

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOL. XI

Bogotá, abril de 1943

N.º 10

EDIFICIO DE LA FACULTAD DE MEDICINA - APARTADO 400

DIRECTOR

Prof. MARCO A. IRIARTE
Decano de la Facultad

COMITE DE REDACCION

Prof. Luis Patiño-Camargo
Prof. Jorge Bejarano
Prof. Santiago Triana Cortés

EL SUERO DE CONVALESCIENTE CONCENTRADO EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS, CON ESPECIAL APLICACION AL TIPO EXANTEMATICO, A LA PAROTIDITIS, AL SARAMPION Y A LA VARICELA

(Nota preliminar).

Por *A. Macchiavello, M. D.; Dr. P. H.*

(Jefe del Departamento de Investigaciones Científicas, Dirección General de Sanidad, Santiago de Chile).

Después de los ensayos de prevención del Tifo Exantemático realizadas utilizando suero de convalecientes, el método fué prácticamente abandonado por sus resultados inconstantes y por la escasa potencia de los sueros. Igual cosa puede decirse respecto a las propiedades curativas, aun menores que las preventivas. Evidentemente, el suero de convalecientes tifosos se muestra menos activo que el de convalecientes de otras enfermedades infecciosas, como sarripión, parotiditis, etc. (1 a 4).

En 1935, Zinsser y Castañeda logran obtener suero de caballo hiperinmune contra el Tifo, el mismo que pudo ser concentrado aprovechando la fracción globulínica soluble en agua. Con este suero, los autores citados logran proteger contra el Tifo experimental del cobayo, variedad mejicana, y con el suero concentrado, los mismos investigadores, con Hager, logran, posteriormente, protección contra el virus del Tifo europeo experimental. (5, 6, 7). Varela y Parada, comprueban lo primero y Macchiavello, lo último, en gran número de experiencias de lo que nosotros designamos como sero-protección (suero inyectado por distinta vía y no necesariamente al mismo tiempo que el virus, y, principalmente, sin que haya habido contacto previo entre ambos) (7 a 8).

Bustamante, Varela y Bosque Pichardo, y luégo, los dos primeros autores con Ríos Negrí, comprueban el valor preventivo del suero de Harvard contra el tifo mejicano del hombre y Macchiavello en Valparaíso, 1937, contra el tifo epidémico europeo (9, 10, 11).

El valor curativo del mismo suero fué ensayado con buenos resultados en el Tifo humano, por la Comisión de Médicos Mejicanos nombrada por el Departamento de Salubridad Pública de Méjico, Comisión que probó su utilidad frente al Tifo variedad murina. Resultados comparables obtuvo Machiavello, frente a la infección humana con virus epidémico europeo (12, 13, 14).

Zinsser y Macchiavello, obtuvieron resultados halagadores, usando el suero de Harvard para experiencias de sero-vacunación en cobayos; pero el método no ha llegado a ser aplicado al hombre por la dificultad que en la práctica habría para obtener siempre un balance perfecto entre el virus y el suero (15, 16).

Dada la gran dificultad de preparar suero antitifoso en caballo, lo que presupone facilidades para producción de antígeno rickettsial en gran escala, y frente al grave brote de Tifo habido en Chile a mediados de 1939, ofrecimos al doctor Leonardo Guzmán, entonces Director General de Sanidad, ocuparnos de encontrar un sustituto para el suero de Harvard.

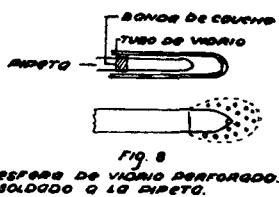
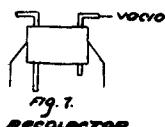
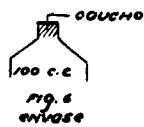
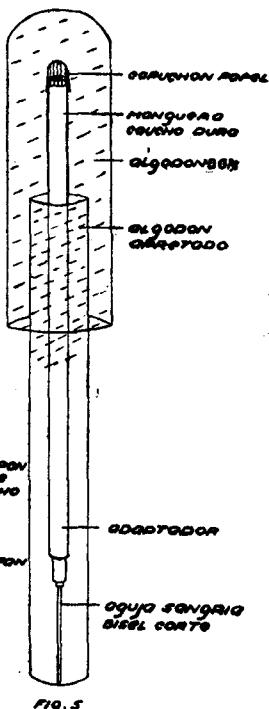
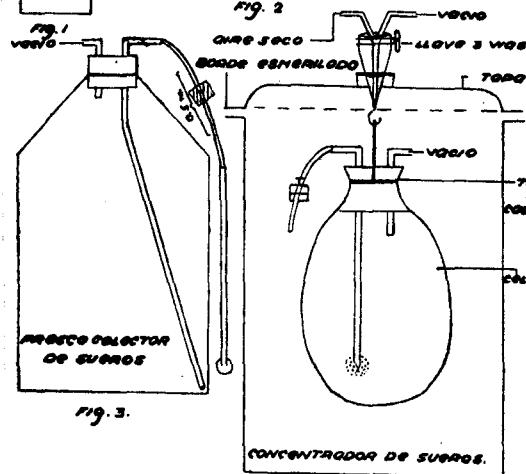
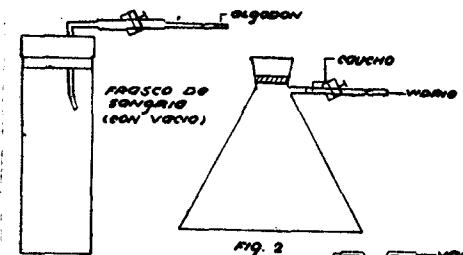
Uno de mis ayudantes, doctor Osvaldo Cifuentes, a la sazón Jefe Provincial de Santiago, nos dió las facilidades para practicar un ensayo en gran escala. Con Ovalle, pusimos en práctica un nuevo método de concentración del suero de convaleciente por mí ideado para la prevención de la parotiditis. El método resultó favorable y Ovalle pudo demostrar la eficacia de este suero de convaleciente, antitifoso concentrado, tanto en la enfermedad experimental del cobayo, como para la prevención del Tifo humano (17). Desgraciadamente en el trabajo de Ovalle no se detallan los pormenores de la técnica de preparación del suero concentrado y de numerosos laboratorios recibimos solicitudes para obtener esos detalles, lo que nos ha movido a prepara esta breve nota preliminar.

