

probaban deficiencia suero, se da altas dosis. Días subsiguientes, 40 cc. diarios. Desprendimiento de las membranas al 4.<sup>o</sup> y 5.<sup>o</sup> días. Parálisis del velo.

OBSERVACIÓN III.—Doctores Molina y Terán. Doctor Juan Bianchi. Difteria externa, pero no maligna. Primer día 40 cc. de suero. Segundo día la fiebre llega a 40°, las membranas persisten, 40 cc. de suero subcutáneamente. Tercer día, estado estacionario, 30 cc. de suero. Cuarto día, la fiebre cede a los antitérmicos. Persisten pseudo-membranas. Quinto día, curación. Fenómenos séricos marcados.

OBSERVACIÓN IV.—Doctor Molina Muñoz. Enfermo 8 años de edad. Difteria de mediana intensidad. Primer día, 40 cc.: la misma dosis en los días subsiguientes. Mejoría al tercer día. Recibió 120 cc. de suero. Parálisis del velo y polineuritis diftérica.

OBSERVACIÓN V.—Doctor Teran. Enfermo adulto. Difteria de mediana intensidad. Tratamiento al quinto día, 40 cc. de suero, 20 en los días subsiguientes. Aparece una polineuritis diftérica. Fallecimiento por síncope cardíaco.

OBSERVACIÓN VI.—Difteria mediana. Doctor Molina. Tratamiento al sexto día. Primer día, 50 cc., subsiguientes 40 cc. Las membranas caen al quinto día, después de recibir 210 cc. de suero. Dos días después, parálisis del velo y difteria, polineuritis.

Algunos otros casos se han producido, dice el Médico del Servicio Público de Artigas, y en todos se ha comprobado la ineffectuacía del suero del Instituto de Higiene.

Señor Presidente; además de enumerar estos hechos en el informe a la vista, los médicos de Artigas, reunidos a invitación del doctor Princevalle, llegan a estas conclusiones:

*Conclusiones a que llegan los médicos de Artigas.*

1.<sup>o</sup> El suero antidiftérico del Instituto de Higiene de Montevideo se ha comprobado ser ineffectuacía en la casi totalidad de los casos de difteria tratados.

2.<sup>o</sup> Su uso no mejora localmente la angina seudo-membranosa, ni el estado general del enfermo. Las seudo-membranas no caen sino tardíamente y la fiebre no es influenciada.

3.<sup>o</sup> La enfermedad se prolonga inusitadamente.

4.<sup>o</sup> Se ha notado gran proporción de parálisis postdiftírica del velo y algunas polineuritis extendidas.

5.<sup>o</sup> Esta ineffectuacía del suero no depende de su tardío uso,

puesto que se ha comprobado en casos tratados desde el primer día.

6.<sup>o</sup> Tampoco puede atribuirse esta ineficacia a una malignidad de los casos o a asociaciones microbianas, pues se han notado casos benignos clínicamente y puros bacteriológicamente.

7.<sup>o</sup> El empleo de altas dosis de suero a que ha conducido su ineficacia, ha producido accidentes séricos intensos y a veces graves.

8.<sup>o</sup> En la mayoría de los casos ha sido necesario, en desacuerdo con la terapéutica moderna de la difteria, acudir al tratamiento local y a la medicación antiinfecciosa no específica.

Tales son, señor Presidente, las conclusiones a que arribaron los médicos de Artigas y los casos clínicos observados que han servido de base.

#### *Cómo debe resolverse la cuestión.*

Ahora bien: ¿cómo resolver acertadamente esta cuestión? Por un lado una técnica bien conducida y una antitoxina cuyo valor es mayor de 200 unidades, envasada en buenas condiciones de asepsia.

Por otro lado, hechos clínicos que hacen pensar que el suero no responde como agente terapéutico.

Ya lo hemos dicho; es muy difícil, en presencia de estos casos clínicos solamente, establecer decididamente y con precisión, el valor del suero empleado. Hacen falta mayores datos. ¿Se tratará de una forma hipertóxica, la difteria que apareció en Artigas y que mantiene un alto índice de mortalidad? Sólo un estudio microbiológico local podría responder a esta pregunta. Si los sueros empleados tienen la misma valencia que los examinados recientemente, no puede decirse que los sueros que prepara el Instituto de Higiene son deficientes desde el punto de vista antitóxico; en otra parte habrá que buscar su fracaso si es que realmente existe.

#### *Conclusiones a que arribó la Comisión en presencia de los datos suministrados.*

1.<sup>o</sup> En consecuencia, con sólo los datos remitidos por los médicos de Artigas, no puede la Comisión deducir que el suero sea ineficaz; no habrá tenido la eficacia que debía esperar-

se en los casos señalados por los médicos de Artigas, pero la Comisión no puede, por el momento, generalizar hasta tanto se agoten todos los medios de investigación de que es posible echar mano.

