaux y Lafaille con vacuna Sordelli obtuvieron 66 % de Schick negativos en niños.

G. Ramón considera un adelanto el procedimiento de vacunación en una dosis; pero estima que se excluye sin objeto el efecto estimulante bien establecido de una segunda inyección. Asegura que una sola dosis no inmuniza sino que un número restringido de individuos y en esto están de acuerdo la mayoría de los autores y todavía con inmunidad bastante inestable. Considera, por último, que tal método puede hacer fracasar la vacunación anatóxica.

Ultimamente Jensen, para remediar la falta de inmunidad obtenida con el método de una sola inyección, agrega instilaciones nasales de anatoxina, basado en el método de Rino-vacunación anatóxica que estudió en colaboración con Zöller en 1927. Agrega así a un método poco seguro, otro con

iguales caracteres, disminuyendo la comodidad de practicar una sola dosis que es el único mérito de la vacunación, quedando, además, la inseguridad de su éxito.

Es interesante copiar textualmente las palabras de G. Ramón, quien se ha expresado últimamente (IX-37) en esta forma: "bajo ningún pretexto podemos sacrificar la eficacia de un método por comodidad que pueda presentar otro en su aplicación. Es imprudente, sino peligroso, dar a un porcentaje elevado de vacunados una seguridad falsa. Se ha pretendido que la vacunación en una sola dosis se puede practicar en los países refractarios a esta clase de prevenciones; pero se les da una seguridad contra-productiva, pues un porcentaje relativamente bajo adquiere inmunidad (50-70% según Frasser y Halpern, Parish, Nelis, etc.) y que después de un año un 80% puede ser receptivo a la difteria, pueden contraer la enfermedad y si no reciben suero engañados por la vacuna, muchos de ellos pueden sucumbir. ¿Quién bajo estas consideraciones puede tomar la responsabilidad de preconizar y propagar el método de la vacunación en una dosis?"

Apenas salidas estas líneas a la publicidad, una circular oficial se publicó en Alemania (2-X-37), declarando que una inmunidad sólida y durable no puede adquirirse sino que por medio de dos inyecciones de vacuna antidiftérica titulada 30 U como mínimo.

W. H. Park al tomar conocimiento de los resultados poco satisfactorios obtenidos en EE. UU. con la dosis única recomendada a los Servicios de Higiene de N. York, ha vuelto a la técnica de dos inyecciones de anatoxina bruta o adicionada de alumbre.

Sabemos que con una vacunación llevada a cabo en buenas condiciones, queda un pequeño porcentaje de individuos con una inmunidad nula o insuficiente (de 1-5%) y para llenar este vacío se recomendó y después se adoptó como norma practicar una "inyección de llamamiento" consistente en otra dosis única de 1-2 cc. de anatoxina.

Tenemos, pues, la exclusión del procedimiento de la vacunación en un tiempo, una serie de progresos manifiestos referente a la elevación del valor antígeno de la anatoxina, a la inyección de llamamientos, las vacunaciones asociadas han hecho más práctico y seguro el método de vacunación anatóxica en la difteria y fácil de aplicar en la práctica corriente.

IV.—Como dato ilustrativo interesante copiamos a continuación el artículo pertinente que se agregó a la Ley del 15-II-1902, sobre Protección de la Salud Pública en Francia:

"Artículo único.—La vacunación antidiftérica por la anatoxina es obligatoria en el curso del segundo o tercer año de la vida. Los padres y tutores son responsables personalmente de la ejecución de esta medida cuyo certificado deberá presentarse antes de la admisión en las escuelas, asilos, colonias de vacaciones u otras colectividades de niños.

En el curso del primer año de la aplicación del presente artículo, todos los niños menores de 14 años, que frecuenten los colegios, si no han sido vacunados anteriormente contra la difteria, serán sometidos a esta vacunación.

Un reglamento de administración pública otorgado previa consulta de la Academia de Medicina y del Comité Consultivo de Higiene Pública de Francia, fijará las normas necesarias para la aplicación de las disposiciones precedentes.— París, 28 de junio de 1938".

V.—Resumiendo lo anteriormente expuesto podemos decir:

1) Para la inmunización antidiftérica es necesario usar una anatoxina de 30 U. como mínimo.

2) Es recomendable el método de las dos inyecciones con esta anatoxina, con intervalo de tres semanas entre una y otra, por dar mayores y máximas garantías.

3) Son utilísimas las vacunaciones asociadas.

4) Las vacunaciones se harán en los niños con Schick positivos, como primer ensayo, y se controlará posteriormente por medio de la misma prueba biológica.

5) Este control biológico es el que da el máximo de seguridad en la inmunidad, lo que coloca a la vacunación en el primer plano de las inmunizaciones activas.

6) Los resultados obtenidos con esta vacunación en los lugares donde se la practica sistemáticamente o en forma obligatoria o intensiva, nos permiten albergar la convicción de ver desaparecer la difteria de nuestro país.

Esbozado ya los principios técnicos sobre los cuales podría descansar un ensayo de vacunación antidiftérica en nuestro país, deseo exponer brevemente la forma práctica en que se llevaría a efecto este ensayo en Chile para después, si los resultados son satisfactorios, proponer en vista de ello, al Gobierno, la dictación del Decreto que declare obligatoria esta inmunización.

1) Se haría el estudio de la reacción de Schick en todos los lactantes y pre-escolares inscritos en los Centros Preventivos de la Dirección General de Sanidad, en los lactantes hijos de asegurados inscritos en los Centros Preventivos de la Ley 4054, y en los escolares que atiende el Servicio Médico correspondiente;

2) El primer ensayo de vacunación se haría sólo en aquellos niños que presentan reacción de Schick positiva;

3) Se usaría la vacunación anatoxina, alumínica en dos dosis de 30 U cada uno;

4) El control de la reacción de Schick en los niños vacunados se haría a los 3 meses, a los 6 meses y a los 12 meses; y

5) Los resultados de estas reacciones, las observaciones periódicas recogidas por las Visitadoras Sanitarias y todos los demás datos clínicos que vayan proporcionando las encuestas de estos niños, serían presentados para su discusión a la Sociedad Chilena de Pediatría y a las reuniones clínicas de la Dirección General de Sanidad, después de un año de efectuada la vacunación.

De este modo, sin perjuicio alguno y obedeciendo sólo al buen propósito de realizar un estudio nacional lo más serio y documentado posible, podríamos opinar con un criterio propio sobre la utilidad de implantar una vacunación que está ya tan difundida en países más adelantados que el nuestro y, que cuentan con partidarios de tanta valía científica como los que hemos citado en el curso de este trabajo.

Dejo, pues, entregado al criterio de los especialistas pediatras del país, la apreciación de esta materia que, a nuestro juicio, reviste el más alto interés sanitario.