También nos induce a ello el hecho de que el suero concentrado de convaleciente se ha mostrado un preventivo de primer orden en la parotiditis, el sarampión y la varicela, lo que era de esperar dados los resultados obtenidos con la simple aplicación de sueros sin concentrar de convalecientes de esas enfermedades.

Material y métodos.

Las figuras que acompañan este artículo permiten una fácil comprensión de los materiales que se necesitan para practicar el método descrito.

Dadores. Se eligen casos de Tifo Exantemático que se encuentren entre el 4º y 10º día de convalecencia. Deben preferirse adultos hombres, entre 20 y 40 años, bien constituidos, con buen desarrollo de las venas del pliegue del codo. Generalmente en estos en-



APARATOS PARA CONCENTRACION DE SUCROS DE CONVALESCENTES SEGUN
O. MOCCHIOVELLO - 1.939.

fermos, si la evolución del Tifo ha sido normal y la temperatura y otros síntomas bien evidentes, la Reacción de Weil-Felix revelan tasas superiores al 1/600. Sueros con tasas de Weil-Felix inferiores a 1/300, deben ser desecharados, o tratados separadamente.

Extracción de la sangre. La extracción de la sangre debe hacerse en ayunas o lejos de las comidas. Las figuras Nos. 1 y 2, representan los dos tipos de frascos usados para este objeto. Pueden ser de 250 a 500 cm.³, según la cantidad de sangre que se desee extraer, lo que depende de la edad y constitución del paciente. En ambos frascos, lo esencial es poder hacer un vacío perfecto. Un codo de vidrio, o una tubuladura lateral propia del matraz, se conecta a una manguera de caucho de paredes duras, y ésta, a otro tubo de vidrio de unos 5 cm., que lleva una estrangulación en el centro. Para obturar la manguera, se la provee de una pinza de Hofmann (Cat. Thomas, 1931, Nos. 3268 ó 3269) o bien, de la pinza similar descrita en el mismo catálogo Nº 3275, que es más pequeña, aunque menos fuerte, o mejor aun, de la pinza Nº 3276 (Thomas), a la cual —una vez fija en la manguera—, se le pasan varias vueltas de elástico de caucho por sus extremos libres, para evitar que pueda caer. Para hacer el vacío es preferible usar una bomba de vacío, pero, de no poseerla, basta el vacío que provee una buena bomba de agua (Thomas, Nº 5286 New Form). Terminada la operación, se cierra la pinza, se desconecta el tubo de vidrio estrangulado de la manguera de la bomba de vacío y, bajo soplete se cierra el tubo a nivel de la estrangulación, dejando una gruesa punta cónica.

Al utilizar el frasco, se corta esta punta con una sierra para abrir ampolletas. Se flamea. Se conecta con la extremidad libre de la manguera de caucho, Fig. 3, que lleva en su otro extremo la aguja de sangría.

Esta manguera es de caucho no plegable y de lumen de paredes lisas sirviendo cualquier manguera de lumen de 3 1/16 pulgadas o 4 a 5 mm., que resista la succión del vacío del frasco. Si la superficie del lumen no es estrictamente lisa, es necesario protegerla con una capa de parafina, para evitar la rápida coagulación de la sangre. El largo de la manguera no debe exceder de 20 cm., siendo preferible las más cortas de 10 cm., aunque dificulten la manipulación del frasco. Un extremo se cierra con papel. El otro lleva fijo un adaptador o pieza intermedia para agujas de inyección, al cual se adapta una aguja de bisel corto y de calibre 19 o más gruesa. La manguera con la aguja se coloca en un tubo de vidrio al que se sujet a mediante algodón no absorbente, lo suficientemente apretado para que el tubo no caiga cuando se manipula el extremo libre de la goma. La extremidad libre se protege con un nuevo tubo, como en la Fig. 3 simplemente con papel. Cuando se usan muchas mangueras, pueden esterilizarse, envueltas individualmente, en un tubo

metálico para pipetas serológicas o para sondas. En tal caso las agujas deben ser esterilizadas aparte y en seco, para evitar que se cubran de herrumbre (Thomas, Nº 8251-C.).

Para puncionar la vena del pliegue del codo, el brazo debe estar en una posición que permita el fácil manejo del matraz. Si el paciente está en cama, el codo debe sobresalir del borde. Un ayudante ejecuta la punción de la vena; otro manipula el matraz. La punción debe ser hecha rápidamente y tan pronto la aguja esté en el lumen de la vena debe abrirse la pinza de Hofmann, evitando se produzca una succión que pliegue las paredes del vaso. El flujo de sangre debe ser continuo y se controla a través del tubo de vidrio.