2.<sup>o</sup> La estadística por una parte y el resultado obtenido por todos los médicos del país hasta estos momentos, permiten afirmar que lo sucedido en Artigas es excepcional desde el punto de vista de los beneficios del suero para los enfermos atacados de difteria.

3.<sup>o</sup> El hecho no se ha reproducido en el país, aun empleando sueros de la misma serie, como lo indica el Director del Instituto de Higiene.

4.<sup>o</sup> El suero ensayado tiene una valencia por encima de 200 unidades, que es lo que se admite en todas partes. Se trata de suero obtenido directamente de la yugular del caballo, sin sufrir ninguna manipulación ulterior. Por otra parte, no puede hacerse otra cosa en el Instituto porque no hay instalaciones para obtener sueros refinados y concentrados.

## I

### PARTE TÉCNICA

El suero antidiftérico se prepara en el Instituto de Higiene Experimental, inoculando a caballos, en dosis progresivas, toxinas diftéricas sumamente activas. Estas toxinas se obtienen sembrando en el medio de cultivo de Th. Smith — que entre todos los medios propuestos es el que nos ha dado mejores resultados—bacilos diftéricos muy toxígenos. Desde enero de 1919 el Instituto de Higiene dispone de tres tipos de estos bacilos, dos de ellos procedentes del Instituto Bacteriológico que dirige el profesor Kraus, y el otro del Instituto Osvaldo Cruz. Sólo se utiliza para la inmunización de los animales, toxinas capaces de matar a la dosis de 1/200 de cc3. a lo sumo, en un plazo de 4 a 5 días, a un cobayo de 250 grs., desechándose las que poseen una actividad menor.

Se inicia la inmunización de los caballos siguiendo el método mixto—*inoculación de toxina y antitoxina*—actualmente utilizado por todos los Institutos sueroterápicos del mundo entero. Entre los diversos procedimientos que dentro de ese método se han preconizado, ha adoptado nuestro Instituto, el que han publicado, en 1911, Mc. Clintock y Newel Ferry, que en Buenos Aires, en el Instituto del profesor Kraus, ha

dado excelentes resultados, pudiéndose obtener fácilmente con dicho procedimiento, como lo hemos comprobado desde hace más de un año, en el breve término de 40 a 45 días, sueros cuyo valor antitóxico alcanza un promedio de 300 a 400 unidades. En los períodos de inmunización subsiguientes se inocula al animal toxina pura, salvo cuando la extrema sensibilidad del animal obliga a continuar con la toxina adecuada por la antitoxina 6 a 7 días después de la última inyección; se practica una sangría de prueba. Si el suero se halla en condiciones satisfactorias y posee un poder antitóxico superior a 200 U. A., se lleva a cabo, 3 a 4 días después, la sangría definitiva, extrayéndose de 6 a 7 litros de sangre.

Una vez recogido el suero sanguíneo, se le envasa, observándose las más rigurosas precauciones de asepsia. Luego se le calienta dos veces a 56°, con un intervalo de 24 horas, y finalmente se siembra en cultivo aerobio y anaerobio; su inocula la dosis de 10 cc. al cobayo de 350 grs. aproximadamente y se vuelve a medir su poder antitóxico. Los cultivos quedan en observación hasta el 5.<sup>o</sup> o 6.<sup>o</sup> días; los animales inoculados durante 6 a 8 días. Si el resultado de estas operaciones es absolutamente satisfactorio, es decir, si el suero resulta aséptico, inocuo para el animal de experimentación y si posee más de 200 U. A., se entrega entonces a la venta.

Con el fin de atenuar en lo posible los accidentes que pudieran resultar del hecho de que algunos caballos suministran sueros tóxicos para el hombre—aunque no para el animal de experimentación, lo que impide reconocer esos sueros—en el Instituto de Higiene se sigue corrientemente la práctica de mezclar los sueros procedentes de distintos animales, excepto cuando se trata de sueros altivalentes, de más de 700 U. A. Para la medida del poder antitóxico del suero antidiftérico se sigue exclusivamente en el Instituto de Higiene el método de Ehrlich, o de las unidades antitóxicas. Se ha adoptado este método, temiendo en cuenta que si bien en algunos casos, por motivos aún desconocidos, el valor curativo de un suero no se halla en relación con el número de unidades antitóxicas, según resulta de las observaciones de Roux y Cruveilhier, de Kraus, etc., no lo es menos que actualmente dicho método constituye el medio más exacto de que disponemos para determinar experimentalmente la actividad de un suero antidiftérico, como lo demuestra, entre otros, el hecho de que los mismos investigadores que se acaban de citar, lo emplean sistemáticamente en los Institutos que respectivamente diri-

gen, no expendiendo sueros que posean menos de 200 U. A. En el Instituto de Higiene se mide el valor antitóxico del suero antidiftérico por medio de una toxina test, titulada con el suero padrón o test que envía regularmente, cada dos meses, el Public Health and Marine Hospital Service de Washington, institución que provee igualmente de ese producto a los Institutos del Brasil y de la Argentina.