Terminada la operación, después de extraer el volumen de sangre deseado, se cierra la pinza, se extrae la manguera de la vena retirando bruscamente la aguja, se separa del tubo de vidrio, se retira la aguja y se lava en agua corriente.

Obtención del suero. La sangre se deja coagular a temperatura ambiente, en el matraz inclinado (si Erlenmeyer); luego se coloca en la cámara fría. Si no se retrae el coágulo, se agita bruscamente el frasco hasta desprenderlo. El suero se extrae mediante el vacío usando el frasco de la Fig. 4, una vez que el suero está perfectamente límpido. Una de las tubuladuras de este frasco va unida a una manguera de caucho no plegable de largo suficiente para permitir su fácil manipulación. La manguera termina en una pipeta de vidrio de paredes gruesas cuyo extremo (fig. 8) está protegido por una esfera de cristal con numerosas perforaciones. Esta esfera permite una mejor extracción del suero pues protege la punta de la pipeta contra pequeños coágulos que la puedan obstruir. En caso de no poder fabricar esta pipeta, se recomienda ensanchar el extremo de una pipeta serológica de 2 cc., pasar una banda de caucho a 1 cm. de su extremidad y ajustar sobre esta banda un simple fondo de tubo de ensayo en el cual se han abierto varios orificios. Para abrir estos orificios se hace actuar la llama puntiforme del soplete sobre la pared del tubo y una vez fundida, se toca con una varilla de vidrio y se tracciona de manera que se forme una tubuladura que se lima en frío, a ras de la pared. O bien, una vez fundida la pared se hace estallar soplando en el tubo. Para abrir los otros agujeros, se tapan los ya existentes con los dedos, estando la mano forrada en guante de asbesto. El tubo del frasco que conecta con la goma, debe bajar hasta el fondo, siendo preferible hacerlo tocar en uno de los bordes de la base para facilitar las manipulaciones posteriores.

En este frasco deben recolectarse todos los sueros que sea posible, de acuerdo con su capacidad, con objeto de obtener una mezcla de sueros.

Las porciones de suero unidas al coágulo, se retiran exprimien-

do estos a través de gasa y centrifugando. Esta fracción, más los sueros hemolizados o quilosos, se recolectan en frasco separado y se tratan separadamente. A menudo suelen dar reacciones intensas.

Una vez llenos el frasco (Fig. 4), se adiciona de 0.3% de fenol al 90%, agitando continuamente. Se determina electrométricamente el pH, ajustándolo a pH 7.8, si necesario, para lo cual se adiciona el volumen conveniente de sol. N/ de Na(OH). Se practica una Reacción de Weil-Felix, cuyo resultado se anota en la etiqueta. Se numera el lote, haciendo contar la procedencia. Se cambia el tapón por uno estéril de caucho macizo y se lleva a la cámara fría donde debe permanecer hasta el momento de concentrarlo.

Concentración del suero. Varios métodos han sido utilizados para la concentración del suero u obtención de sus diversas fracciones. Se describe en detalles el método simple ideado por el autor. Cuando este método simple ya había sido completamente desarrollado tuvimos referencias de que Thalhimer ha descrito un método para el mismo objeto de concentrar sueros, método que desconocemos. Si las recomendaciones de este autor fueran más simples que las nuestras, podría reemplazarse esta parte del proceso de acuerdo con sus instrucciones.

1º *Método.* (Macchiavello y Ovalle, 1939).

El método consiste en provocar la concentración del suero por evaporación del agua en la superficie de una bolsa hecha con material usado para la diáisisis a través de membrana hemipermeable.

Un grueso tapón de caucho con doble perforación, se rebaja en su borde lateral de modo que quede cóncavo, o bien se labra una ranura circular que permita fijar firmemente una amarra.

Por los orificios del tapón se pasan un tubo de vidrio acodado que sobresalga dos a tres centímetros de la cara inferior del tapón, y una varilla acodada que por su extremo inferior termine en una esferita perforada, como la ya descrita para el frasco Fig. 4. A la parte horizontal de este tubo se une una manguera de caucho con una pinza Hofmann para cerrarla.

El tapón sirve de soporte a la bolsa de celofán. El papel celofán usado es el Nº 600, manufacturado por E. I. du Pont de Nemours & Co., Cellophane División, Wilmington, Delaware. Se vende en rollos de 24 pulgadas de ancho. El papel se corta en hojas circulares de radio unos 8 cm. más largo que el largo de la pipeta fijada al tapón. Estas hojas pueden servir dos veces lavándolas con jabón y agua y manteniéndolas sumergidas en solución de fenol al 1%.

Para construir la bolsa dializadora, basta plegar el borde libre del celofán sobre el borde cóncavo del tapón; atarlo con un cordel acordonado, dejando los cabos largos para poder colgar la bolsa. Para llenar ésta, se usa el método siguiente. Al frasco Fig. 4, que

contiene el suero, se le reemplaza el tapón de caucho por el tapón original (estéril) que lleva la pipeta que alcanza al borde del fondo del frasco. Al extremo libre de esta pipeta se ha quitado previamente la manguera de caucho y la varilla colectora de sueros. La extremidad del tubo de goma de la bolsa de celofán, se aplica al extremo de la varilla hueca del frasco Fig. 4. Se abre la pinza de Hoffmann. Se aplica suavemente el vacío sobre el otro tubo del tapón de la bolsa hasta que el suero llene los $\frac{3}{4}$ de su capacidad. Se repite la operación en tantas bolsas dializadoras como sea necesario.

La bolsa está ahora en condiciones de ser colgada en el desecador. Este aparato, puede ser un desecador corriente que posea llave o comunicación para el exterior; o bien, un frasco cuya tapa tenga el mismo dispositivo, mas un reborde que permita ser exactamente ajustada (mediante vaselina) al reborde del frasco; o bien, cualquier otro tipo de depósito susceptible de contener la bolsa con suero y de ser conectada al exterior por doble vía.

Nosotros usamos desecadores Thomas Cat. Nº 4440, y fabricamos la tapa con llave de triple vía y gancho, utilizando conexiones que permitan circular el aire dentro del frasco desecador.

Una de las conexiones se une a la bomba de vacío y la otra a un frasco o serie de frascos que permitan extraer la humedad del aire utilizando cualquiera de los métodos en uso y siempre que las sustancias absorbentes no desprendan vapores nocivos.

Se hace funcionar la bomba de vacío hasta que el aire del desecador es reemplazado por el aire seco y luego se cierra la llave que permite la entrada de éste, y se deja operando la bomba hasta hacer un cierto vacío en el desecador.

La membrana de celofán deja pasar el agua que se evapora rápidamente depositándose en forma de rocío en las paredes del frasco. Para removerlo se hace funcionar intermitentemente la corriente de aire seco y el vacío.

La concentración se lleva hasta el volumen final deseado. Para vaciar la bolsa de celofán se aplica el vacío a la tubuladura corta del frasco Fig. 7, conectando la tubuladura larga a la manguera de la pipeta fija al tapón de la bolsa. El vacío debe ser suavemente aplicado para evitar la ruptura de ella.

En un mismo frasco se colectan todos los concentrados, estableciendo la relación al volumen inicial del suero y practicando una nueva reacción del Weil-Felix.

Esta reacción no es un índice seguro del poder protector del producto final, de manera que si se desea un índice más perfecto es necesario ensayar el suero en animales. Pero esto no es tampoco un índice perfecto de la verdadera potencia del suero respecto al hombre.

Terminada la operación de concentración, el suero se filtra a través del filtro Seitz EK (esterilizante), previamente lavado con agua destilada, que se descarta. Sobre el producto final se mide el pH electrométricamente y en caso necesario se ajusta a pH 7.8.

Para repartir el suero usamos frascos de diferente capacidad, según los usos a que se les destina. Durante una epidemia, cuando numerosos contactos se inmunizan pasivamente en una misma casa, el frasco de 100 cm.³ es el más práctico. En general deben utilizarse tapones que permitan la extracción del suero a través de ellos, permitiendo el cierre perfecto del lugar de puntura. La extracción del suero se facilita inyectando con la geringa igual cantidad de aire al volumen de líquido que se desea extraer.

Algunos frascos útiles son: Thomas Cat.: Nos. 2319, de 20 cc.; Cat. Will, Nos. 1132, de 20 cc. y 1122, de 60 cc.; National Surgical Supply Co., Nº 14 Army Bottle, de 100 cc. Los tapones de caucho usados son: Nº 1 A Apron Stopper, para los frascos de 20 cc.; Adren Bottle Cap., o Nº 12 Army Stopper, para los frascos de 100 cc. (ambos de Nat. Surg. Sup.) y Nº 1133 Cat. Will, para los frascos de 60 cc.

Al suero concentrado se pueden agregar preservativos adicionales, como Merthiolate al 0.01%.

Cuando el suero concentrado precipita, debe tratarse de disolver el precipitado en agua salada al 0.4%. Si no se disuelve, se sube la concentración de sal a 0.8%. Probar la utilidad de esta fracción practicando una reacción de Weil-Felix y en caso que el título no sea apreciable, descartarla. Caso contrario mezclarla a los sueros lacados y a los extraídos por presión de los coágulos y concentrarlos conjuntamente. Este suero concentrado sólo debe usarse en casos de emergencia, pues son más aptos de producir reacciones que el producto obtenido de sueros límpidos.

Cualquiera que sea el título de la Reacción de Weil-Felix, la potencia del suero debe probarse inyectando por vía subcutánea dos series de cobayos previamente inoculados con 1/10 de cerebro de cobayos tifosos de pasaje, con 0,05, 0,1, 0,25 y 0,5 cm.³ de suero. Una serie recibe el virus por vía intraperitoneal al mismo tiempo que el suero, la otra serie, 48 horas antes. Se inoculan cobayos controles para ambas series. Se eligen animales de 350 gr. de peso.

Como no sabemos realmente cual es la dosis preventiva que debe aplicarse al hombre, arbitrariamente hemos elegido 5 cm.³ para niños y 10 cm.³ para adultos de suero por vía subcutánea; pero tenemos sospecha que dosis hasta de 2 cm.³ inyectadas en los 5 días siguientes a la infección bastan para suprimirla. La fórmula de usar por kilo de peso 1/4 de la dosis mínima que protege al cobayo, nos dió por lo general buenos resultados. Los fracasos fueron evidentemente debidos a infecciones que se encontraban con

más de 8 días de incubación, y en todos los casos, los tifos subsecuentes fueron muy leves. Así por ej. un suero que protege al cobayo de 350 gr. de peso con 0.1 cm.³, protegerá a un adulto de 70 k. con 5 cm.³.

$$V_h = \frac{V_c \times P_h}{P_c \times 4}$$

$V_h = \text{Vol. Enero a usar en el hombre}$
 $V_c = \text{» » que protege al cobayo}$
 $P_c = \text{Peso en K., del cobayo}$
 $P_h = \text{» » del hombre}$
 $4 = \text{constante}$
 $V_h = \frac{0.1 \times 70}{0.35 \times 4} = 5 \text{ cm}^3$

Si calculamos el peso medio de un adulto en 70 k., y en la mitad, el de los niños, para saber la dosis de suero a ser usada, basta multiplicar la unidad protectora del cobayo por 50 y por 25 respectivamente, lo que permite un cálculo instantáneo.