## II

Los sueros procedentes de Artigas que la Secretaría del Consejo Nacional de Higiene ha remitido a esta Comisión, pertenecen a las series números 466, 470, 480, 499 y 503.

De las libretas en que se anotan, en el Instituto de Higiene, todos los datos relativos al contralor de los sueros, extraemos los siguientes informes:

*Suero serie 466.*—Mezcla de los sueros procedentes de los caballos 84, 94, 96 y 95. Valor antitóxico el 6|VIII|19: 300 unidades antitóxicas. De esta serie han sido entregados a la venta 13,600 cc.

*Suero serie 470.*—Mezcla de los sueros de los caballos 79, 81 y 84. Poder antitóxico medido el 14|VIII|19: 250 unidades. De esta serie, el Instituto ha expendido 8,130 cc.

*Suero serie 480.*—Mezcla de los sueros de los caballos 93 y 97. Valor antitóxico medido el 17 de septiembre de 1919: 300 unidades. De esta serie se han vendido 2,350 cc.

*Suero serie 499.*—Mezcla de los sueros de los caballos 103 y 94. Valor antitóxico el 10 de noviembre de 1919: 300 unidades. Se han expedido de esta serie, 5,940 cc.

*Suero serie 503.*—Mezcla de los sueros de los caballos 96, 97 y 98. Poder antitóxico el 2 de diciembre de 1919: 400 unidades. De esta serie se han entregado a la venta 16,150 cc.

Consta igualmente que todos estos sueros han dado resultados completamente satisfactorios en las pruebas de asepsia y de innocuidad a que han sido sometidos.

El poder antitóxico de los sueros series 466 y 470, ha sido determinado utilizando una toxina "test" remitida por el Instituto Bacteriológico del Departamento Nacional de Higiene de Buenos Aires, por no disponer aun en esa época nuestro Instituto del suero padrón, que poco tiempo después recibía del Public Health, de Washington.

Esta Comisión ha procedido a verificar el valor antitóxico de los sueros de las series que se acaba de indicar, recibidos

de Artigas. Para ello ha seguido estrictamente el método de Ehrlich: a un volumen dado de una dilución del suero en solución salina fisiológica se ha añadido la dosis límite mortal ( $L +$ ) de toxina "test", completando luego con suero fisiológico hasta 4 cc. aproximadamente. Esta mezcla, después de permanecer 15 a 20 minutos a la temperatura de la pieza y al abrigo de la luz, ha sido inyectada, por vía hipodérmica, a cobayos de 250 a 260 gramos de peso. Finalmente, y con el objeto de obtener la mayor precisión posible, se ha realizado al mismo tiempo una prueba del título de la toxina "test" con un suero padrón recientemente recibido.

Damos a continuación, en un pequeño cuadro, los detalles de estas operaciones y sus resultados:

Sueros examinados	Inoculación del 5/V/20. 4 p. m.	Resultados
Serie 466 N.º 26	Cobayo 1-260 grs. 1 250 cc + L + (0.23) ; 2-260 grs. 1 300 cc + L + (0.23)	Sin edema, Pesa 260 grs. el 11/V/20 + el 8/V/20, a las 10 a. m. Autopsia: Lesiones típicas.
Serie 470 N.º 808	Cobayo 3-250 grs. 1 250 cc + L + (0.23) " 4 255 grs. 1 250 cc + L + (0.23)	+ el 9/V/20. 5 p. m. Autopsia: Lesio- nes típicas. + el 11/V/20. 8 a. m. Lesiones típicas.
Serie 480 N.º 200	Cobayo 5-260 grs. 1 300 cc + L + ; 6-260 grs. 1 300 cc + L +	Ligero edema en regresión el 11/V/20. Pesan 255 y 265 gramos respectiva- mente.
Serie 499 N.º 300	Cobayo 7-250 grs. 1 300 cc + L + ; 8-250 grs. 1 300 cc + L +	Ligero edema, que desaparece antes del 11/V/20. Peso del Núm. 7, 260 grs.; del Núm. 8, 265 grs.
Serie 503 N.º 96	Cclayo 9-255 grs. 1 350 cc + L + " 10-260 grs. 1 400 cc + L +	Sin edema. Pesa 265 grs el 11/V/20. + el 11/V/20, de mañana. Lesiones tí- picas.
Suero padrón	Cobayo 11-250 grs. 1 U. A. + L + " 12-255 grs. 1 U. A. + L +	+ el 11/V/20, mediodía. Lesiones tí- picas. + durante la noche del 9 al 10/V/20. Lesiones típicas.