2º *Método.* Cuando las cantidades de suero son grandes y las instalaciones adecuadas, la concentración puede realizarse siguiendo el método descrito por Zinsser y Castañeda para concentrar el suero de caballo hiperínmune, según se realizó en el Laboratorio de Vacunas y Antitoxinas de Massachusetts. El suero se dializa en sacos de celofán contra agua corriente, por 5 días. El precipitado se obtiene por centrifugación en centrífuga Sharples, se tritura con polvo de vidrio y se resuspende en solución de cloruro de sodio. Antes de filtrarse el suero se refina por precipitación ácida y luego neutralización. Como preservativo se usa el Merthiolato a concentración final de 1/10.000. El método es igual al descrito en los Standard methods (Wadsworth) para concentrar sueros antipneumocócicos y antimeningocócicos.

Igualmente obtuvimos la fracción pseudoglobulínica, siguiendo el método standard, con el propósito de estudiar la posibilidad de obtener una fracción antitóxica; pero este producto no llegó a ensayarse en el hombre.

3º *Método.* Aplicando el método Lyophile de Flosdorff y Mudd (Jour. Immunol, 29: 389-425, 1935) se obtuvo suero de convaleciente desecado. En 3 series de cobayos se obtuvo protección completa contra el Tifo experimental, con dosis de 0.05 de suero seco diluido en el mínimo de volumen compatible con la re-disolución del mismo. En la primera serie el virus se inoculó 24 horas después de administrado el suero; en la segunda, contemporáneamente, y en la tercera, 24 horas antes.

Concentración de sueros de convalecientes de parotiditis, sarampión y varicela.

En los casos de parotiditis, el suero de convaleciente fué tomado después de la desaparición de todo síntoma o signo de enfer-

edad, especialmente después que las glándulas parótidas volvieron a su normalidad. En el sarampión y varicela se utilizó sueros de convalecientes, entre 10 y 15 días después de la desaparición de los síntomas.

Tratándose por lo general de niños, el método de obtención del suero fué más difícilmente aplicable, no pudiendo usarse matracas con vacío, de más de 200 cm.³ de capacidad.

Todas las manipulaciones del suero, se hicieron por el método de concentración descrito a propósito del Tifo. La concentración se llevó a lo menos a un volumen 1/3 del inicial. En vez de Cellophane Nº 600, se usó tubos dializadores de 28 mm. de diámetro, similar al descrito en Will Cat. Nº 6598. El grosor de la pared es de 0.18 mm. de manera que soporta mal el vacío, siendo preferible llenar la bolsa por presión sobre el frasco (Fig. 4).

Experimentación.

Tifo exantemático: Las experiencias en animales (cobayos) y la aplicación al hombre, del suero concentrado, como preventivo de la infección tifosa, fueron hechas por Ovalle y descritas en 1939 (17). En los cobayos, el suero protegió casi completamente contra el Tifo europeo experimental hasta 5 días después de administrado el virus. En el hombre se mostró como buen preventivo en 50 contactos de tifosos, de los cuales sólo dos enfermaron levemente.

Los escasos experimentos sobre el valor curativo de este suero, aplicado al hombre, son poco concluyentes y están inéditos. En el cobayo, el valor curativo de ensayos previos, fué nulo; pero sería necesario nuevos ensayos de dosis suficientes en el hombre, porque es probable que el suero tenga una cierta acción sobre los síntomas nerviosos, que no pueden apreciarse en la experimentación animal.

Parotiditis: Hess (20) encontró que 6 a 8 cm.³ de sangre de convaleciente, por vía intramuscular, protege contra la enfermedad, y Regan (21) demostró que bastan de 2 a 4 cm.³ para producir una buena protección.

Nuestra experiencia comporta dos series diversas. En la primera serie se comprenden 34 contactos familiares de casos bien desarrollados de parotiditis, siendo todos niños entre 1 y 12 años (tanto los casos como los contactos). Ninguno de los inyectados enfermó y en cambio enfermaron 40% de 90 contactos no tratados en las mismas familias, incluyendo 2 adultos que no habían sido tomados como controles. Las dosis inyectadas fueron 2 cm.³ de suero concentrado para niños de 1 año y 0.5 cm.³ adicional por cada año de edad. Las inyecciones intramusculares no produjeron ninguna reacción.

La segunda serie comprende 8 niños (entre ellos dos de los hijos del autor), de edad comprendida entre 5 y 11 años, en los cuales los síntomas se habían iniciado de 1 a 4 días antes, existiendo compromiso inicial o ya bien establecido de las parótidas. El suero se inyectó intramuscular, a las dosis y con los resultados siguientes:

	Años.	Suero.	Días de enfermedad.	Síntomas. Regresan en:	Curación.	T. Días de enfermedad.
1. S. M. L.	9	5.0cc.	1	24 hrs.	2 días	3
2. S. M. L.	8	7.0 "	1	24 "	2 "	3
3. I. V. V.	5	2.5 "	1	24 "	1 "	2
4. J. G. M.	7	3.5 "	2	24 "	2 "	4
5. F. C. M.	11	6.0 "	2	24 "	1 "	3
6. M. F. Z.	7	8.0 "	3	24 "	2 "	5
7. A. M. B.	10	10.0 "	4	28 "	3 "	7
8. I. S. P.	9	10.0 "	4	24 "	1 "	5

La acción más sorprendente del suero, es la inmediata regresión de la tumefacción parotídea. También hay una desaparición de los signos catarrales y de la fiebre, por lo general en el día subsiguiente a la aplicación del suero. Los contactos de estos enfermos se dejaron sin prevenir, con objeto de ensayar la aplicación del suero desde el primer día de enfermedad. De 18 contactos familiares y de 76 contactos de 2 enfermos en una Institución de enseñanza, sólo enfermaron 3 niños, aun cuando no se tomó ninguna precaución de aislamiento de los enfermos, lo que significa que la mayor parte de los contagios se hacen cuando el compromiso de las parótidas está bien establecido. Dos de los contactos que enfermaron y que a su vez no fueron tratados con suero, pertenecían a la Institución escolar y dieron origen a una epidemia de 22 casos, según referencias dadas posteriormente por el Director del establecimiento.

Sarampión. Es conocimiento general que el suero de convaleciente o de inmune, o la sangre total, en dosis adecuada, protege contra el sarampión si es aplicado antes del 5º día del período de incubación; lo modifica, si es aplicado entre el 5º y 10º día; disminuye la gravedad del ataque, si es inyectado antes de la erupción y aplicado después de la aparición de ésta, su administración es inútil.

Las dosis de 5 cm. de suero y de 15 ó 20 de sangre o suero de adulto inmune, resultan ser excesivas para niños pequeños que son los que más requieren una prevención total. Por otra parte la apli-

cación a los mismos de suero en la segunda mitad del período de incubación no modifica suficientemente la enfermedad como para quitarle todo peligro. De 41 casos de sarampión modificado por suero de convaleciente en niños menores de 2 años, 6 tuvieron complicaciones pulmonares pneumocócicas y 4 murieron. Este hecho nos indujo al uso de suero concentrado de convaleciente como preventivo, eligiendo sólo aquellos contactos en que se conoció en forma cierta la fecha de contagio. Los siguientes casos fueron considerados: un asilo para niños y un plantel educacional, por ser ambas experiencias concluyentes y tener controles. En otros casos individuales, la aplicación del suero dió buenos resultados, pero no hubo suficientes controles. Los detalles de las experiencias han sido resumidas en los cuadros I y II, aun cuando corresponden a sitios y épocas diferentes.

En el Asilo de Infantes, sobre 88 niños, 35 eran de 1 a 2 años y 53, de 3 a 5 años, estando ambos grupos separados flojamente. El contagio se originó contemporáneo a una fuerte epidemia en la ciudad. Un grupo de ex-asilados practicaron una visita al establecimiento y entre éstos, dos hermanos, que 2 y 3 días más tarde estaban en plena erupción morbiliforme. Es evidente que ambos se encontraban en período catarral, en el momento de su visita al asilo. Once y trece días más tarde enfermaron 2 del grupo de 1 y 2 años y dos del grupo de 3-5 años (no incluidos en la Tabla). El contacto entre estos enfermos y el resto de los asilados, fué continuo durante todo el período de incubación y sólo pudimos actuar cuando en uno de ellos se hizo el diagnóstico por la erupción y ya había a lo menos 3 días de contagio para el resto de los asilados. De 35 menores de 3 años, 11 pudieron ser inyectados con suero concentrado antes del 5º día después del contagio y 20, después del 5º día. Dada la edad de los expuestos, sólo se dejaron 3 controles sin inyectar. Los 3 enfermaron, recibiendo 2 de ellos suero en período catarral y 1 durante el período eruptivo. Sólo un niño de este grupo había tenido sarampión previamente. Del grupo de 3-5 años, once habían padecido la enfermedad. Treinta fueron protegidos con suero, enfermando uno levemente y uno de cierta gravedad. De 12 controles, 10 enfermaron, siendo 4 tratados por suero durante el período catarral y 6, durante el eruptivo.

La otra experiencia correspondió a un gran establecimiento escolar, donde en 3 días se presentaron 7 casos de sarampión, diagnosticados en período catarral por las enfermeras escolares. En las Tablas 1 y 2 pueden seguirse las incidencias de este episodio. De 469 niños, (no se incluyen los 7 casos origen de los contagios), 205 habían padecido anteriormente el sarampión. De 172 prevenidos con suero, sólo 3 enfermaron. De 92 controles, enfermaron 27

(29.3%) siendo tratados con suero, 13 en período catarral y 14 en período eruptivo.

Es interesante observar que en el conjunto de las dos experiencias de 174 contactos, inoculados antes del 5º día después del contagio, enfermaron 5, o sea, 2.87%; mientras que de los 59 inoculados después del 5º día, enfermaron 3, o sea, 5.08%. A igualdad de dosis por K de peso se notó que mientras menor fué la edad, menor fué el poder preventivo del suero. En el grupo de 1-2 años, 9.9% de los que recibieron suero preventivo, enfermaron; 6.6% del grupo de 3-5 años; 2.2% del de 6-10 años y 0% en el grupo 11 a 15 años. Todos los casos, menos 1, fueron leves y de los 19 inyectados con suero en período catarral, sólo 4 tuvieron erupción, siendo 1 grave, según se aprecia en la Tabla III.

Tabla III.—Evolución de los casos de sarampión inyectados con suero de convaleciente concentrado y frecuencia de la erupción.

Grup de edad. Años.	N.º enfermos.	Leves.	Síntomas. Graves.	Eruzión. Presentes.	Eruzión. Ausentes.
1-2	2	2	0	1	1
3-5	4	4	0	0	4
6-10	11	10	1	1	10
11-15	2	2	0	2	0
1- 15	19	18	1	4	10

Cuando el suero fué aplicado en el período eruptivo, antes del 4º día de la erupción, esta tendió a desaparecer inmediatamente, y todos los enfermos, menos 1, sanaron antes de los 5 días subsiguientes. Aplicaciones más tardías del suero, no acortaron la evolución de la erupción, pero en todos los casos disminuyeron notablemente los síntomas generales, la intensidad del rash y la fiebre.

Tabla I.—Contactos de sarampionosos tratados con suero concentrado de convalecientes. Los controles de la experiencia que enfermaron de sarampión fueron subsecuentemente tratados con el mismo suero, sea durante el período catarral, sea durante el período eruptivo.

I—ASILO DE MENORES

Grupo N. ^o	Contactos en el gpo.	Edades límites.	Días de incubación.	Dosis suero vía intrmlar.	Evolución clínica de los controles que enfermaron y de los controles enfermos
1	7	1- 2	-de 5	0.5 cm3.	1 enfermó muy levemente.
2	4	1- 2	-de 5	1.0 "	Ninguno enfermó.
3	12	3- 5	-de 5	1.0 "	1 enfermó. Signos catarrales.
4	9	3- 5	-de 5	1.5 "	Ninguno enfermó.
5	4	1- 2	6 -10	1.0 "	Ninguno enfermó.
6	16	1- 2	6 -10	1.5 "	2 enfermaron levemente.
7	9	3- 5	6 -10	2.0 "	1 enfermó grave.

Controles que enfermaron, tratados en período catarral:

8	2	1- 2		3.0	Erupción fugaz en 1. Curación antes del 5. ^o día.
9	4	3- 5		4.0	Curación antes del 4. ^o día.

Controles que enfermaron, tratados en período eruptivo (Días de erupción=E)

10	1	2	E 3	5.0	Curación en 3 días.
11	6	3- 5	E 2-4	7.5	Curación en 3 a días.

II—GRUPO ESCOLAR

12	63	6-10	-de 5	2.0	3 enfermaron levemente.
13	58	6-10	-de 5	2.5	Ninguno enfermó.
14	21	11-15	-de 5	2.5	Ninguno enfermó.
15	15	6-10	6 -10	3.0	Ninguno enfermó.
16	15	11-15	6 -10	3.0	Ninguno enfermó.

Controles que enfermaron, tratados en período catarral:

17	11	6-10		3.0	Curación antes del 5. ^o día en 9 casos. 1 grave con erup.
18	2	11-15		4.0	Erup. Curaron al 5. ^o y 7. ^o día.

Controles que enfermaron, tratados en período eruptivo. (Días de erupción=E)

19	5	6-10	E 2-4	5.0	Curación antes del 5. ^o día. 1 en 7 días.
20	6	6-10	E 5-8	7.5	Atenuación de los síntomas.
21	3	11-15	E 3-5-8	5-10	Atenuación de los síntomas.

1-21 273 1-15 700-0 (Apr.) Enfermaron 8 contactos de 233 y 40 controles de 107.

Tabla II.—Resumen de las condiciones epidemiológicas en dos grupos de niños en parte tratados con suero concentrado de convalecientes de sarampión, después de 4-5 días y 6-10 días de contacto con enfermos sarampiónosos. Comparación con grupo de susceptibles controles.

1.—Asilo de infantiles. Contagio proveniente de dos enfermos en período catarral. Cuatro casos previos a la experiencia no son considerados en las estadísticas que siguen.

Grupos de edades.	Niños en cada grupo.	Niños con antecedentes de sarampión.	Niños susceptibles inyectados con suero antes del 5.º dia. I. Entre 6-10 d. del período de incubación.	Total de niños inyectados.	Inyectados que enfermaron. N.º	Grupo susceptibles controles.	Controles que enfermaron. N.º	Controles que enfermaron. %
1-2 años	35	1	11	20	31	3	9.9	3
3-5	54	11	21	9	30	2	6.6	12
1-5	88	12	32	29	61	5	8.2	15

2.—Grupo escolar. Contagio proveniente de 7 escolares enfermos de sarampión, en período catarral, casos que no son considerados en la confección de la tabla.

Grupos de edades.	Niños en cada grupo.	Niños con antecedentes de sarampión.	Niños susceptibles inyectados con suero antes del 5.º dia. I. Entre 6-10 d. del período de incubación.	Total de niños inyectados.	Inyectados que enfermaron. N.º	Grupo susceptibles controles.	Controles que enfermaron. N.º	Controles que enfermaron. %
6-10	328	120	121	15	136	3	2.2	72
11-15	141	85	21	15	36	0	0.0	20
6-15	469	205	142	30	172	3	1.7	92
1-15	557	217	174	59	233	8	3.4	107

Ver en la Tabla I la cantidad de suero concentrado de convaleciente que se inyectó a cada grupo y la evolución de la enfermedad en los controles que enfermaron, que a su vez fueron tratados por el suero, sea en el período catarral, sea en el eruptivo. El número de controles en el grupo de 1-2 años, fue deliberadamente pequeño, dada la gravedad del sarampión en niños de esta edad.

Varicela. Nuestra experiencia sobre la acción del suero de convaleciente concentrado, en la prevención de la varicela, aunque no tan bien controlada como las anteriores descritas, fué si se quiere, más concluyente.

En un primer grupo se inyectaron 16 niños durante una epidemia de varicela y ninguno enfermó; pero ninguno de ellos tuvo controles y el contagio fué problemático.

En un segundo grupo se inyectaron con 1 a 2 cm.³ de suero concentrado 12 estudiantes de un curso en que uno de los compañeros había sido excluido por esta enfermedad. Ninguno enfermó, y si hubo 3 casos en un curso paralelo de niños mayores que jugaban en el mismo patio. Sin embargo, no fué posible definir la conexión de los contagios.

En un tercer grupo se reúnen 79 casos de contactos de varicela, en que uno o más hermanos habían tenido recientemente la enfermedad y en que uno o más niños convivientes pudieron ser dejados para controles. Este grupo fué inyectado con las siguientes cantidades de suero: 12, con 0.5 cm.³; 27, con 1 cm.³; 4 con 1.5 cm.³ y el resto, con 2 cm.³. Ni uno sólo de los inyectados preventivamente, enfermó. En cambio entre 144 contactos de este grupo, menores de 11 años, y sin antecedentes conocidos de enfermedad previa, 47 enfermaron, siendo de observar que 41 fueron menores de 7 años, sobre 93 menores de esta edad, lo que sugiere la posibilidad que el grupo de niños de 8-11 años, hubiera padecido ataques anteriores, en su mayor parte, que no fueron debidamente diagnosticados.

En 3 casos aplicamos el suero durante el primer brote de vesículas las cuales desecaron rápidamente, deteniéndose la evolución de la enfermedad con una pronta curación.

Discusión.

La sencillez de la preparación de suero concentrado de convalecientes de enfermedades infecto-contagiosas —tifo exantemático, parotiditis, sarampión y varicela— y los resultados obtenidos con su aplicación a contactos, durante el período de incubación de la enfermedad, favorecen nuestra opinión de que el método debe ser ampliamente usado en pediatría y en el control de aquellas enfermedades infecciosas para las cuales no existe una terapéutica específica.

Además, los efectos curativos innegables de tales sueros, pueden ser una ayuda inestimable para los clínicos, sobre todo cuando se trata de proteger grupos de edades en que la evolución de la enfermedad se acompaña de complicaciones mortales.

No creemos necesario, discutir los puntos que se relacionan con la conveniencia de producir enfermedades infecciosas atenuadas que dejen una inmunidad duradera, o simplemente proteger contra las infecciones mencionadas en forma total. Es un punto para ser discutido por los clínicos y no por los hombres de laboratorio.

El método permite poner en un plano de utilidad, una terapéutica preventiva y curativa racional, que a la hora presente, con el uso de sueros de convalecientes no concentrado, no encuentra extensa aplicación por los numerosos fracasos a que ha dado lugar.

Conclusiones.

Se describe la técnica sencilla que usa el autor para la concentración de sueros de convalecientes.

Se aduce experimentación para demostrar que el efecto preventivo y curativo del suero concentrado, es superior a la de los sueros no concentrados de convalecientes y se sugiere su uso en diversas enfermedades que no poseen terapéuticas o prevención específica.

Referencias.

- 1.—*Stillmunkes*.—Le serums de convalecents. 1937, Paris.
- 2.—*Nicolle y Conseil*.—Compt. rend. Soc. Biol. 83: 991. 1920.
- 3.—*Gordon, J. E. S.*—Bol. Of. San. Panamer. 11: 936. 1932.
- 4.—*Rosenau, M.* — Preventive Medicine & Hygiene, Six Ed., Appleton Century, 1935, New York.
- 5.—*Zinsser, H. y Castañeda, M. Ruiz*.—Jour. Exp. Med. 57: 391-398. 1933. 59: 471-478. 1934.
- 6.—*Zinsser, H. y Castañeda, M. Ruiz y Hager, F. D.*—Proc. Soc. Exp. Bio. & Med. 33: 44-47. 1935.
- 7.—*Varela, G.*—Medicina. 13: 523-525. 1933.
- 8.—*Macchiavello, A.*—Estudios sobre Bacteriología e Inmunología del Tifo Exantemático. Impr. Universo. Santiago de Chile, 1938. (Pág. 131 y sig.).
- 9.—*Bustamante, M.; Varela, G. y Bosque Pichardo, G.*—Medicina. 14: 309-313. 1934.
- 10.—*Bustamante, Varela, G. y Ríos Negri*.—Bol. Of. San. Panamer. 14: 511. 1935.
- 11.—*Macchiavello, A.*—Loc. cit. Pág. 163-182.
- 12.—*Viesca Benavides, E.*—Tesis. México, 1933.
- 13.—Informe de la Comisión para el Estudio del Suero. Méjico. Bol. Inst. Higiene 2: 106. 1935.

- 14.—*Macchiavello, A.*—Loc. cit. Pags. 183-203.
- 15.—*Zinsser, H. & Macchiavello, A.*—Jour. Exp. Med. 64: 673.
1936.
 - 16.—*Macchiavello, A.*—Loc. cit. 142-159.
 - 17.—*Ovalle, H.*—Rev. Chil. de Hig. y Med. Prev. 2: 349-361.
1939.
 - 18.—Standard Methods, Wadsworth. Williams ad Wilkins, 2Nd Ed. 1939.
 - 19.—*Flosdorf y Mudd.*—Jour. Immunol. 29: 389. 1935.
 - 20.—*Hess.*—Proc. Soc. Exp. Biol. y Med. 12: 144. 1915.
 - 21.—*Regan.*—Jour. Am. Med. Ass. 84: 279. 1925.